



Dagsetning: 15. mars 2016

Natalizúmab (TYSABRI): Uppfærðar ráðleggingar til að lágmarka áhættu á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu

Ágæti heilbrigðisstarfsmaður,

Í samráði við Lyfjastofnun Evrópu (EMA) og Lyfjastofnun vill Biogen minna á mikilvægar aðgerðir til að lágmarka áhættu á ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML-heilabólgu) hjá sjúklingum sem fá TYSABRI og upplýsa um mikilvægar nýjar aðgerðir sem stuðla að greiningu á PML-heilabólgu fyrr svo bæta megi enn frekar útkomu sjúklinga sem fá PML-heilabólgu.

Samantekt

- **Nýlegar rannsóknir benda til þess að:**
 - Þegar PML-heilabólga uppgötvast snemma aukast líkur á betri útkomu og
 - PML-heilabólga sem hefur engin klínísk einkenni við greiningu getur komið oftast fram sem einblaða (unilobar) sjúkdómur í segulómun en PML-heilabólga með einkennum, með hærra lifunarhlutfall og betri klíníska útkomu.
- Íhuga skal tíðari segulómun (t.d. á 3-6 mánaða fresti) með styttri aðferðalýsingu (FLAIR, T2-veginni (T2-weighted) og DW-myndun (DW-imaging)) fyrir sjúklinga sem eru í meiri áhættu á að fá PML-heilabólgu.
- Hjá sjúklingum sem ekki hafa áður notað ónæmisbælandi lyf og hafa mótefni gegn JC-veiru er samband á milli magns mótefnasvörunar við JC-veiru og hversu mikil áhættan er á að fá PML-heilabólgu.
 - Núverandi upplýsingar benda til þess að hættan á PML-heilabólgu sé lítil við gildi sem er jafnt eða minna en 0,9 og aukist verulega við gildi yfir 1,5 hjá sjúklingum sem hafa notað TYSABRI í meira en 2 ár.
- Sjúklingar í meiri hættu á að fá PML-heilabólgu eru þeir sem:
 - Hafa mótefni gegn JC-veiru og hafa fengið TYSABRI í meira en 2 ár og hafa áður fengið ónæmisbælandi lyfjum, eða
 - Hafa mikla mótefnasvörun gegn JC-veiru og hafa fengið TYSABRI í meira en 2 ár og hafa ekki áður fengið ónæmisbælandi lyf.
- Sjúklingar með litla mótefnasvörun gegn JC-veiru og enga sögu um notkun ónæmisbælandi lyfja ættu að undirgangast mótefnamælingu á 6 mánaða fresti þar til þeir hafa undirgengist meðferð í 2 ár.

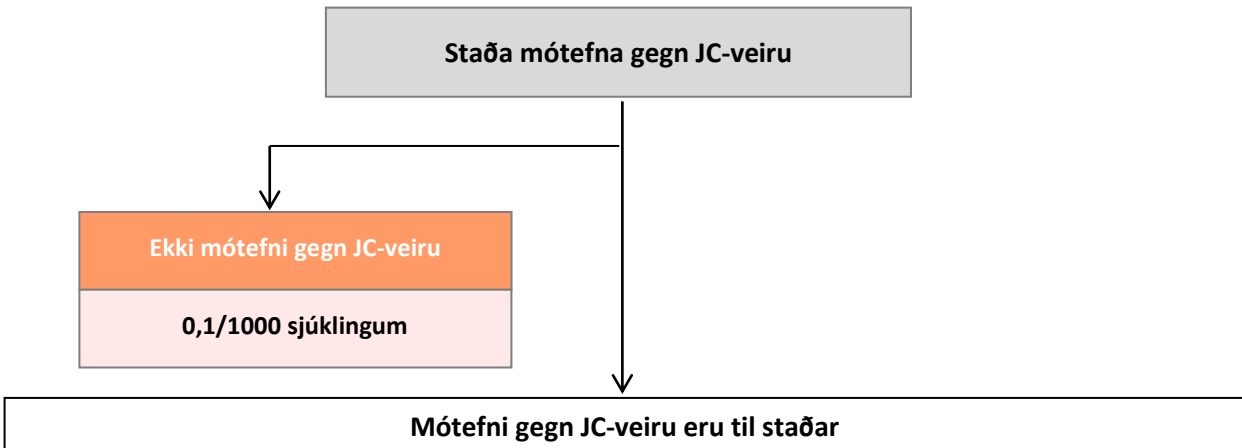
Ítarlegri ráðleggingar verða veittar í fræðsluefni sem er í vinnslu og verður dreift síðar. Samantekt er að finna í viðauka 1.

Bakgrunnsupplýsingar um öryggi

Þekkt er að sjúklingar sem eru með mótefni gegn JC-veiru í sermi, sem hafa áður fengið ónæmisbælandi lyf og hafa fengið TYSABRI í lengri tíma (sérstaklega eftir 2 ár) eru í aukinni hættu á að fá PML-heilabólgu.

Uppfært áhættumat um PML-heilabólgu hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með TYSABRI liggur fyrir úr ýmsum stórum klínískum rannsóknum (sjá hér fyrir neðan). Taflan sýnir nú tengsl á milli mótefnasvörunar gegn JC-veiru og áhættu á að fá PML-heilabólgu hjá sjúklingum sem ekki hafa áður notað ónæmisbælandi lyf.

Mynd 1 Uppfært áhættumat um PML-heilabólgu hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með TYSABRI



Útsetning fyrir natalízúmabi	PML-áhættumat á hverja 1000 sjúklinga				
	Sjúklingar sem ekki hafa notað ónæmisbælandi lyf				Sjúklingar sem hafa notað ónæmisbælandi lyf
	Ekkert gildi	Mótefnagildi ≤ 0,9	Mótefnagildi > 0,9 ≤ 1,5	Mótefnagildi > 1,5	
1-12 mánuðir	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 mánuðir	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 mánuðir	2	0,2	0,8	3	4
37-48 mánuðir	4	0,4	2	7	8
49-60 mánuðir	5	0,5	2	8	8
61-72 mánuðir	6	0,6	3	10	6

Áhættumat um PML-heilabólgu hjá sjúklingum með mótefni gegn JC-veiru var gert með líftöflugreiningu (Life Table method) byggðri á sameinaðri greiningu á 21.696 sjúklingum sem tóku þátt í klínísku rannsóknunum STRATIFY-2, TOP, TYGRIS og STRATA. Frekari lagskipting hættu á PML-heilabólgu eftir magni mótefnasvörunar gegn JC-veiru hjá sjúklingum sem ekki hafa áður notað ónæmisbælandi lyf var gerð með því að sameina heildar-ársáhættu og mismunandi mótefnagildi. Hættan á PML-heilabólgu hjá sjúklingum sem ekki höfðu mótefni gegn JC-veiru var áætluð á grundvelli upplýsinga eftir markaðssetningu lyfsins frá um það bil 125.000 sjúklingum sem fengið höfðu lyfið.

Upplýsingar handa læknum og Leiðbeiningar um meðhöndlun innihalda ítarlegar upplýsingar um greiningu, áhættulagskiptingu og meðferð við PML-heilabólgu. Verið er að uppfæra þessi gögn með áætlaðri áhættu á PML-heilabólgu hjá mismunandi undirhópum sjúklinga. Einnig er verið að uppfæra eyðublað fyrir upphaf og áframhald meðferðar og öryggiskort fyrir sjúklinga auk þess sem eyðublað fyrir stöðvun meðferðar bætist við.

Samantekt á eiginleikum lyfs og fylgiseðill verða einnig uppfærð.

Tilkynning aukaverkana

Heilbrigðisstarfsmenn ættu alltaf að tilkynna um grun á aukaverkunum í tengslum við notkun TYSABRI til Lyfjastofnunar, sjá leiðbeiningar og eyðublöð á vef stofnunarinnar: www.lyfjastofnun.is.

Samskiptaupplýsingar fyrirtækis

Samskiptaupplýsingar fyrir frekari upplýsingar eru í samantekt á eiginleikum lyfs og fylgiseðli á www.serlyfjaskra.is.

Virðingarfyllst,

Sölu- og markaðsstjóri Biogen
Icepharma hf, Lynghálsi 13
Reykjavík 110
thorunn.@icepharma.is, s.5408000

Viðauki 1

Eftirfarandi aðgerðir eru ráðlagðar til að lágmarka hættu á PML-heilabólgu:

- **Áður en meðferð með TYSABRI er hafin:**

- Veitið sjúklingum og umönnunaraðilum ráðgjöf um hættuna á PML-heilabólgu með því að nota Eyðublað fyrir upphaf meðferðar.
- Upplýsið þau um hugsanleg fyrstu einkenni sem þarf að hafa í huga og að áriðandi er að tilkynna tafarlaust um þau ef þau koma fram.
- Framkvæmið próf á mótefnum gegn JC-veiru til að staðfesta grunnildi sem hjálpar til við áhættulagskiptingu. Nýlegsegulómunargreining (innan við 3 mánaða gömul) þarf að liggja fyrir til hliðsjónar áður en meðferð er hafin.

- **Á meðan meðferð með TYSABRI stendur:**

- Hafið reglulegt klínískt eftirlit með merkjum og einkennum um nýjar taugafræðilegar starfstruflanir (t.d. einkenni tengd hreyfingu, skilvitlegri getu eða geðræn einkenni).
- Framkvæmið segulómun á höfði minnst árlega meðan á meðferðinni stendur.
- Hafa skal PML-heilabólgu í huga við mismunargreiningu hjá sjúklingum sem sýna taugafræðileg einkenni og/eða nýjar meinsemdir í heila samkvæmt segulómun. Athugið að tilkynnt hefur verið um tilfelli einkennalausrar PML-heilabólgu samkvæmt segulómun og jákvæðu prófi á DNA frá JC-veiru í heila- og mænuvökva.
- Prófið fyrir mótefnum gegn JC-veiru á 6 mánaða fresti hjá sjúklingum sem ekki hafa mælanleg mótefni. Sjúklingar með litla mótefnasvörun og enga sögu um notkun ónæmisbælandi lyfja ættu einnig að undirgangast prófun á 6 mánaða fresti þar til þeir hafa fengið meðferð í 2 ár.
- Eftir 2 ára meðferð skal upplýsa sjúklinginn aftur um áhættu á PML-heilabólgu við meðferð með TYSABRI.

Fyrir sjúklinga í meiri áhættu á PML-heilabólgu:

Íhuga skal tíðari skimun fyrir PML-heilabólgu með segulómun á höfði (t.d. á 3-6 mánaða fresti) með styttri aðferðarlýsingu (með FLAIR, T2-veginni og DW-myndun): greining PML-heilabólgu fyrir hjá einkennalausum sjúklingum tengist betri útkomu PML-heilabólgu.

- Ef grunur leikur á um PML-heilabólgu skal auka við aðferðarlýsingu fyrir segulómun þannig að hún innihaldi T1-vegnar greiningar með skyggningu (contrast-enhanced T1-weighted imaging) og íhuga skal að gera prófun á DNA JC-veiru í heila- og mænuvökva með ofurnæmri PCR-prófun.
- Einstöku sinnum hefur PML-heilabólga eingöngu sést í gráa efni heilans við segulómun, einkum hjá sjúklingum með litlar meinsemdir.

Ef grunur leikur á um PML-heilabólgu á einhverju stigi:

- Stöðvið meðferð með TYSABRI og rannsakið eins og við á þar til PML-heilabólga hefur verið útilokuð.

Eftir að meðferð með TYSABRI lýkur:

- Ráðleggið sjúklingum og umönnunaraðilum að vera áfram vakandi fyrir hættunni á PML-heilabólgu í allt að 6 mánuði eftir að meðferðinni lýkur, með eyðublaðinu fyrir stöðvun meðferðar.
- Halda skal áfram með fyrri aðferð segulómunareftirlits í 6 mánuði í viðbót, þar sem PML-heilabólga hefur sést hjá sjúklingum á því tímabili eftir að meðferð lauk.