

Kuupäev: 11. märts 2016

Natalizumab (TYSABRI) ohutusala teave: uuendatud meetmed PML riski minimeerimiseks

Lugupeetud tervishoiutöötaja!

Kooskõlas Euroopa Ravimiameti (EMA) ja Eesti Ravimiametiga soovib Biogen teile meelde tuletada peamised meetmed progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) riski minimeerimiseks. TYSABRI't saavatel patsientidel ja teavitada teid mõnedest tähtsatest uutest meetmetest, millest võib olla kasu PML kiiremal avastamisel, eesmärgiga parandada tulemusi nendel patsientidel, kellel areneb PML.

Kokkuvõte

- **Hiljutine analüüs näitab:**
 - PML varajane avastamine on seotud paremate ravitulemustega ja
 - PML, mis on diagnoosimisel kliiniliselt asümptomaatiline, võib MRT-s kajastuda ühesagaralise haigusena sagedamini kui sümptomaatiline PML, mis tähendab kõrgemat ellujäämismäära ja paremat kliinilist tulemust.
- Kõrgema PML riskiga patsientidel tuleb kaaluda sagedasemat MRT tegemist (nt iga 3–6 kuu järel), kasutades lühendatud MRT protokollid (FLAIR, T2-kaalutud ja DW-kujutised).
- Patsientidel, kes ei ole varem immunosupressiivset ravi saanud ja kes on JCV-vastaste antikehade suhtes positiivsed, on JCV-vastaste antikehade reaktsiooni tase (indeks) seotud PML riski tasemega.
 - Hetkel on tõendatud, et PML risk on madal, kui indeksi väärtus on $\leq 0,9$ ja suureneb märkimisväärselt, kui indeksi väärtus ületab 1,5 patsientidel, keda on ravitud TYSABRI'ga kauem kui 2 aastat.
- Kõrgema PML riskiga on patsiendid, kes:
 - on JCV-vastaste antikehade suhtes positiivsed, on saanud Tysabri-ravi kauem kui 2 aastat ja on saanud varasemat immunosupressiivset ravi või
 - kelle JCV-vastaste antikehade reaktsioon on tugev (kõrge indeks), kes on saanud TYSABRI ravi kauem kui 2 aastat ja kes ei ole varem immunosupressiivset ravi saanud.
- Patsiente, kelle JCV-vastaste antikehade indeksi väärtused on madalad ja kes ei ole varem immunosupressiivset ravi saanud, tuleb alates hetkest, kui nende ravi on kestnud 2 aastat, kontrollida regulaarselt iga 6 kuu järel.

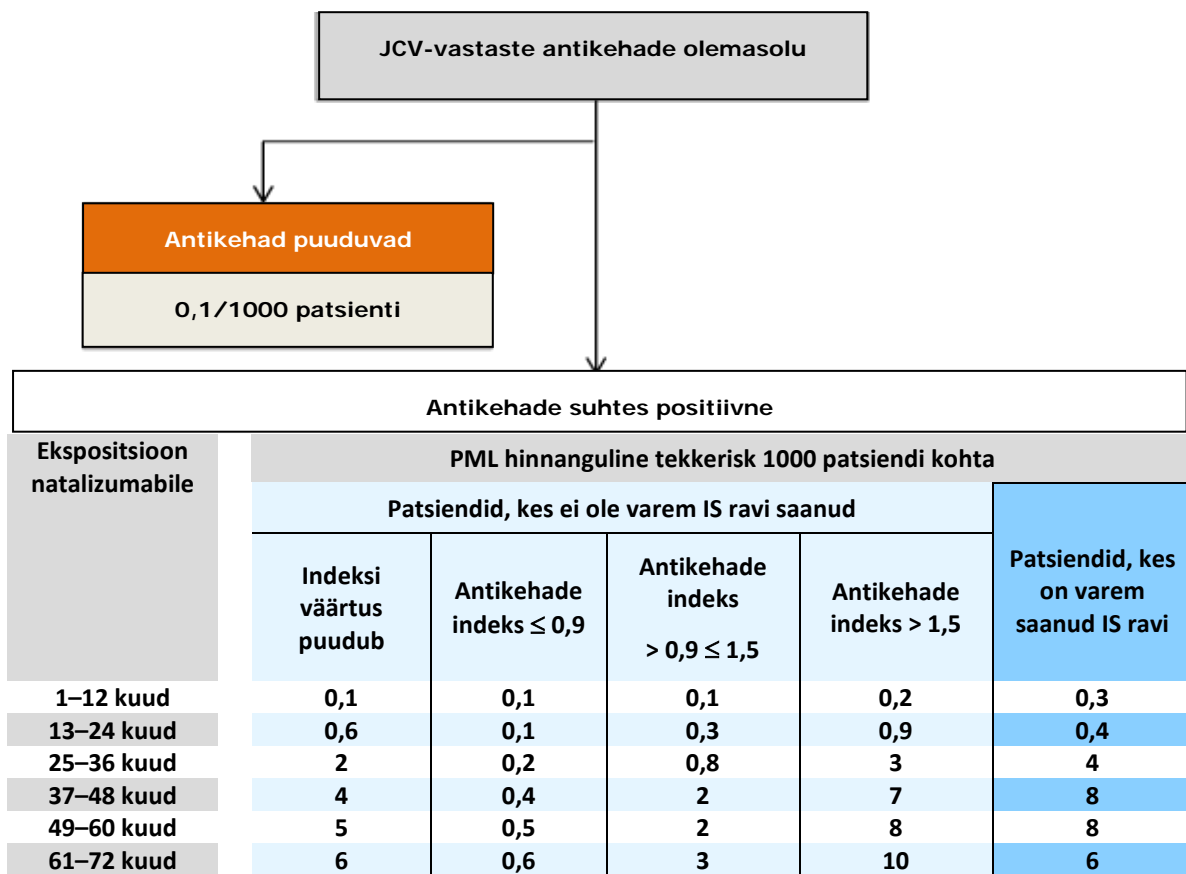
Täpsemad soovitused on antud koolitusmaterjalis, mida hetkel veel koostatakse ja mis saadetakse teile eraldi. Kokkuvõte: vt lisa 1.

Ohutusprobleemi taust

On teada, et PML risk TYSABRI't saavatel patsientidel on juba algselt kõrgem neil patsientidel, kes on seerumi JCV-vastaste antikehade suhtes positiivsed, kes on varem saanud immunosupressiivset ravi ja kelle ekspositsioon TYSABRI'le on pikema kestusega (eriti pärast 2-aastast ravi).

PML riskihindamise uuendatud andmed TYSABRI-ravi saavatel inimestel pärinevad mitmest suurest kliinilisest uuringust (vt allpool). Mis puudutab patsiente, kes varem immunosupressiivset ravi ei ole saanud, siis nende puhul sisaldab tabel nüüd ka informatsiooni JCV-vastase antikeha reaktsiooni (indeks) ja PML tekkeriski vahelise seose kohta.

Joonis 1: PML riskihindamise uuendatud andmed Tysabri-ravi saavatel patsientidel



JCV-vastaste antikehade suhtes positiivsete patsientide puhul saadi PML riskihinnangud elutabeli meetodil. Meetod põhines 21 696 patsiendi koondandmetel, kes osalesid kliinilistes uuringutes STRATIFY-2, TOP, TYGRIS ja STRATA. PML riski edasine stratifitseerimine JCV-vastase antikeha indeksi intervalli järgi patsientidel, kes ei ole varem immunosupressiivset ravi saanud, toimus tuletamise teel, üldise iga-aastase riski kombineerimisel antikeha indeksi jaotusega. PML risk patsientidel, kes on JCV-vastaste antikehade suhtes negatiivsed, määrati hinnanguliselt ligikaudu 125 000 eksponeeritud patsiendilt saadud turuletulekujärgsete andmete põhjal.

„Teave arstile“ ja „Ravijuhised“ sisaldavad põhjalikku informatsiooni PML diagnoosimise, riski stratifitseerimise ja ravi kohta. Seda teavet uuendatakse lisades PML riski prognoosid erinevates patsiendirühmades. Samuti uuendatakse ravi alustamise ja jätkamise vormid ning patsiendi hoiatuskaart ning võetakse kasutusele ravi katkestamise vorm.

Uuendatakse ka ravimi omaduste kokkuvõtet (SmPC) ja pakendi infolehte (PL).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kõigist ilmnenu kõrvaltoimetest tuleb teavitada Ravimiametit või müügiloa hoidjat.

Ravimiamet: kasutage ravimi kõrvaltoimest teatamise vormi (leitav veebiaadressilt:

<http://www.ravimiamet.ee>).

Ettevõtte kontaktandmed

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kohta, pöörduge palun UAB "JOHNSON & JOHNSON" Eesti filiaali poole telefonil +372 617 7410.

Lisa 1

PML riski minimeerimiseks on soovitatav rakendada järgmisi toiminguid.

- **Enne TYSABRI-ravi alustamist:**

- Nõustage patsiente ja hooldajaid PML riskidest, kasutades ravi alustamise vormi.
- Teavitage neid võimalikest varajastest kliinilistest sümptomitest, millest nad peavad olema teadlikud, samuti vajadusest teavitada sellistest sümptomitest kohe, kui need peaksid tekkima.
- Määrake ravieelne JCV-vastaste antikehade tase, millest on abi PML riski stratifitseerimisel. Enne ravi alustamist peab olemas olema hiljuti tehtud MRT (tavaliselt viimase 3 kuu jooksul), mida saab edaspidi kasutada patsiendi seisundi võrdlemisel ravieelsega.

- **TYSABRI-ravi ajal:**

- Patsientide kliinilisel jälgimisel kontrollige nende seisundit regulaarsete intervallide järel uute neuroloogiliste nähtude ja sümptomite suhtes (nt motoorsed, kognitiivsed või psühhiaatrilised sümptomid).
- Tehke täielik aju MRT vähemalt üks kord aastas kogu ravi kestel.
- Arvestage diferentsiaaldiagnostikas PML võimalusega mis tahes patsiendi puhul, kellel esineb neuroloogilisi sümptomeid ja/või uusi ajukoldeid MRT uuringul. Pange tähele, et teatatud on asümptomaatilise PML juhtumitest, mis põhinesid MRT uuringul ja tserebrospinaalvedeliku JCV DNA positiivsel tulemusel.
- Määrake iga 6 kuu järel JCV-vastased antikehad patsientidel, kes on olnud antikehade suhtes negatiivsed. Ka neid patsiente, kelle indeksi väärtused on madalad ja kes ei ole varem immunosupressiivset ravi saanud, tuleb alates hetkest, kui nende ravi on kestnud 2 aastat, kontrollida regulaarselt iga 6 kuu järel.
- Kui patsiendi ravi on kestnud 2 aastat, peate teda uuesti teavitama TYSABRI kasutamisega seonduvast PML riskist.

Patsiendid, kellel on suurem risk PML tekkeks:

PML avastamiseks tuleb sagedamini (nt iga 3–6 kuu tagant) teha aju MRT, kasutades lühendatud MRT protokollit (mis hõlmab FLAIR, T2-kaalutud ja DW-kujutisi). PML varasem avastamine asümptomaatilistel patsientidel on seotud paremate PML ravitulemustega.

- PML kahtlusel tuleb MRT protokollit laiendada ning lisada kontrastainega T1-kaalutud kujutise uuring, samuti määrata ülitundliku PCR-analüüsi abil JCV DNA tserebrospinaalvedelikus.
- Mõnikord, eriti väikeste kolletega patsientidel, on MRT-s täheldatud PML kahjustusi ainult hallaine osas.

PML kahtlusel:

- Peatage TYSABRI-ravi ja uurige patsienti hoolikalt, kuni PML on välistatud.

Pärast TYSABRI-ravi katkestamist:

- Nõustage patsiente ja hooldajaid, et nad peavad jätkuvalt olema teadlikud PML riski püsimisest kuni 6 kuud pärast ravi peatamist. Kasutage ravi katkestamise vormi.
- MRT jälgimist protokollit alusel tuleb jätkata veel 6 kuud, sest selle aja jooksul pärast ravi lõpetamist on mõnedel patsientidel avastatud PML.