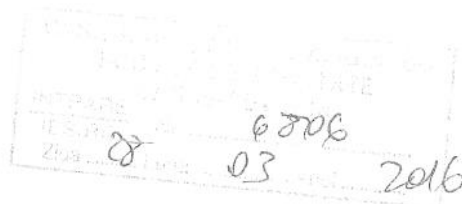


AG 666 / 28.03.2016

Către,
Casa de Asigurări de Sănătate

În atenția,
Doamnei/Domnului Președinte - Director General



În conformitate cu adresa ANMDM nr. 23094E/15.03.2016, înregistrată la C.N.A.S. – cu nr. P 2110/15.03.2016 vă aducem la cunoștință măsurile întreprinse de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDM) și compania Biogen Idec Limited prin Madison Pharma srl pentru informarea corpului medical referitor la medicamentul *Tysabri* (natalizumab) privind actualizarea măsurilor pentru reducerea la minimum a riscului de apariție a leucoencefalopatiei multifocale progresive.

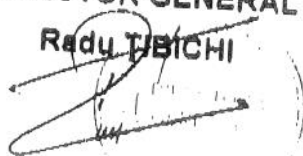
Vă rugăm să luați măsuri de informare a furnizorilor de servicii medicale prin afișarea pe pagina electronică a casei de asigurări de sănătate, în loc vizibil, a documentului „Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății *Tysabri* (natalizumab): actualizarea măsurilor pentru reducerea la minimum a riscului de apariție a leucoencefalopatiei multifocale progresive.”

Anexăm în fotocopie documentul respectiv.

Cu stimă,

DIRECTOR GENERAL

Radu TIBICHI



1/4
CNSA
Medicinel
Comunicare

Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății
TYSABRI (natalizumab): actualizarea măsurilor pentru reducerea la
minimum a riscului de apariție a leucoencefalopatiei multifocale progresive

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

De comun acord cu Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) și Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale, compania Biogen dorește să vă readucă în atenție măsurile esențiale pentru reducerea la minimum a riscului de apariție a leucoencefalopatiei multifocale progresive (LMP) la pacienții care primesc tratament cu TYSABRI și să vă informeze în legătură cu unele măsuri noi și importante care pot facilita identificarea precoce a LMP, cu scopul de a îmbunătăți perspectivele evoluției clinice la pacienții care dezvoltă LMP.

Rezumat:

- Analizele recente sugerează următoarele:
 - Detectarea precoce a LMP este asociată cu rezultate mai bune.
 - Cazurile de LMP care sunt asimptomatice clinic la momentul diagnosticării se pot asocia cu afectare unilobară depistată la scanarea prin IRM (Imagistică prin Rezonanță Magnetică) mai frecvent decât cazurile de LMP simptomatice, având o rată de supraviețuire mai mare și rezultate clinice mai bune.
- Trebuie luată în considerare efectuarea mai frecventă a unor examinări imagistice IRM (de exemplu, la fiecare 3-6 luni), folosind un protocol IRM simplificat (care să includă secvențe FLAIR, în ponderație T2 și DWI) în cazul pacienților cu risc mai mare de apariție a LMP.
- La pacienții care nu au primit anterior tratament imunosupresor și au rezultat pozitiv la testarea pentru anticorpi anti-JCV, nivelul de anticorpi anti-JCV (titrul) este asociat cu nivelul riscului de apariție a LMP.
- Dovezile actuale sugerează faptul că riscul de apariție a LMP este mic la o valoare a titrului $\leq 0,9$ și crește substanțial în cazul valorilor peste 1,5 la pacienții care au urmat tratament cu TYSABRI timp de mai mult de 2 ani.

- Pacienții cu risc mai mare de apariție a LMP îi includ pe cei care:
 - Au rezultat pozitiv la testarea pentru anticorpi anti-JCV, au primit tratament cu TYSABRI mai mult de 2 ani și au primit anterior tratament imunosupresor, sau
 - Au o valoare mare a titrului de anticorpi anti-JCV, au primit tratament cu TYSABRI mai mult de 2 ani și nu au primit anterior tratament imunosupresor.
- Pacienții cu valori mici a titrului de anticorpi anti-JCV și fără antecedente de utilizare a tratamentului imunosupresor trebuie să fie retestați la fiecare 6 luni după ce ating o vechime de 2 ani a tratamentului.

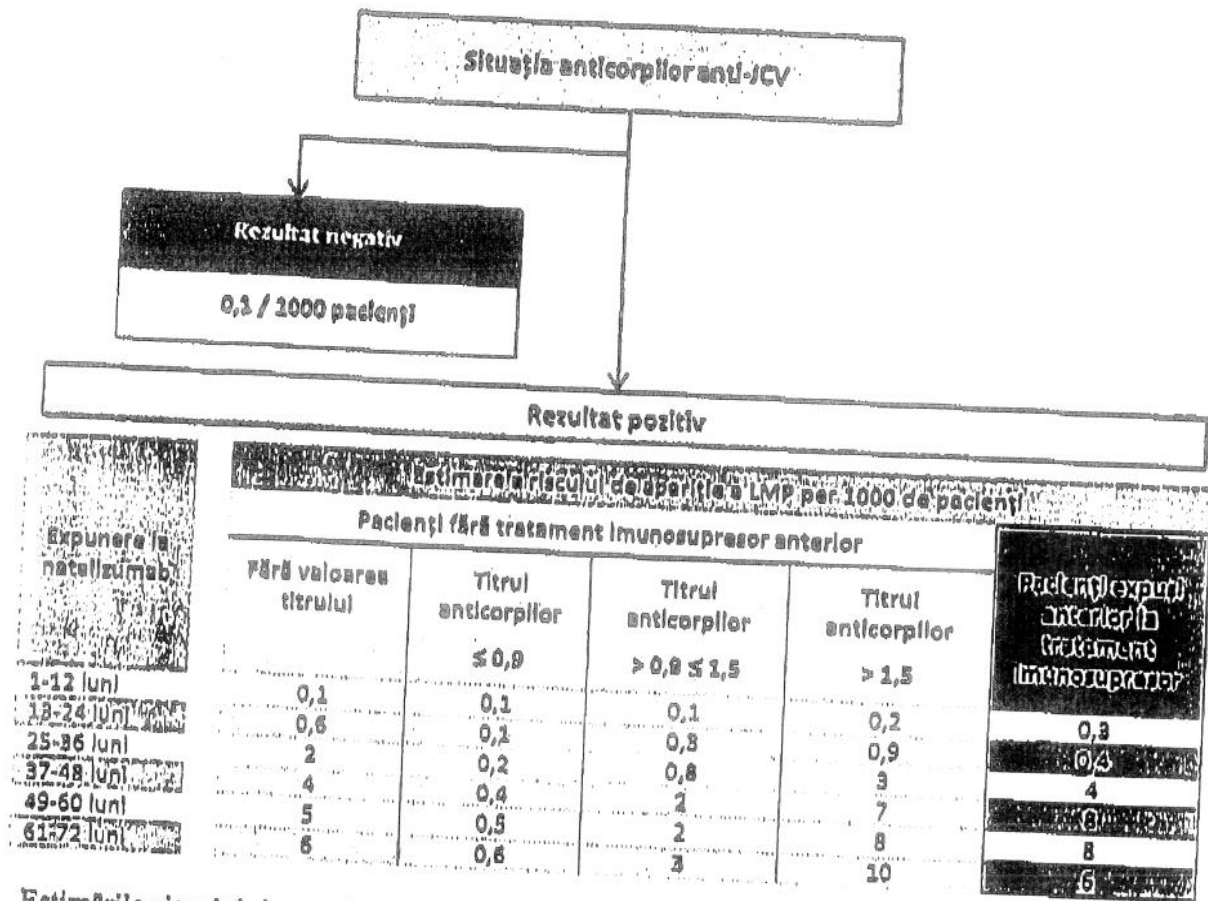
Vor fi oferite recomandări suplimentare, mai detaliate, în materialul educațional care se află, în prezent, în pregătire și care va fi distribuit separat. Pentru un rezumat, vă rugăm să citiți anexa 1.

Informații generale referitoare la problema de siguranță

Riscul de apariție a LMP la pacienții care primesc tratament cu TYSABRI este deja cunoscut ca fiind mare la pacienții care au rezultat pozitiv la testarea pentru anticorpi anti-JCV, care au fost expuși anterior la tratament imunosupresor, precum și odată cu creșterea duratei expunerii la TYSABRI (în special, peste 2 ani).

Estimări actualizate privind riscul de apariție a LMP la pacienții tratați cu TYSABRI sunt disponibile din mai multe studii clinice de mare amploare (vezi mai jos). În cazul pacienților care nu au antecedente de utilizare a tratamentului imunosupresor, tabelul include acum informații privind asocierea dintre titrul anticorpilor anti-JCV și riscul de dezvoltare a LMP.

Figura 1 Estimări actualizate pentru riscul de apariție a LMP la pacienții tratați cu Tysabri



Estimările riscului de apariție a LMP la pacienții cu rezultat pozitiv la testarea pentru anticorpilor anti-JCV au fost derivate folosind metoda Life Table, pe baza unei cohorte cumulate de 21.696 de pacienți care au participat la studiile clinice STRATIFY-2, TOP, TYGRIS și STRATA. O stratificare suplimentară a riscului de apariție a LMP pe intervale ale titrului anticorpilor anti-JCV la pacienții fără antecedente de utilizare a tratamentului imunosupresor a fost derivată din combinarea riscului anual global cu distribuția valorii titrului de anticorpi. Riscul de apariție a LMP la pacienții cu rezultat negativ la testarea pentru anticorpilor anti-JCV a fost estimat pe baza datelor ulterioare punerii pe piață, provenite de la aproximativ 125.000 de pacienți expuși.

Ghidul informativ și de abordare terapeutică pentru medici include informații complete privind diagnosticul, stratificarea riscului și tratamentul LMP. Acesta este actualizat prin adăugarea estimărilor pentru riscul de apariție a LMP în diferite subgrupe de pacienți. Formularele de inițiere și continuare a tratamentului, precum și cardul de avertizare al pacientului sunt, de asemenea, actualizate, fiind introdus și un formular de întrerupere a tratamentului.

[Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și prospectul vor fi, de asemenea, actualizate.]

Apoi la raportarea de reacții adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului TYSABRI, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (www.anm.ro), în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, prin intermediul „Fișei pentru raportarea spontană a reacțiilor adverse la medicamente”, disponibilă pe

pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale la secțiunea Raportează o reacție adversă, trimisă către:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
011478 București, România
fax: +4 021 316 34 97
tel: +4 021 317 11 02
e-mail: adr@anm.ro

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

Medison Pharma S.R.L.
Avantgarde Office Building
Bd. Iancu de Hunedoara 54B, etaj 6
011745, București, România
Tel: +40 31 710 40 35
Fax: +40 31 710 40 32
e-mail: info.medical@medison.com.ro

Datele de contact pentru oferirea de informații suplimentare se regăsesc în documentația aferentă medicamentelor (Rezumatul caracteristicilor produsului și Prospectul) la adresa:
<http://www.ema.europa.eu/ema/>

Anexa 1

Pentru a reduce la minimum riscul de apariție a LMP, se recomandă întreprinderea următoarelor acțiuni:

- **Înainte de începerea tratamentului cu TYSABRI:**
 - Consiliați pacienții și pe cei care îi îngrijesc referitor la riscul de apariție a LMP, utilizând formularul de inițiere a tratamentului.
 - Informați-i despre posibilele simptome clinice precoce la care trebuie să fie atenți și despre necesitatea ca acestea să fie raportate urgent, în cazul în care apar.
 - Efectuați un test inițial pentru anticorpii anti-JCV pentru a facilita stratificarea riscului de apariție a LMP. Înainte de inițierea tratamentului, trebuie să fie disponibilă, ca referință, o examinare IRM inițială recentă (de obicei, nu mai veche de 3 luni).
- **În cursul tratamentului cu TYSABRI:**
 - Monitorizați clinic pacienții la intervale regulate pentru detectarea semnelor și simptomelor de noi disfuncții neurologice (de exemplu, simptome motorii, cognitive sau psihice).
 - Pe durata tratamentului efectuați o examinare IRM cerebrală completă cel puțin o dată pe an.
 - Luați în considerare LMP în diagnosticul diferențial al oricărui pacient care prezintă simptome neurologice și/sau noi leziuni cerebrale evidențiate de IRM. Rețineți faptul că

au fost raportate cazuri de LMP asimptomatică pe baza rezultatelor IRM și a rezultatului pozitiv al testului de determinare al ADN-ului virusului JC în LCR

- o La pacienții cu rezultat negativ la anticorpi, efectuați testul pentru anticorpi anti-JCV la fiecare 6 luni. Pacienții cu valori mici ale titrului și fără antecedente de utilizare a tratamentului imunosupresor trebuie, de asemenea, să fie retestați la fiecare 6 luni după ce ating o vechime de 2 ani a tratamentului.
- o După 2 ani de tratament, informați din nou pacienții cu privire la riscul de apariție a LMP în cazul tratamentului cu TYSABRI.

Pentru pacienții cu risc mare de apariție a LMP:

Trebuie luată în considerare efectuarea mai frecventă a acțiunii de screening IRM pentru LMP (de exemplu, la fiecare 3-6 luni), folosind un protocol IRM simplificat (care să includă secvențe FLAIR, în ponderație T2 și DWT). Detectarea precoce a LMP la pacienții asimptomatici este asociată cu rezultate mai bune privind evoluția LMP.

- o Dacă se suspectează prezența LMP, protocolul IRM trebuie extins pentru a include secvențe în ponderație T1 cu captare substanță de contrast; de asemenea, trebuie luată în considerare testarea LCR pentru determinarea ADN-ului virusului JC folosind teste PCR ultrasensibile.
- o Ocazional, în special la pacienții cu leziuni mici, examinarea IRM a relevat implicarea LMP exclusiv la nivelul substanței cenușii.

Dacă se suspectează prezența LMP, în orice moment:

- o Opiți tratamentul cu TYSABRI și investigați corespunzător, până când prezența LMP este exclusă.

După întreruperea tratamentului cu TYSABRI:

- o Consiliați pacienții și pe cei care îi îngrijesc pentru a continua să fie atenți la riscul de apariție a LMP timp de până la 6 luni după întreruperea tratamentului, utilizând formularul de întrerupere a tratamentului.

Protocolul de monitorizare prin IRM existent trebuie să continue timp de încă 6 luni, întrucât au fost identificate cazuri de LMP în această perioadă de timp după oprirea tratamentului.