

- ▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v SPC v časti 4.8.

**Informácie pre lekárov\***  
**a**  
**pokyny na zvládanie choroby**  
**u pacientov**  
**s roztrúsenou sklerózou, ktorí používajú**  
**liek**  
**TYSABRI▼ (natalizumab)**

**Verzia 18: 04/2020**

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel: + 421 2 507 01 206, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie o nežiaducich účinkoch. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

\*Liečba liekom TYSABRI (natalizumab) má byť iniciovaná a vedená špecializovanými lekármi skúsenými v oblasti diagnostiky a liečby neurologických chorôb v centrách s včasným prístupom k zobrazovaniu magnetickou rezonanciou (MR).

## Obsah

1	ÚVOD	3
2	OPORTÚNNE INFEKČIE VRÁTANE PML	4
2.1	Definícia	4
2.2	Herpetické infekcie	4
2.3	Progresívna multifokálna leukoencefalopatia	4
2.3.1	Epidemiológia	4
2.3.2	Etiológia	5
2.3.3.	Patológia	5
2.3.4.	PML u pacientov liečených liekom TYSABRI	5
2.3.5.	Rizikové faktory pre vznik PML	5
2.3.6	Predĺženie dávkovacieho intervalu na zmiernenie rizika PML	10
2.3.7.	Odporúčané monitorovanie pacientov	12
2.3.7.1	Testovanie na prítomnosť protilátok proti JC vírusu	12
2.3.7.2	Odporúčané monitorovanie pomocou MR na včasnú detekciu PML	13
2.3.8	Diagnostika PML	15
2.3.8.1	Všeobecné zásady	16
2.3.8.2	Klinické hodnotenie	16
2.3.8.3	Odlíšenie PML od relapsu SM pomocou MR	18
2.3.8.4	Laboratórne vyšetrenia	20
2.3.9	Zvládanie PML	20
2.3.9.1	Liečba imunoreštitučného zápalového syndrómu	22
2.3.10	Prognóza	23
2.3.11	PML diagnostikovaná po ukončení liečby TYSABRI	24
3	ODBORNÉ PORADENSTVO	24
3.1	Informovanie pacientov o prínosoch a rizikách	24
3.2	Karta pre pacienta	25
4	POUŽITÁ LITERATÚRA	26
	Príloha 1 Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC)	32
	Príloha 2 Písomná informácia pre používateľa (PIL)	32
	Príloha 3 Karta pre pacienta	32
	Príloha 4 Formulár o začatí liečby, formulár o pokračovaní v liečbe a formulár o ukončení liečby	32

### Zoznam obrázkov

Obrázok 1:	Algoritmus odhadov rizika PML	8
Obrázok 2:	Kumulatívne riziko PML v čase u pacientov pozitívnych na protilátky proti JC vírusu stratifikovaných podľa predchádzajúceho použitia IS	9
Obrázok 3:	Kaplan-Meierove odhady kumulatívneho rizika PML v prípade primárnej (A) a sekundárnej (B) analýzy EID	11
Obrázok 4:	Odporúčané monitorovanie pacientov	14

### Zoznam tabuliek

Tabuľka 1:	MR protokoly	15
Tabuľka 2:	Klinické príznaky SM a PML	17
Tabuľka 3:	Znaky zobrazené na MR	18

## 1 ÚVOD

Tento informačný materiál bol vypracovaný s cieľom zaručiť bezpečné a účinné používanie lieku TYSABRI (natalizumab) a je určený pre lekárov, ktorí začínajú liečbu týmto liekom a dohliadajú na jej priebeh v súlade s podmienkami registrácie lieku. Obsahuje informácie, ktoré sa majú používať spolu so Súhrnom charakteristických vlastností lieku TYSABRI (SPC) (Príloha 1). Dokument je doplnený o formulár o začatí liečby, formulár o pokračovaní v liečbe a formulár o ukončení liečby (Príloha 4). Tento informačný materiál poskytuje dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika; hlavné pokyny nájdete v Súhrne charakteristických vlastností lieku.

Balíček pre lekárov obsahuje aj písomnú informáciu pre používateľa (PIL) a Kartu pre pacienta (Príloha 2 a Príloha 3).

Odporúča sa, aby lekári začínajúci liečbu liekom TYSABRI a dohliadajúci na jej priebeh, zdieľali príslušné časti tohto materiálu s rádiológmi, ktorí sa zúčastňujú na diferenciálnej diagnostike progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML).

Tento informačný materiál sa zameriava primárne na PML, ktorá je v súčasnosti najzávažnejšou nežiaducou reakciou postihujúcou pacientov liečených TYSABRI. Jeho cieľom je poskytnúť lekárom praktické rady, ktoré sa nenachádzajú v SPC.

Ostatné dôležité údaje o bezpečnosti v súvislosti s TYSABRI a informácie o tom, pre ktorých pacientov je liečba liekom TYSABRI vhodná, sú v plnom rozsahu uvedené v SPC, preto je nutné, aby lekári používali tento materiál spolu s SPC.

## 2 OPORTÚNNE INFEKCIE VRÁTANE PML

Predpisujúci lekári majú mať na zreteli možnosť výskytu PML a iných oportúnnych infekcií počas liečby liekom TYSABRI a majú tieto udalosti zahrnúť do diferenciálnej diagnostiky každej infekcie, ktorá sa vyskytne u pacientov liečených TYSABRI. Prípady PML boli hlásené u pacientov aj po 6 mesiacoch po podaní poslednej dávky TYSABRI. Pacientov a ich partnerov a opatrovateľov je tiež potrebné poučiť o príznakoch, ktoré môžu naznačovať začínajúcu PML, ako aj o tom, že týmto príznakom je potrebné venovať zvýšenú pozornosť ešte približne 6 mesiacov po ukončení liečby (pozri časť 4.2, Prílohu 3 a Prílohu 4).

V prípade podozrenia na oportúnnu infekciu sa podávanie TYSABRI musí prerušiť, kým sa ďalšími vyšetreniami nevytlúči jej prítomnosť.

### 2.1 Definícia

Oportúnná infekcia je definovaná ako infekcia vyvolaná organizmom, ktorý obvykle nespôsobuje ochorenie alebo spôsobuje iba mierne či spontánne odznievajúce ochorenie u osôb s normálne fungujúcim imunitným systémom, ale u osôb s narušenou imunitou zapríčiňuje omnoho závažnejšie ochorenie.

### 2.2 Herpetické infekcie

TYSABRI zvyšuje riziko vzniku encefalitídy, meningitídy a akútnej retinálnej nekrózy (acute retinal necrosis, ARN) zapríčinených vírusmi herpes simplex a varicella zoster:

- Encefalitída, meningitída: po uvedení lieku na trh boli hlásené závažné, život ohrožujúce a niekedy smrteľné prípady u pacientov s roztrúsenou sklerózou (sclerosis multiplex, SM), ktorí dostávali TYSABRI.
- ARN: je zriedkavá, fulminantná, vírusová infekcia sietnice, ktorá môže viesť k strate zraku. Po uvedení lieku na trh boli pozorované zriedkavé prípady ARN u pacientov, ktorí dostávali TYSABRI. Niektoré prípady sa vyskytli u pacientov s herpetickou infekciou centrálného nervového systému (CNS) (napr. herpetická meningitída a encefalitída). Pacienti s očnými symptómami, ako sú znížená zraková ostrosť, začervenanie a bolesť očí, sa majú poslať na skríning sietnice na ARN.

### 2.3 Progresívna multifokálna leukoencefalopatia

#### 2.3.1 Epidemiológia

PML je subakútna, vyvíjajúca sa infekčná choroba CNS, spôsobená vírusom Johna Cunninghama (JCV). Popisuje sa od 30. rokov 20. storočia, pričom tento termín bol prvýkrát použitý v roku 1958. Spočiatku bola definovaná ako zriedkavá komplikácia lymfoproliferatívnych ochorení u pacientov stredného a vyššieho veku [Astrom, 1958]. Boli tiež hlásené prípady jej vzniku v dôsledku imunosupresívnej liečby (IS) u pacientov s autoimunitnými poruchami a u príjemcov po transplantácii solídnych orgánov.

Zo štúdie využívajúcej test na prítomnosť protilátok v sére proti JC vírusu (STRATIFY JCV) u viac ako 6 000 pacientov so SM vyplynulo, že prevalencia protilátok proti JC vírusu je

približne 55 %. V skríženej štúdií s pacientmi so SM bolo hlásené, že prevencia protilátok proti JC vírusu sa v Európskej únii pohybuje od 48,8 % do 69,5 % bez ohľadu na liečbu [Bozic, 2014]. V populácii pacientov so SM sa prevencia protilátok proti JC vírusu zvyšovala s vekom, pričom bola u žien nižšia ako u mužov vo všetkých testovaných vekových skupinách. Tieto zistenia sú zhodné s údajmi uvádzanými v odbornej literatúre v súvislosti so zdravými dospelými, u ktorých sa pri testovaní používali podobné metodiky [Egli 2009; Kean 2009; Knowles 2003; Stolt 2003]. Vo všeobecnosti prevencia protilátok proti JC vírusu nebola ovplyvnená predchádzajúcim použitím IS, predchádzajúcou expozíciou lieku TYSABRI alebo dĺžkou expozície lieku TYSABRI.

### 2.3.2 Etiológia

PML postihuje subkortikálnu bielu hmotu [Safak and Khalili 2003] a je spôsobená reaktiváciou JCV, ľudského polyomavírusu [Berger 1998]. Za čas výskytu začiatkovej infekcie JC vírusom (JCV) sa považuje rané detstvo, potom vírus pretrváva primárne v obličkách. Infekcia archetypálnym vírusom nespôsobuje ochorenie. Mutácie vírusovej deoxyribonukleovej kyseliny (DNA) v nekódujúcej oblasti a potom v oblasti kódujúcej kapsidový proteín však vedú k patogénnej forme, ktorá môže vstúpiť do mozgu a infikovať CNS. V spojitosti s oslabeným imunitným systémom (napr. v prípade infekcie vírusom ľudskej imunodeficiencie [HIV], systémovej imunopresie, použitia cytostatík alebo niektorých malignít) môže dôjsť k reaktivácii tohto neurotropeho vírusu, čo vedie k PML [Berger a Khalili 2011; Gorelik 2011; Kappos 2007; Khalili 2007; Reid 2011; Van Loy 2013; White a Khalili 2011].

### 2.3.3. Patológia

Replikácia JC vírusu v mozgu spôsobuje infekciu s lýzou oligodendrocytov, ktorá vedie k rozsiahlemu poškodeniu myelínu. V subkortikálnej bielej hmote vznikajú mikroskopické lézie, ktoré sa zväčšujú a môžu splyvať, čím vytvárajú charakteristický obraz pri vyšetrení magnetickou rezonanciou (MR).

JC vírus môže okrem oligodendrocytov infikovať aj cerebelárne granulárne neuróny, čo vedie k neuronopatii granulárnych buniek spôsobenej JC vírusom (GCN, z ang. granule cell neuronopathy). GCN spôsobená JC vírusom súvisí s mutáciami v C-koncovej oblasti VP1 génu JC vírusu, kódujúceho hlavný kapsidový proteín. GCN spôsobená JC vírusom sa môže vyskytovať samostatne alebo môže byť sprevádzaná PML. Boli hlásené veľmi zriedkavé prípady GCN spôsobenej JC vírusom u pacientov liečených liekom TYSABRI [Agnihotri 2014; Schippling 2013].

### 2.3.4. PML u pacientov liečených liekom TYSABRI

Počas rozšírených klinických štúdií pred registráciou lieku boli hlásené 2 prípady PML u pacientov so SM a kompletne hodnotenie bezpečnostného profilu lieku odhalilo ďalší 1 prípad pacienta v klinickej štúdií s Crohnovou chorobou [Yousry 2006]. Po uvedení lieku na trh bolo riziko PML pomerne dobre popísané v priebehu prvých 6 rokov liečby, pričom sa definovali rozličné úrovne rizika vzniku PML u jednotlivých podskupín pacientov (pozri časť 2.3.5).

### 2.3.5. Rizikové faktory pre vznik PML

Vznik PML počas liečby liekom TYSABRI sa spája s nasledovnými rizikovými faktormi:

- **Prítomnosť protilátok proti JC vírusu v krvi alebo v krvnom sére.** U pacientov, ktorí majú protilátky proti JC vírusu, je zvýšené riziko vzniku PML v porovnaní s pacientmi, ktorí nemajú protilátky proti JC vírusu. PML sa však vyskytuje len u menšieho počtu pacientov pozitívnych na protilátky proti JC vírusu, pretože infekcia JC vírusom je iba jedným z niekoľkých faktorov vyvolávajúcich PML. Pre stratifikáciu rizika vzniku PML má test na prítomnosť protilátok proti JC vírusu veľký význam, pokiaľ sa jeho pozitívne výsledky posudzujú v kombinácii s ďalšími rizikovými faktormi popísanými nižšie.
- **Dĺžka liečby.** Riziko PML sa zvyšuje v závislosti od dĺžky liečby liekom TYSABRI, najmä po 2 rokoch.
- **Predchádzajúca imunosupresívna liečba.** U pacientov, ktorým bola pred začatím liečby liekom TYSABRI podávaná imunosupresívna liečba (IS), je tiež zvýšené riziko vzniku PML.

Pacienti, ktorí majú všetky 3 rizikové faktory pre vznik PML (t. j. sú pozitívni na protilátky proti JC vírusu, dostávali TYSABRI dlhšie ako 2 roky a pred začatím liečby liekom TYSABRI im bola podávaná liečba IS), sú vo vyššom riziku vzniku PML. U pacientov pozitívnych na protilátky proti JC vírusu liečených liekom TYSABRI, ktorí v minulosti nedostávali liečbu IS, úroveň rizika PML súvisí s úrovňou protilátkovej odpovede (indexu) proti JC vírusu (t. j. riziko je vyššie u pacientov s vysokým indexom protilátok v porovnaní s pacientmi s nízkym indexom). Dôkazy, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, naznačujú, že riziko PML je nízke pri indexe rovnajúcom sa alebo nižšom ako 0,9 a podstatne sa zvyšuje pri indexe nad 1,5 u pacientov, ktorí boli liečení TYSABRI dlhšie ako 2 roky [Ho 2017].

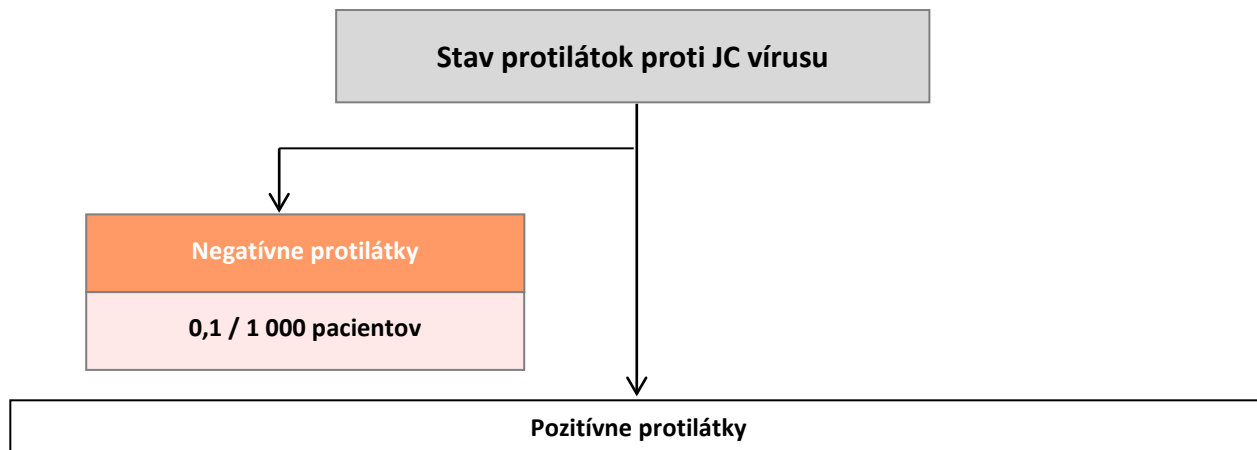
Bez ohľadu na to, či sú, alebo nie sú prítomné rizikové faktory pre vznik PML, u všetkých pacientov liečených TYSABRI je potrebné zachovávať zvýšený lekársky dohľad počas liečby a ešte 6 mesiacov po jej ukončení.

Algoritmus odhadov rizika PML (Obrázok 1) sumarizuje riziko PML na základe stavu protilátok proti JC vírusu, predchádzajúceho používania IS a dĺžky liečby liekom TYSABRI (po jednotlivých rokoch liečby) a stratifikuje toto riziko podľa hodnoty indexu, ak je to použiteľné.

- V prípade pacientov negatívnych na protilátky proti JC vírusu: odhady rizika PML sú založené na údajoch po uvedení lieku na trh od približne 125 000 pacientov vystavených lieku TYSABRI, pričom odhadnutý výskyt PML pre pacientov negatívnych na protilátky proti JC vírusu je 0,1/1 000. Riziko PML je prítomné aj u pacientov negatívnych na protilátky proti JC vírusu, a to z dôvodov, ako je nová infekcia JC vírusom, výkyvy v stave protilátok alebo falošne negatívny výsledok testu.
- V prípade pacientov pozitívnych na protilátky proti JC vírusu: odhady rizika boli odvodené pomocou štatistickej metódy tabuľky života na základe spoločnej kohorty 21 696 pacientov, ktorí sa zúčastnili na klinických štúdiách STRATIFY-2, TOP, TYGRIS a STRATA. Odhady rizika na základe štatistickej metódy tabuľky života sú výhľadové v ročných intervaloch (napríklad odhad rizika zodpovedajúci expozícii TYSABRI 25 až 36 mesiacov je riziko PML odhadnuté na ďalší rok pre pacientov liečených TYSABRI 24 mesiacov). Berie sa do úvahy individuálna dĺžka liečby každého pacienta, zohľadňujúc vyradenia (napr. ukončenie liečby).

- V prípade pacientov pozitívnych na protilátky proti JC vírusu, u ktorých sa v minulosti nepoužívala liečba IS: index môže ďalej stratifikovať riziko PML u pacientov liečených TYSABRI. Vyšší protilátkový index proti JC vírusu súvisí so zvýšeným rizikom PML.
- V prípade pacientov pozitívnych na protilátky proti JC vírusu, ktorí v minulosti užívali imunosupresíva: títo pacienti majú zvýšené riziko PML, pretože užívanie imunosupresív v minulosti sa považuje za nezávislý rizikový faktor pre PML. Odhady rizika PML pre túto populáciu pacientov sú založené na údajoch z klinického skúšania TYSABRI, v ktorom použitie imunosupresív v minulosti zahŕňalo nasledujúcich 5 imunosupresívnych terapií: mitoxantrón, metotrexát, azatioprín, cyklofosfamid a mykofenolátmofetil. Presný mechanizmus, na základe ktorého týchto 5 imunosupresívnych terapií vedie k zvýšenému riziku PML, nie je známy. U pacientov, ktorí v minulosti užívali imunosupresíva, súčasné údaje nepreukazujú súvislosť medzi vyšším indexom a rizikom PML. Biologické vysvetlenie podmieňujúce tento účinok nie je známe.

**Obrázok 1: Algoritmus odhadov rizika PML**



Expozícia natalizumabu	Odhady rizika PML na 1 000 pacientov				
	Pacienti bez použitia imunosupresív v minulosti				Pacienti, ktorí v minulosti užívali imunosupresíva
	Bez hodnoty indexu	Index protilátok ≤ 0,9	Index protilátok > 0,9 ≤ 1,5	Index protilátok > 1,5	
1 – 12 mesiacov	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13 – 24 mesiacov	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25 – 36 mesiacov	2	0,2	0,8	3	4
37 – 48 mesiacov	4	0,4	2	7	8
49 – 60 mesiacov	5	0,5	2	8	8
61 – 72 mesiacov	6	0,6	3	10	6

IS = imunosupresívum; JCV = Johnov Cunninghamov vírus; PML = progresívna multifokálna leukoencefalopatia.

Odhady rizika PML u pacientov pozitívnych na protilátky proti JC vírusu boli odvodené pomocou štatistickej metódy tabuľky života na základe spoločnej kohorty 21 696 pacientov, ktorí sa zúčastnili na klinických štúdiách STRATIFY-2, TOP, TYGRIS a STRATA. Ďalšia stratifikácia rizika PML podľa intervalu indexu protilátok proti JC vírusu u pacientov bez

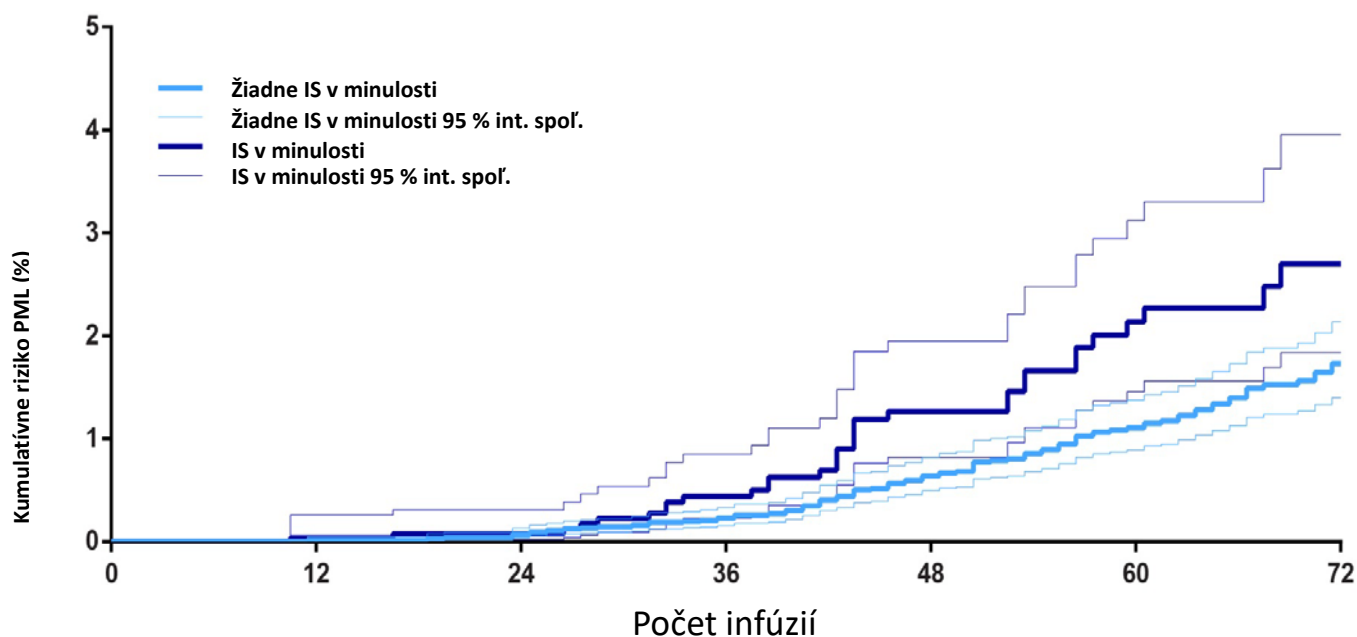


predchádzajúceho použitia IS bola odvodená z kombinácie celkového ročného rizika a distribúcie indexu protilátok.

Odhady rizika PML u pacientov s protilátkami proti JC vírusu s predchádzajúcou expozíciou imunosupresív sú založené na klinických údajoch súvisiacich s TYSABRI, keď predchádzajúce použitie imunosupresív zahŕňalo nasledujúce imunosupresívne terapie: mitoxantron, metotrexát, azatioprin, cyklofosamid a mykofenolátmofetil. Riziko PML u pacientov negatívnych na protilátky proti JC vírusu bolo odhadnuté na základe údajov po uvedení lieku na trh od približne 125 000 pacientov vystavených lieku TYSABRI. Expozícia lieku je uvedená len do obdobia 72 mesiacov, pretože údaje po 6 rokoch liečby sú zriedkavé.

Pre niektorých lekárov môže byť tiež užitočná Kaplanova-Meierova (KM) krivka zobrazujúca kumulatívne riziko PML v čase s použitím analýzy času do udalosti (Obrázok 2). Na KM krivke predstavujú odhady rizika PML pre daný časový bod celkové kumulatívne riziko do tohto časového bodu (napríklad v časovom bode 48 mesiacov predstavuje odhad rizika na KM krivke celkové riziko do 48 mesiacov, nie riziko od 24 mesiacov do 48 mesiacov). Podobne ako na Obrázku 1, údaje pre tieto analýzy boli získané od spoločnej kohorty 21 696 pacientov, ktorí sa zúčastnili na klinických štúdiách STRATIFY-2, TOP, TYGRIS a STRATA, a zohľadňujú tiež individuálnu dĺžku liečby každého pacienta s vyradeniami (napr. ukončenie liečby).

**Obrázok 2: Kumulatívne riziko PML v čase u pacientov pozitívnych na protilátky proti JC vírusu stratifikovaných podľa predchádzajúceho použitia IS**



	Počet rizikových pacientov						
	0	12	24	36	48	60	72
Žiadne IS v min.	18,616	16,130	12,925	9,755	6,880	4,379	2,277
IS v min.	3,080	2,671	2,201	1,693	1,159	720	366
	Kumulatívny počet prípadov						
	0	12	24	36	48	60	72
Žiadne IS v min.	0	2	10	28	62	89	109
IS v min.	0	1	2	9	21	29	32

IS = imunosupresívum; JCV = Johnov Cunninghamov vírus; PML = progresívna multifokálna leukoencefalopatia.

Poznámka: Počet prípadov PML po 72 infúziách: Žiadne IS v minulosti = 11, IS v minulosti = 4.

U pacientov s chýbajúcimi údajmi o stave protilátok proti JC vírusu a/alebo o použití IS v minulosti je na priradenie stavu použitá metóda viacnásobnej imputácie. (a) Priemerný počet osôb, ktoré sa zúčastnili na štúdiu a nemali udalosť na konci špecifikovaného obdobia na základe viacnásobných imputácií. (b) Kumulatívny počet prípadov PML na konci špecifikovaného obdobia.

### 2.3.6 Predĺženie dávkovacieho intervalu na zmiernenie rizika PML

Je potrebné poznamenať, že jediný schválený dávkovací interval pre TYSABRI je 300 mg, podávaných intravenóznou infúziou raz za 4 týždne. Informácie o aktuálne schválenom dávkovaní nájdete v časti 4.2 (Dávkovanie a spôsob podávania) Súhrnu charakteristických vlastností lieku.

Súčasný údaje z reálnej klinickej praxe (real-world data) potvrdzujú, že u pacientov s pozitívnymi protilátkami proti JC vírusu liečených liekom TYSABRI s priemerným dávkovacím intervalom približne 6 týždňov v porovnaní so schváleným dávkovacím režimom, ktorý je raz za 4 týždne, dochádza k významnému zníženiu rizika PML (pozri časť 5.1 [Farmakodynamické účinky] Súhrnu charakteristických vlastností lieku). V súlade s časťou 4.4 (Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní) Súhrnu charakteristických vlastností lieku sa vyžaduje opatrnosť, ak sa predĺži dávkovací interval lieku TYSABRI, pretože neboli dokončené žiadne prospektívne randomizované kontrolované klinické štúdie na vyhodnotenie účinnosti 6-týždňového dávkovacieho intervalu a nebol stanovený pomer prínosu a rizika pre žiadny iný dávkovací interval ako raz za 4 týždne. Účinnosť, znášateľnosť a bezpečnosť predĺženia dávkovacieho intervalu na raz za 6 týždňov u pacientov so stabilným 4-týždňovým dávkovaním počas  $\geq 1$  roka sa v súčasnosti študuje v prospektívnom randomizovanom kontrolovanom klinickom skúšaní (štúdiu NOVA [109MS329], <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>; <https://clinicaltrials.gov>, NCT03689972).

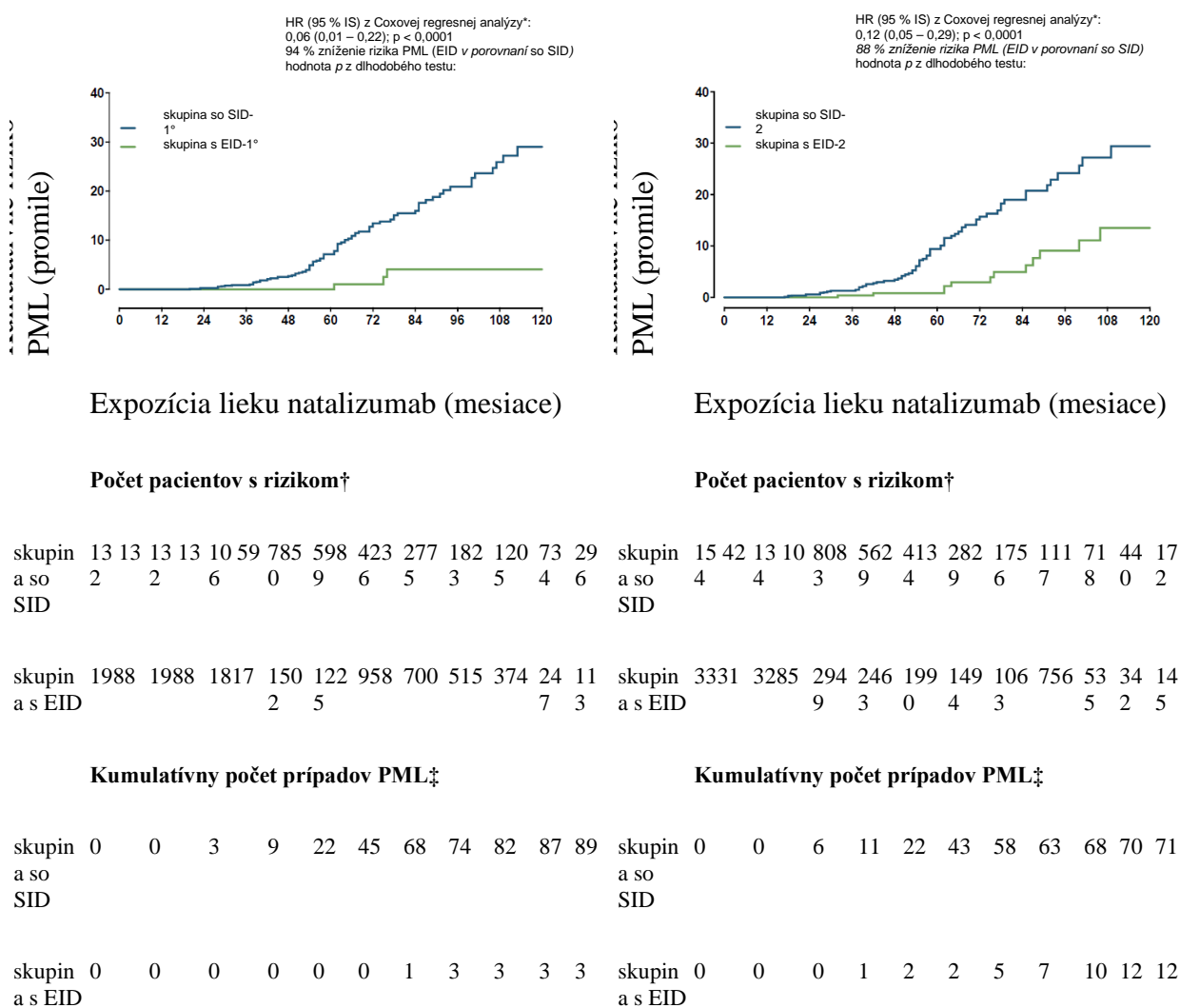
### Súhrnné výsledky zo svetových údajov o predĺženom dávkovaní

V roku 2017 sa uskutočnila vopred špecifikovaná retrospektívna analýza pacientov s pozitívnymi protilátkami proti JC vírusu, ktorí užívali liek TYSABRI v Spojených štátoch, na porovnanie rizika PML medzi pacientmi užívajúcimi schválenú dávku a pacientmi s predĺženým dávkovacím intervalom (extended interval dosing, EID). Uskutočnili sa tri rôzne analýzy predĺženého dávkovacieho intervalu (EID) oproti schválenému dávkovaniu. Každá analýza predstavovala iný scenár z reálnej klinickej praxe, ktorý predlžuje interval medzi dávkami. Analýzy používali rôzne kritériá zaradenia (definície) pre pacientov s EID na základe počtu dávok, ktoré dostali počas špecifikovaných časových období na preverenie rôznych hypotéz o potenciálnom účinku EID na riziko PML (Ryerson, LZ, a kol. (2019)). Prípady PML sa však pozorovali iba v prípade primárnej a sekundárnej definície.

V primárnej definícii sa predĺžený dávkovací interval identifikoval na základe posledných 18 mesiacov expozície lieku TYSABRI. Nasledujúce analýzy ukázali, že väčšina zahrnutých pacientov s EID užívala schválenú dávku počas prvých 18 mesiacov expozície lieku TYSABRI a medián počtu infúzií, ktoré pacienti s EID dostali na alebo po začiatku definovaného obdobia EID, bol 12,0 až 17,0 infúzií v primárnej a sekundárnej definícii. Sekundárna definícia identifikovala obdobia EID  $\geq 6$  mesiacov vyskytujúce sa kedykoľvek v priebehu liečby, pričom väčšina zahrnutých pacientov s EID prešla na EID po  $> 1$  roku užívania schválenej dávky (medián 25 dávok). V prípade oboch definícií boli priemerné dávkovacie intervaly u pacientov s EID približne 6 týždňov. KM (Kaplan-Meier) odhady času do PML a riziká PML v prípade EID v porovnaní so schválenou dávkou sú uvedené na Obrázku 3. Analýzy dospeli k záveru, že liečba s EID po období užívania so schváleným

dávkovacím intervalom je spojená so štatisticky a klinicky významným nižším rizikom PML v porovnaní so schválenou dávkou u pacientov pozitívnych na protilátky proti JC vírusu. Údaje o účinnosti neboli k dispozícii v tomto súbore údajov, čo bráni akýmkoľvek záverom o prínose a riziku EID. Aj keď podľa tejto analýzy môže byť riziko PML u pacientov s EID nižšie, pacienti liečení pomocou EID by mali byť monitorovaní v súvislosti s PML podľa rovnakých pokynov ako v prípade pacientov liečených podľa schválenej dávkovacej schémy, t.j. raz za 4 týždne (časť 4.4 [Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní] Súhrnu charakteristických vlastností lieku).

**Obrázok 3: Kaplan-Meierove odhady kumulatívneho rizika PML v prípade primárnej (A) a sekundárnej (B) analýzy EID**



IS = interval spoľahlivosti; EID = predĺžený dávkovací interval; HR = pomer rizika; PML = progresívna multifokálna leukoencefalopatia; SID = štandardný dávkovací interval.

\* Coxov model porovnania EID a SID zahŕňa vek, pohlavie, predchádzajúce použitie imunosupresívnej liečby, skupinu EID/SID a kalendárny rok na začiatku liečby pomocou TYSABRI ako kovarianty.

† Počet pacientov, ktorí boli ešte stále v štúdiu a nemali PML na konci špecifikovaného obdobia.

‡ Kumulatívny počet prípadov PML na konci špecifikovaného obdobia.

## Výsledky z údajov modelovania účinnosti

Predchádzajúce modely expozície a odpovede [Muralidharan 2017] naznačili, že účinnosť by bola nižšia, ak by pacienti začali liečbu TYSABRI s dávkou inou ako 300 mg raz za 4 týždne. Nezávislé publikácie uvádzajúce účinnosť liečby s dlhšími dávkovacími intervalmi v klinickej praxi sa realizovali v populáciách pacientov, ktorí na začiatku používali 4-týždňový dávkovací interval a následne prešli na dlhší dávkovací interval [Bomprezzi a Pawate 2014; Yamout 2018; Zhovtis Ryerson 2016]. Aktualizované modely farmakokinetiky (PK)/farmakodynamiky (PD)/účinnosti z údajov z klinických skúšaní, ktoré uskutočnil držiteľ rozhodnutia o registrácii (MAH) naznačujú, že účinnosť 6-týždňového dávkovania je porovnateľná so schváleným dávkovaním ak pacienti prejdú na 6-týždňové dávkovanie po  $\geq 1$  roku liečby so schváleným dávkovaním. Modely PK/PD/účinnosti pomocou údajov z RESTORE [Fox 2014] ( $n = 175$ ), ktoré zahŕňali iba pacientov s liečbou  $\geq 1$  rok so schváleným dávkovaním bez relapsu v predchádzajúcom roku, boli vyvinuté na preskúmanie rizika návratu aktivity ochorenia SM u pacientov s rôznou telesnou hmotnosťou (40-59 kg, 60-79 kg, 80-99 kg, 100-120 kg) a dávkovacím intervalom (raz za 5 týždňov, raz za 6 týždňov, raz za 7 týždňov a raz za 8 týždňov). Modely naznačujú, že riziko návratu aktivity ochorenia SM u pacientov, ktorí prejdú na dlhšie dávkovacie intervaly, sa zvyšuje s telesnou hmotnosťou (najmä  $\geq 80$  kg) a dĺžkou dávkovacieho intervalu (najmä  $\geq 7$  týždňov) [Chang 2019]. Neboli dokončené žiadne prospektívne štúdie, ktoré by potvrdili tieto modely. Odporúča sa, aby lekári monitorovali všetkých pacientov, u ktorých sa zmenia dávkovacie intervaly, z hľadiska možných príznakov návratu aktivity ochorenia SM rovnakým spôsobom, akým by monitorovali pacientov, ktorí prejdú na inú liečbu, a pozreli si informácie uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku a v tomto dokumente. U pacientov s vyššou telesnou hmotnosťou ( $\geq 80$  kg) alebo s dlhšími dávkovacími intervalmi ( $\geq 7$  týždňov) sa odporúča častejšie monitorovanie.

### 2.3.7. Odporúčané monitorovanie pacientov

#### 2.3.7.1 Testovanie na prítomnosť protilátok proti JC vírusu

Testovanie séra na prítomnosť protilátok proti JC vírusu poskytuje podporné informácie pre stratifikáciu rizika liečby liekom TYSABRI. Odporúča sa testovanie na prítomnosť protilátok proti JC vírusu v sére pred začatím liečby liekom TYSABRI alebo u pacientov používajúcich TYSABRI s neznámou informáciou o protilátkach. Riziko PML je prítomné aj u pacientov s negatívnymi protilátkami proti JC vírusu, a to z dôvodov, ako je nová infekcia JC vírusom, výkyvy v stave protilátok alebo falošne negatívny výsledok testu. Odporúča sa opakované testovanie pacientov negatívnych na protilátky proti JC vírusu a po dosiahnutí 2 rokov liečby sa odporúča opakované testovanie každých 6 mesiacov aj u pacientov s nízkym indexom, ktorí v minulosti neužívali IS, odporúča sa informovať o vhodnom monitorovaní pacienta pomocou MR.

**Pacienti, u ktorých bol test na protilátky proti JC vírusu niekedy pozitívny, sa majú považovať za pacientov so zvýšeným rizikom vzniku PML nezávisle od predchádzajúcich alebo ďalších výsledkov testu protilátok.**

Testovanie sa má vykonávať iba s použitím vhodných validovaných testov, ako napr. STRATIFY JCV<sup>®</sup> DxSelect<sup>™</sup> [Lee 2013]. Test na prítomnosť protilátok proti JC vírusu nemá byť použitý na stanovenie diagnózy PML. Testovanie na prítomnosť protilátok proti JC vírusu sa nemá vykonávať počas výmeny plazmy (PLEX) a ešte aspoň 2 týždne po nej, pretože pri tomto zákroku dochádza k odstráneniu protilátok zo séra.

### 2.3.7.2 Odporúčané monitorovanie pomocou MR na včasnú detekciu PML

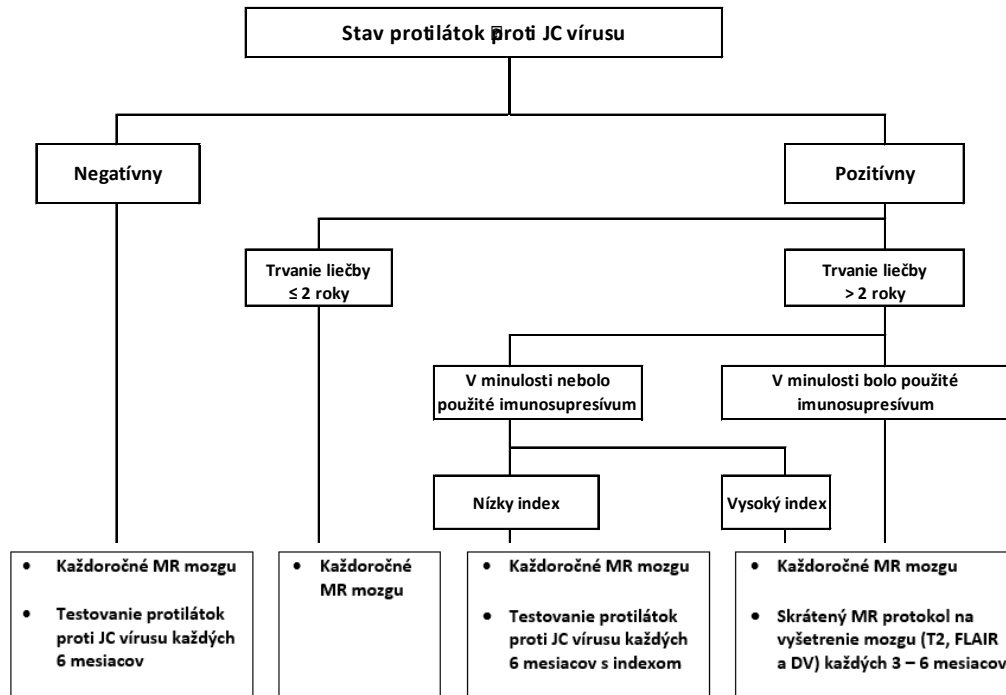
V klinickej praxi sa preukázalo, že MR je užitočnou metódou monitorovania pacientov so SM. Môže pomôcť pri odlíšení PML lézií od plakov SM u pacientov, u ktorých sa počas liečby vyvinuli nové neurologické príznaky alebo prejavy. Časté sledovanie pomocou MR u pacientov s vysokým rizikom PML môže viesť k skoršej diagnostike PML a lepším klinickým výsledkom [Prosperini 2016; Scarpazza 2019; Wattjes 2015]. Ďalej sú uvedené odporúčania pre monitorovanie pomocou MR:

- a) **Pred začatím liečby liekom TYSABRI by malo byť k dispozícii ako referencia najnovšie (zvyčajne nie staršie ako 3 mesiace) úplné vyšetrenie pomocou MR (Tabuľka 1), ktoré by sa malo opakovať aspoň raz ročne.** Lekári majú každoročne posúdiť úplný MR nález u všetkých pacientov používajúcich TYSABRI na prítomnosť akýchkoľvek znakov PML.
- b) **U pacientov s vyšším rizikom PML sa má zvážiť častejšie monitorovanie pomocou MR (napr. každých 3 až 6 mesiacov) s použitím skráteného protokolu (Tabuľka 1).** To sa týka nasledujúcich pacientov:
  - pacientov, ktorí majú všetky 3 rizikové faktory pre PML (t. j. sú pozitívni na protilátky proti JC vírusu a používajú liek TYSABRI dlhšie ako 2 roky a v minulosti dostávali liečbu IS)alebo
  - pacientov s vysokým indexom protilátok proti JC vírusu, ktorí používali liek TYSABRI dlhšie ako 2 roky a v minulosti nedostávali liečbu IS.

Súčasný dôkaz naznačuje, že riziko PML je nízke pri indexe do 0,9 a podstatne sa zvyšuje pri hodnote nad 1,5 u pacientov, ktorí boli liečení liekom TYSABRI dlhšie ako 2 roky. Tieto dôkazy treba vziať do úvahy pri rozhodovaní o monitorovaní pomocou MR, pričom v prípade pacientov s hodnotami indexu 0,9 až 1,5 sa lekárom odporúča individuálne posúdenie.

***Zhrnutie odporúčaného monitorovania je uvedené na Obrázku 4.***

## Obrázok 4: Odporúčané monitorovanie pacientov



DWI = DV, difúzne vážené zobrazenie; FLAIR = (Fluid Attenuated Inversion Recovery) Sekvencie potláčajú signál voľnej vody ; JCV = Johnov Cunninghamov vírus; MRI = zobrazovanie magnetickou rezonanciou.

## Tabuľka 1: Protokoly MR

Sila poľa snímača > 1,5 T, hrúbka rezu ≤ 5 mm bez medzier s pokrytím celého mozgu.

Axiálne zobrazenia zo subkalóznej línie.

<b>Úplný protokol MR</b> (začiatkové a bežné každoročné snímky u všetkých pacientov)	<b>Skrátený protokol MR</b> (monitorovanie bezpečnosti u vysokorizikových pacientov)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Sagitálne a axiálne 2D FLAIR alebo 3D FLAIR</li><li>• Axiálne FSE PD/T2</li><li>• Axiálne DV s ADC</li><li>• Axiálne SE T1-vážené pred a po kontraste alebo 3D T1-vážené pred a po kontraste</li><li>• Injekcia gadolína 0,1 mmol/kg v priebehu 30 sekúnd</li><li>• 5-minútová pauza po kontrastnej injekcii</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sagitálne a axiálne 2D FLAIR alebo sagitálne 3D FLAIR s axiálnym a koronálnym preformátovaním</li><li>• Axiálne FSE PD/T2</li><li>• Axiálne DV s ADC</li></ul>

2D = 2-rozmerné; 3D = 3-rozmerné; ADC = zjavný difúzny koeficient; DWI = DV = difúzne vážené zobrazenie; FLAIR = sekvencie potlačujúce signál voľnej vody; FSE = fast spin echo; Gd = gadolínium; MRI = zobrazovanie magnetickou rezonanciou; SE = spin echo.

Ak sú pomocou MR zistené lézie naznačujúce PML, úplný MR protokol sa má rozšíriť tak, aby zahŕňal T1-vážené zobrazenie s kontrastným sýtením, aby mohli byť zistené zápalové príznaky, a možný súbežný výskyt PML a PML- imunoreštitučného zápalového syndrómu (IRIS), najmä počas kontroly. Odporúča sa tiež, aby ošetrojúci lekári v žiadosti o kontrolné MR informovali rádiológa, že v diferenciálnej diagnostike zvažujú PML alebo iné oportúnne infekcie.

### 2.3.8 Diagnostika PML

Americká neurologická akadémia zverejnila vyhlásenie o dohode týkajúce sa diagnostických kritérií PML, ktoré vyžaduje klinické, rádiografické a virologické nálezy alebo typické histopatologické nálezy a prítomnosť JC vírusu [Berger 2013]. Tieto predchádzajúce kritériá vylučujú potrebu mozgovej biopsie, vyžadujú si však kompatibilné klinické a MR nálezy plus detekciu JCV – DNA v cerebrospinálnom moku (CSF) polymerázovou reťazovou reakciou (PCR) na definitívnu diagnostiku PML. Na základe alternatívneho klasifikačného systému sa však lekárom u pacientov so SM liečených liekom TYSABRI odporúča, že diagnózu PML možno považovať za potvrdenú pri absencii klinických príznakov [Dong-Si 2012; Dong-Si 2014] (pozri časť 2.3.8.4).

### 2.3.8.1 Všeobecné zásady

- Všetci pacienti liečení TYSABRI majú absolvovať pravidelné klinické vyšetrenia, ktoré umožnia včasné zistenie zmien neurologického stavu. Pri vzniku akýchkoľvek nových neurologických príznakov u pacientov liečených TYSABRI je potrebné uvažovať o diagnóze PML.
- Pacienti, ich partneri a opatrovatelia majú byť informovaní o príznakoch, ktoré môžu naznačovať začiatkové štádium PML (pozri časť 3.2, Prílohu 3 a Prílohu 4) a majú byť poučení o nevyhnutnosti venovať týmto príznakom zvýšenú pozornosť počas liečby liekom TYSABRI a ešte približne ďalších 6 mesiacov po poslednej dávke TYSABRI (PML bolo hlásené do 6 mesiacov od podania poslednej dávky u pacientov, u ktorých nálezy v čase ukončenia liečby nenaznačovali PML).
- **Vo všetkých prípadoch, kde je indikované ďalšie vyšetrenie zmien neurologického stavu alebo MR mozgu, sa podávanie TYSABRI musí prerušiť a nesmie sa obnoviť, pokiaľ nebude s istotou vylúčená iná patológia ako pri SM. Nepredpokladá sa, že pozastavenie liečby liekom TYSABRI na krátky čas (dni či týždne) zníži jeho terapeutickú účinnosť, čo vyplýva z PD lieku (pozri časť 2.3.6). Podávanie TYSABRI možno obnoviť, len ak je s istotou vylúčená diagnóza PML (v prípade potreby opakovaním klinických, MR a laboratórnych vyšetrení, ak podozrenie na PML pretrváva).**
- O prerušení podávania TYSABRI sa môže rozhodnúť na základe prvotného klinického obrazu, MR nálezov, vývoja subjektívnych a objektívnych príznakov a/alebo na základe reakcie na liečbu kortikosteroidmi.
- **V prípade potvrdenia PML je nevyhnutné natrvalo ukončiť liečbu liekom TYSABRI.**

### 2.3.8.2 Klinické hodnotenie

Akékoľvek nové alebo opakujúce sa neurologické príznaky by sa mali dôkladne vyhodnotiť pri posudzovaní súvisiacej patológie a u pacientov s kontrolou SM takéto zmeny odôvodňujú klinické podozrenie na PML (alebo inú oportúnnu infekciu). Je dôležité uvedomiť si, že prítomnosť nových neurologických príznakov nie je potrebná na diagnostikovanie PML, ak boli hlásené iné potvrdené dôkazy a prípady asymptomatickej PML. U vysokorizikových aj nízkorizikových asymptomatických pacientov treba pozorne posúdiť všetky nové podozrivé lézie pri hodnotení nálezu z MR odporúčanej na monitorovanie rizika PML, najmä keď bol použitý skrátený protokol (pozri časť 2.3.8.3). V Tabuľke 2 sú uvedené klinické príznaky, ktoré môžu pomôcť odlíšiť SM od PML. Treba mať na pamäti, že tabuľka neobsahuje všetko, a že príznaky sprevádzajúce obe ochorenia sa vo veľkej miere môžu prekrývať. **Lekári si majú byť vedomí toho, že klinické príznaky PML alebo iných oportúnnych infekcií sú ťažko odlišiteľné od SM, predovšetkým na začiatku ochorenia.** Je dôležité všimnúť si históriu a charakter predchádzajúcich a súčasných príznakov a prejavov, čo uľahčí zvládanie liečby pacientov liekom TYSABRI.

### Tabuľka 2 Klinické príznaky SM a PML



	Príznaky svedčiace o:	
	SM	PML
Začiatok	Akútny	Subakútny
Vývoj	<ul style="list-style-type: none"> <li>• V priebehu hodín až dní</li> <li>• Normálne sa stabilizuje</li> <li>• Ustúpi spontánne i bez liečby</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• V priebehu týždňov</li> <li>• Progresívny</li> </ul>
Klinické prejavy	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diplopia</li> <li>• Parestézia</li> <li>• Paraparéza</li> <li>• Optická neuritída</li> <li>• Myelopatia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afázia</li> <li>• Behaviorálne alebo kognitívne a neuropsychologické zmeny</li> <li>• Retrochiazmatické vizuálne deficity</li> <li>• Hemiparéza</li> <li>• Epileptické záchvaty</li> <li>• Ataxia (pre GCN)</li> </ul>

GCN = neuronopatia granulárnych buniek; MRI = zobrazovanie magnetickou rezonanciou; MS = SM, roztrúsená skleróza; PML = progresívna multifokálna leukoencefalopatia

**Poznámka: PML môže mať ďalšie klinické príznaky, ktoré nie sú uvedené v tejto tabuľke. PML sa dá zistiť pomocou MR pred nástupom klinických príznakov.**

Zdroj: [Kappos 2011]

Ak sa PML zvažuje v rámci diferenciálnej diagnostiky, je potrebné čo najskôr vykonať ďalšie vyšetrenia vrátane MR (Tabuľka 3) a lumbálnej punkcie, a vyšetrenia CSF. Podávanie lieku TYSABRI je potrebné prerušiť, kým sa PML (alebo iná oportúnna infekcia) nedá vylúčiť.

Príznaky PML odrážajú multifokálny charakter demyelinizácie. V pokročilých štádiách infekcie s rozsiahlymi léziami je takmer vždy prítomná vizuálna, motorická a kognitívna deteriorácia a bežná je i kortikálna slepota, výrazné oslabenia (ako hemiparéza) a poruchy správania. Medzi ďalšie príznaky patria senzorické deficity, závraty a epileptické záchvaty [Berger 1998]. Tieto príznaky a sledovanie ich vývoja môže pomôcť odlišiť začiatok PML od typických príznakov relapsu SM, môže však dochádzať aj k prekryvaniu príznakov.

Príznaky GCN spôsobenej JC vírusom sú podobné príznakom PML (napr. cerebelárny syndróm). Pri GCN spôsobenej JC vírusom je na opakovanej MR mozgu zjavná ťažká progresívna cerebelárna atrofia v priebehu niekoľkých mesiacov a v cerebrospinálnom moku detegovaná JCV – DNA. Rovnako ako pri výskyte nových neurologických príznakov naznačujúcich vznik PML, liečba liekom TYSABRI má byť pri podozrení na GCN spôsobenú JC vírusom a/alebo pri podozrení na PML prerušená a natrvalo ukončená, ak sa GCN spôsobená JC vírusom a/alebo PML potvrdí.

### 2.3.8.3 Odlíšenie PML od relapsu SM pomocou MR

Na vyšetrenie pacientov liečených TYSABRI bol navrhnutý úplný MR protokol (Tabuľka 1) s kontrastom a bez kontrastu na získanie najlepších možných zobrazení pre klinické rozhodovanie [Yousry 2006; Yousry 2012]. Na detekciu PML je najcitlivejšia sekvencia potláčajúca signál voľnej tekutiny (FLAIR) [Wattjes 2015]. Difúzne vážené zobrazovacie sekvencie môžu napomôcť pri odlíšení nových lézií od chronických SM plakov a zmien na MR obraze oproti predchádzajúcej snímke [Mader 2003; Wattjes 2015]. Pre každý snímač je potrebné zvoliť také parametre sekvencií, ktoré umožnia dobré zobrazenie anatómie CNS a vizualizáciu lézií SM. Dôsledné používanie štandardného MR protokolu pomôže včas rozpoznať zmeny v MR obraze (Tabuľka 3).

#### Tabuľka 3: Znaky zobrazené na MR

V tabuľke sú uvedené znaky, ktoré sa majú vziať do úvahy v rámci diferenciálnej diagnostiky SM a PML.

Znak	SM	PML
Lokalizácia lézií	Fokálne, periventrikulárne alebo hlboko v bielej hmote. Lézie sa vyskytujú vo všetkých oblastiach mozgu, v očných nervoch a mieche.	Asymetricky, fokálne alebo multifokálne. Subkortikálne alebo difúzne v bielej hmote, kortikálne v sivej hmote a hlboko v sivej hmote, v mozgovom kmeni, v stredných stopkách mozočku (pedunculus cerebellaris medius) PML sa nepozoruje v mieche alebo v očných nervoch.
Tvar a ohraničenie lézií	Ovoidný alebo plameňovitý tvar; ostré okraje, často edém v okolí lézie.	Nepravidelný tvar, prstovité projekcie smerom ku kôre. Neurčité ohraničenie smerom k bielej hmote, ostré ohraničenie smerom k sivej hmote.

Spôsob šírenia	Začiatkové zväčšenie v priebehu dní či týždňov a ich veľkosť sa počas niekoľkých mesiacov znižuje.	Postupné zväčšovanie veľkosti.
„Mass“ efekt	Veľké akútne lézie sa môžu prejavovať s „mass“ efektom.	Žiaden „mass“ efekt.
T2-vážené zobrazenia	Homogénna hyperintenzita s okolitým edémom.	Difúzna hyperintenzita, často s bodkovanými mikrocystickými inklúziami. Noduly v okolí lézie v blízkosti primárnej lézie („galaxia Mliečna cesta“).
T1-vážené zobrazenia	Akútne lézie: hypointenzívne alebo izointenzívne. Intenzita signálu sa postupom času zvyšuje.	Izointenzívne až hypointenzívne na začiatku, s klesajúcou intenzitou signálu postupom času.
FLAIR zobrazenia	Hyperintenzívne, ostro ohraničené.	Hyperintenzívne. Najcitlivejšia sekvencia na detekciu PML.
Kontrastné sýtenie v akútnych léziách	Homogénne nodulárne, prstencové alebo otvorené prstencové sýtenie sa podobá tvaru a veľkosti lézie.  Rozptýlenie v priebehu 1 – 2 mesiacov.	43 % lézií prejavuje sýtenie v čase zobrazenia, škvrnitého alebo nodulárneho vzhľadu.  Sýtenie sa nepodobá tvaru alebo veľkosti lézie.  Zvýšené sýtenie pri IRIS.
DV	Akútne lézie hyperintenzívne.  Chronické lézie izointenzívne	Akútne lézie hyperintenzívne. Rozlišuje nové PML lézie v oblastiach chronického ochorenia bielej hmoty. Žiadne obmedzenie na ADC.

Atrofia	Difúzna atrofia s progresívnym ochorením SM	Encefalomalácia po PML-IRIS a difúzna atrofia mozgu v postihnutých oblastiach.
---------	---	--

ADC = Apparent diffusion coefficient ; DWI = DV = difúzne vážené zobrazenie; FLAIR = potlačenie signálu voľnej tekutiny; IRIS = imunoreštitučný zápalový syndróm; MRI = zobrazovanie magnetickou rezonanciou; MS = SM, roztrúsená skleróza; PML = progresívna multifokálna leukoencefalopatia.

Zdroje: [Kappos 2011; Wattjes and Barkhof 2014; Yousry 2012]

#### 2.3.8.4 Laboratórne vyšetrenia

**Detekcia JCV – DNA metódou PCR v CSF symptomatického alebo asymptomatického pacienta s nálezmi na MR konzistentnými s PML potvrdzuje diagnózu PML.** Negatívny výsledok JCV – DNA však nevyklučuje možnú diagnózu PML, najmä preto, že lézie malého objemu sú spojené s nižším počtom vírusových kópií [Wijburg 2018]. Ak sa v cerebrospinálnom moku nedokáže JCV – DNA a pretrváva klinické podozrenie na PML alebo podozrenie na PML na základe nálezov MR, napriek tomu, že výsledok zisťovania JCV – DNA pomocou PCR v miestnom alebo referenčnom laboratóriu bol negatívny (t. j. nezistila sa), odporúča sa opakovaná lumbálna punkcia. Ak JCV – DNA nie je detegovaná v cerebrospinálnom moku ani po opakovanom vyšetrení, treba zvážiť biopsiu mozgu na detekciu JC vírusu, najmä ak výsledok vychádza z testu s limitom detekcie (LoD) vyšším ako 11 kópií/ml.

Na analýzu má byť použitá kvantitatívna PCR metodológia v reálnom čase s cieľom maximalizovať citlivosť a špecifickosť detekcie a odporúča sa použiť test s limitom detekcie (LoD) aspoň 11 kópií/ml. Táto úroveň detekcie je diagnosticky relevantná, pretože PML bola potvrdená u pacientov s nízkym počtom kópií v cerebrospinálnom moku.

Vzorky cerebrospinálneho moku je potrebné vyšetriť čo najskôr, aby mohla byť stanovená diagnóza PML. Držiteľ rozhodnutia o registrácii lieku nie je v pozícii oprávňujúcej certifikovať jednotlivé laboratóriá. MAH však pozná centrálné laboratórium (Unilabs, Kodaň, Dánsko), ktoré ponúka PCR test v reálnom čase špecifický na detekciu JCV – DNA v CSF.

Test v reálnom čase používaný v Unilabs bol vyvinutý a kvalifikovaný na oddelení Translational Sciences držiteľa rozhodnutia o registrácii lieku a prevedený do Unilabs na validáciu a klinické použitie. Test v reálnom čase v Unilabs má LoD 11 kópií/ml.

Odporúčané laboratórium na vyšetrenie JCV – DNA:

UNILABS

Nygaardsvej 32

2100 Kodaň

Dánsko

Unilabs helpdesk tel.: +45 3374 3077 (Otváracie hodiny: 8:00 – 16:30 CET)

Email: [helpdesk@unilabs.com](mailto:helpdesk@unilabs.com)

Podrobnosti o postupe odberu, spracovaní a transporte vzoriek do centrálného laboratória vám poskytne medicínske oddelenie miestneho zástupcu MAH.

#### 2.3.9 Zvládanie PML

##### Imunitná rekonštitúcia

Dostupné údaje ukazujú, že včasné rozpoznanie PML je dôležité pre optimálny klinický výsledok [Clifford 2015; Crowder 2005; Dong-Si 2015; Dong-Si 2014; Geschwind 2001; Prosperini 2016; Shitrit 2005] a že liečbu liekom TYSABRI je potrebné okamžite prerušiť pri podozrení na PML [Clifford 2015; Grebenciucova a Berger 2018].

Rýchle odstránenie lieku TYSABRI z tela pomocou plazmaferézy (PLEX- plasma exchange) a/alebo imunoadsorpcie (IA) bolo tiež hlásené so zámerom zrýchleného obnovenia imunitného dohľadu v CNS [Calabrese 2011; Clifford 2015; Clifford 2010; Dahlhaus 2013; Fernández 2013; Ghezzi 2011; Grebenciucova a Berger 2018; Hellwig a Gold 2011; Kappos 2011]. Odporúča sa starostlivo zvážiť použitie PLEX, a v prípade že sa použije, je potrebné pacientov dôsledne monitorovať pre možný vývoj IRIS (pozri časť 2.3.9.1 SPC), ktorý sa vyskytne takmer u všetkých pacientov s PML spojenou s TYSABRI liečených pomocou PLEX pričom sa zdá, že IRIS sa vyskytuje rýchlejšie ako u pacientov bez PLEX [Carruthers a Berger 2014; Clifford 2010]. Na základe retrospektívnej analýzy pacientov liečených natalizumabom od jeho schválenia sa nepozoroval žiadny rozdiel v 2-ročnom prežívaní po diagnostike PML medzi pacientmi, u ktorých sa PLEX použila, a pacientmi, u ktorých sa nepoužila. Lekári by mali zvážiť použitie PLEX na liečbu PML [[link](#)].

### **Antivirotiká a iné pomocné látky**

K dnešnému dňu žiadne klinické skúšanie nepreukázalo priaznivý účinok antivirotických látok pri liečbe PML. Ukázalo sa, že meflochín, antimalarický chinolón, inhibuje replikáciu JC vírusu v kultivovaných bunkách [Brickelmaier 2009] a existujú aj neoficiálne správy o jeho použití pri liečbe PML s priaznivými výsledkami [Calic 2015; Clifford 2010; Fabis-Pedrini 2016; Gheuens 2012; Lauda 2015; Lindá a von Heijne 2013; Schröder 2010; Wenning 2009]. Retrospektívne analýzy však nedokázali preukázať prínos [Blankenbach 2019; Stefoski 2019; Tan 2011]. Okrem toho sa medzinárodná randomizovaná klinická štúdia liečby meflochínom na PML ukončila skoro po predbežných analýzách, ktoré nepreukázali *in vivo* antivirotickú aktivitu proti JC vírusu a vplyv na klinické postihnutie, parametre MR alebo prežitie. Keďže väčšina pacientov bola HIV pozitívna, zmysluplná analýza pacientov s PML nesúvisiacou s HIV nebola možná [Clifford 2013].

Mirtazapín je antagonist 5-HT<sub>2A</sub> serotonínového receptora, ktorý sa často používa na liečbu psychiatrických porúch. Štúdie *in vitro* ukázali, že JC vírus používa 5-HT<sub>2A</sub> serotonínový receptor a sialylované oligosacharidy na vstup do bunky [Elphick 2004; Maginnis 2015; Neu 2010] a antagonisty 5-HT<sub>2A</sub> serotonínového receptora môžu inhibovať infekciu JC vírusom v ľudských gliových bunkách [Elphick 2004]. Preto sa mirtazapín používa na liečbu PML na základe toho, že môže brániť šíreniu vírusu. Existujú však aj dôkazy *in vitro*, že PML-mutantné a divoké kmene JC vírusu využívajú na infikovanie buniek alternatívne nesialylované cesty [Geoghegan 2017]. Podobne ako pri meflochíne, neoficiálne správy naznačili prínos mirtazapínu pri liečbe PML spojenej s TYSABRI [Calic 2015; Clifford 2010; Fabis-Pedrini 2016; Gheuens 2012; Lauda 2015; Lindá and von Heijne 2013; Schröder 2010; Wenning 2009]. V retrospektívnych analýzách sa však prínos nepodarilo potvrdiť [Blankenbach 2019; Stefoski 2019; Tan 2011], hoci autori 1 analýzy [Jamilloux 2016] naznačili, že mirtazapín môže zvýšiť prežitie v prípade PML spojenej s TYSABRI na základe zvýšenia miery 1-ročného prežitia u 16 pacientov liečených mirtazapínom v porovnaní s predtým hlásenou mierou 1-ročného prežitia u 336 pacientov, kde sa liečba mirtazapínom nehodnotila [Dong-Si 2015].

Na liečbu PML spojenej s TYSABRI sa tiež použil faktor stimulujúci kolónie granulocytov

(G-CSF). Jedno zdravotnícke centrum liečilo 17 pacientov filgrastímom, ako prístup na vyvolanie imunitnej aktívácie. Osem pacientov tiež dostalo PLEX a u väčšiny pacientov v štúdiu bol hlásený IRIS. Funkčné výsledky boli zmiešané [Stefoski 2019].

Použitie iných antivirotických látok bolo hlásené v kazuistikách alebo v malých sériách kazuistík PML spojených s TYSABRI, ale dôkaz klinického prínosu je len obmedzený [Eckert 2018; Pavlovic 2015; Williamson a Berger 2017].

### **2.3.9.1 Liečba imunoreštitučného zápalového syndrómu**

Klinické neurologické zhoršenie u pacientov s PML a/alebo GCN spôsobenou JC vírusom môže byť zapríčinené deštrukciou tkaniva v centrálnom nervovom systéme infekciou JC vírusom alebo intracerebrálnou imunitnou zápalovou reakciou známou ako IRIS, ku ktorej dochádza pri obnove imunitných funkcií. Podozrenie na IRIS všeobecne vzniká, keď sa u pacientov s PML prejavujú príznaky zhoršenia klinického stavu, zvyčajne, ale nie vždy, spojené s gadolíniom sa sýtiacimi PML léziami s „mass“ efektom alebo bez neho na MR mozgu. Klinické zhoršenie je výsledkom lokálnych zápalových zmien s edémom a prejavuje sa zhoršením neurologických príznakov vrátane hemiparézy, ataxie, problémov s rečou, porúch zraku, kognitívnych/behaviorálnych zmien a epileptických záchvatov (v závislosti od miesta postihnutia IRIS). Môžu sa objaviť závažné následky vrátane kómy a smrti. Predpokladá sa, že množstvo JC vírusu v cerebrospinálnom moku sa pri IRIS znižuje, je však tiež možné, že vzhľadom na poškodenie hematoencefalickej bariéry a uvoľnenie JC vírusu z buniek rozpadnutých pri IRIS sa jeho množstvo môže zvýšiť.

U pacientov liečených TYSABRI bol výskyt IRIS v priebehu niekoľkých dní až týždňov po odstránení TYSABRI z tela pomocou PLEX alebo IA. Hoci zápalová reakcia nastupujúca po obnove imunity môže byť potrebná na odstránenie buniek infikovaných JC vírusom, bude pravdepodobne nevyhnutné nasadiť liečbu na potlačenie aktívnej imunitnej reakcie, aby sa zabránilo potenciálnemu poškodeniu, ktoré môže IRIS spôsobiť [Elston and Thaker 2009; Talan 2009], a ktoré môžu byť život ohrozujúce a môžu si vyžadovať liečbu na jednotke intenzívnej starostlivosti. Preto po použití PLEX alebo IA môže byť pre včasnú zistenie IRIS užitočné pravidelné klinické sledovanie pacientov vrátane MR vyšetrenia. Diagnostika a liečba IRIS je sporná a neexistuje zhoda, ako tento stav liečiť. V poslednom období sa však navrhlo, že kortikosteroidy môžu byť užitočné pri liečbe IRIS, najmä u pacientov so závažným až život ohrozujúcim IRIS [Calabrese 2011; Clifford 2015; Clifford 2010; Scarpazza 2017a; Tan 2011; Tan 2009]. V literatúre boli hlásené nasledujúce režimy dávkovania steroidov na liečbu IRIS:

1. Perorálne podávaný prednizón v dávke 1,5 mg/kg za deň počas 2 týždňov, po ktorom nasleduje postupné znižovanie dávok v priebehu 2 mesiacov
2. Intravenózne podávaný metylprednizolón (v dávke 1 g denne po dobu 3 alebo 5 dní) s prechodom na perorálnu terapiu so znižovaním dávok v priebehu 2 mesiacov [Gheuens 2012; Hodecker 2017; Mitsikostas 2014; Purohit 2016].

Ak v priebehu znižovania dávok steroidov dôjde k ďalšiemu zhoršovaniu stavu, ktoré sa dá pripísať pokračujúcej alebo novej zápalovej reakcii, môže byť nevyhnutná ďalšia liečba vyššími dávkami kortikosteroidov.

Profylaktická steroidná liečba sa v súčasnosti neodporúča [Antoniol 2012; Scarpazza 2017a; Stefoski 2019; Tan 2011]. Keďže sa vedecké a medicínske poznatky týkajúce sa

diagnostických kritérií a liečby IRIS neustále vyvíjajú, je potrebné kontaktovať medicínske oddelenie miestneho zástupcu držiteľa registrácie lieku, ktoré disponuje aktuálnymi informáciami o najnovších odporúčaníach pre liečbu IRIS.

### **Iné liečby**

K dispozícií sú záznamy o použití maraviroku, ktorý blokuje zápal tkaniva sprostredkovaný C-C chemokínovým receptorom typu 5, na prevenciu a liečbu IRIS u pacientov s PML spojenou s TYSABRI [Bsteh 2017; Giacomini 2014; Hodecker 2017]. Jeho účinok na klinický výsledok bol však spochybnený [Scarpazza 2017b; Stefoski 2019]. Okrem toho randomizované placebo kontrolované skúšanie maraviroku u HIV pozitívnych pacientov nepreukázalo ochranu pred IRIS po začatí antiretrovírusovej terapie [Sierra-Madero 2014].

Použili sa tiež intravenózne imunoglobulíny pri pokuse spomaliť a liečiť IRIS u pacientov s PML spojenou s TYSABRI. Údaje sú však obmedzené iba na niekoľko kazuistík a klinické výsledky sú neúplné [Calic 2015; Clifford 2010; Kuhle 2011; Lauda 2015; Thaker 2014].

Epileptické záchvaty boli spojené s IRIS a odporúča sa, aby sa toto riziko bralo do úvahy aj pri liečbe pacientov s IRIS [Dahlhaus 2013; Hoepner 2014; Mitsikostas 2014]. Mirtazapín a meflochín dokážu znížiť prah epileptického záchvatu [Dahlhaus 2013; Hoepner 2014] a preventívna antiepileptická liečba sa v niektorých prípadoch ukázala ako prospešná [Hoepner 2014].

Keďže sa vedecké a medicínske poznatky týkajúce sa diagnostických kritérií a liečby PML a IRIS neustále vyvíjajú, je potrebné kontaktovať medicínske oddelenie miestneho zástupcu držiteľa registrácie lieku, ktoré disponuje aktuálnymi informáciami o najnovších odporúčaníach pre liečbu IRIS.

### **2.3.10 Prognóza**

Zlepšená miera prežitia pacientov s PML po liečbe TYSABRI bola spojená s mladším vekom pri diagnostike PML, menším funkčným postihnutím pred diagnostikou PML, nižším množstvom JC vírusu pri diagnostike PML a lepším lokalizovaním postihnutia mozgu v zobrazení na MR pri diagnostike [Dong-Si 2015]. Okrem toho bolo hlásené, že asymptomatickí pacienti pri diagnostike PML vykazujú lepšie prežívanie a menšie funkčné postihnutie ako symptomatickí pacienti pri diagnostike PML [Dong-Si 2014; Prosperini 2016]. Informácie o výsledkoch spojených s PLEX nájdete v časti 2.3.9.

#### **Asymptomatická PML (v porovnaní so symptomatickou PML)**

Boli hlásené prípady asymptomatickej PML, u ktorých prvotné podozrenie vzniklo na základe MR nálezov a neskôr bola PML potvrdená pozitívnym testom JCV – DNA v cerebrospinálnom moku.

Asymptomatickí pacienti s PML mali kratší čas od podozrenia na PML po stanovenie diagnózy PML v porovnaní so symptomatickými pacientmi (stredná hodnota 11 dní v porovnaní s 30 dňami, v uvedenom poradí). Asymptomatickí PML pacienti mali lokalizovanejšiu PML na MR mozgu v čase podozrenia v porovnaní s pacientmi so symptomatickou PML. Pozoroval sa vyšší podiel asymptomatických pacientov s PML, ktorí mali lézie PML v jednom mozgovom laloku na MR obraze v čase stanovenia diagnózy v porovnaní so symptomatickými PML pacientmi (56,2 % oproti 36,9 %, v uvedenom

poradí). Naopak, 18,8 % asymptomatických pacientov malo rozsiahlu PML v zobrazení MR v porovnaní so 40,8 % symptomatických pacientov.

Asymptomatickí pacienti s PML mali tiež vyššiu mieru prežitia v porovnaní so symptomatickými pacientmi (92,2 % oproti 73,1 %, v uvedenom poradí).

### **2.3.11 PML diagnostikovaná po ukončení liečby TYSABRI**

Zatiaľ čo väčšina prípadov PML sa vyskytla počas liečby liekom TYSABRI, boli hlásené prípady zistené viac ako 4 týždne po poslednej infúzii. Z 566 potvrdených prípadov PML nahlásených do 4. júna 2015 bol začiatok PML známy u 98 % pacientov (555 prípadov). Sedemdesiatštyri prípadov (13 % pacientov) malo začiatok PML viac ako 4 týždne po poslednej infúzii TYSABRI. Osem (11 %) z týchto pacientov bolo asymptomatických a pôvodné podozrenie na PML bolo založené na nálezoch MR. Deväť (12 %) pacientov zomrelo a 65 pacientov (88 %) bolo v čase analýzy nažive. Expozícia TYSABRI bola v rozsahu od 8 do 90 mesiacov (priemerná hodnota 43 mesiacov, stredná hodnota 42,5 mesiacov), pričom väčšina pacientov (81 %; 60 zo 74) bola liečená > 24 mesiacov. Čas medzi poslednou infúziou TYSABRI a nástupom PML bol v rozsahu od 1 do 6 mesiacov, pričom priemer bol 2,1 mesiaca a stredná hodnota 1,8 mesiaca; väčšina prípadov (88 %; 65 zo 74) sa vyskytla do 3 mesiacov po poslednej infúzii TYSABRI.

Pretože PML bola hlásená po ukončení liečby liekom TYSABRI u pacientov, ktorí v čase ukončenia liečby nemali nálezy naznačujúce PML, pacienti a lekári musia byť ostražití v súvislosti s akýmkoľvek novými prejavmi alebo príznakmi, ktoré môžu naznačovať PML. Pacientov treba naďalej monitorovať podľa rovnakého MR protokolu spojeného s ich úrovňou rizika PML približne 6 mesiacov po ukončení liečby, pričom treba brať do úvahy aj prechod na iné terapie modifikujúce ochorenie SM, ktoré sú spojené s potenciálnym alebo zisteným rizikom PML.

## **3 ODBORNÉ PORADENSTVO**

Lekári musia pacientov informovať o prínosoch a rizikách TYSABRI a pred začatím liečby im poskytnúť Kartu pre pacienta (pozri Prílohu 3), ako aj naďalej ich pravidelne informovať o riziku PML. Vzhľadom na zvyšujúce sa riziko vzniku PML v závislosti od dĺžky trvania liečby má odborný lekár spolu s pacientom opätovne prehodnocovať prínosy a riziká liečby liekom TYSABRI. Pacient má byť znovu informovaný o rizikách PML súvisiacich s TYSABRI po 24 mesiacoch a spolu so svojimi partnermi a opatrovatel'ami má byť poučený o včasných prejavoch a príznakoch PML. Pacienti, ktorí končia liečbu liekom TYSABRI, majú byť tiež informovaní, že prípady PML sa vyskytli u pacientov do 6 mesiacov od poslednej dávky TYSABRI. Za týchto okolností treba pokračovať v rovnakom protokole monitorovania približne 6 mesiacov po ukončení liečby liekom TYSABRI. Vzor formulára o začatí liečby, formulára o pokračovaní v liečbe a formulára o ukončení liečby je uvedený v Prílohe 4.

### **3.1 Informovanie pacientov o prínosoch a rizikách**

Písomná informácia pre používateľa (PIL), ktorá je vložená do každého balenia TYSABRI, vysvetľuje prínosy a riziká zrozumiteľným spôsobom pre pacientov (overené testovaním porozumenia textu u pacientov so SM). Vzor PIL je súčasťou aj tohto materiálu (Príloha 2),



aby sa s ňou lekár mohol oboznámiť skôr, ako bude pacientov informovať o liečbe TYSABRI.

Lekári majú pacientov informovať o dôležitosti neprerušenia dávkovania, najmä v prvých mesiacoch liečby.

Lekári majú poučiť gravidné ženy o používaní TYSABRI počas gravidity, zohľadňujúc zdravotný stav pacientky. V tejto diskusii o prínosoch a rizikách liečby sa treba zmieniť o možnom návrate aktivity ochorenia po vysadení TYSABRI a o monitorovaní potenciálnych hematologických abnormalít u novorodencov narodených pacientkam vystavených TYSABRI v treťom trimestri.

Okrem toho sú schválené vzory formulárov o začatí liečby, o pokračovaní v liečbe po 24 mesiacoch liečby a o ukončení liečby s konkrétnym opisom rizika PML s liečbou TYSABRI (natalizumab) a dôležitosti monitorovania PML uvedené v Prílohe 4. Je potrebné poskytnúť ich pacientom a prediskutovať ich s nimi pred začiatkom liečby, po 24 mesiacoch liečby a po ukončení liečby, aby sa zabezpečilo úplné informovanie pacientov o riziku PML. Lekár si ponechá 1 kópiu týchto formulárov a 1 kópia sa odovzdá pacientovi.

### **3.2 Karta pre pacienta**

Pacienti musia dostať Kartú pre pacienta, ktorú je potrebné vyplniť a nosiť so sebou.

Pripomína pacientom, že vzhľadom na riziko PML spojené s TYSABRI sa musia obrátiť na svojho lekára, ak sa domnievajú, že sa ich SM zhoršuje, alebo ak si ich príbuzní všimnú nové príznaky, napr. zmeny správania a nálady, poruchy pamäti, motorickú slabosť, problémy s rečou alebo komunikáciou. Partneri a opatrovatelia majú byť takisto oboznámení s informáciami uvedenými v Karte pre pacienta. Karta pre pacienta obsahuje aj odporúčanie pre pacientov uchovať si kartu ďalších 6 mesiacov po poslednej dávke liečby liekom TYSABRI, pretože prejavy a príznaky naznačujúce PML sa môžu vyskytnúť do 6 mesiacov od ukončenia liečby a pacienti a ich partneri a opatrovatelia majú nahlásiť akékoľvek podozrivé zmeny v neurologickom stave počas tohto obdobia.

Na karte je voľné miesto na doplnenie kontaktných údajov, ktoré môžu byť použité na nahlásenie vzniknutých obáv. Túto časť vyplní lekár pri vydaní karty.

Karty pre pacientov (Príloha 3) sú súčasťou balíčka pre lekárov. Ďalšie karty sa dajú doobjednať u miestneho zástupcu držiteľa, kontaktné údaje sa nachádzajú v balíčku.

#### 4 POUŽITÁ LITERATÚRA

Agnihotri SP, Dang X, Carter JL, et al. JCV GCN in a natalizumab-treated MS patient is associated with mutations of the VP1 capsid gene. *Neurology*. 2014;83(8):727-32.

Antoniol C, Jilek S, Schlupe M, et al. Impairment of JCV-specific T-cell response by corticotherapy: effect on PML-IRIS management? *Neurology*. 2012;79(23):2258-64. Epub 2012/11/21.

Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP, Jr. Progressive multifocal leuko-encephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain*. 1958;81(1):93-111.

Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*. 2013;80(15):1430-8.

Berger JR, Khalili K. The pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Discov Med*. 2011;12(67):495-503.

Berger JR, Pall L, Lanska D, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. *J Neurovirol*. 1998;4(1):59-68.

Blankenbach K, Schwab N, Hofner B, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in Germany. *Neurology*. 2019;92(19):e2232-e2239. Epub 2019/04/05.

Bomprezzi R, Pawate S. Extended interval dosing of natalizumab: a two-center, 7-year experience. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014;7(5):227-31.

Bozic C, Subramanyam M, Richman S, et al. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. *Eur J Neurol*. 2014;21(2):299-304. Epub 2013/11/30.

Brickelmaier M, Lugovskoy A, Kartikeyan R, et al. Identification and characterization of mefloquine efficacy against JC virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(5):1840-1849.

Bsteh G, Auer M, Iglseder S, et al. Severe early natalizumab-associated PML in MS: Effective control of PML-IRIS with maraviroc. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4(2):e323. Epub 2017/02/08.

Calabrese L. A rational approach to PML for the clinician. *Cleve Clin J Med*. 2011;78 Suppl 2:S38-41.

Calic Z, Cappelen-Smith C, Hodgkinson SJ, et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome with intravenous immunoglobulin in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod after discontinuation of natalizumab. *J Clin Neurosci*. 2015;22(3):598-600. Epub 2014/12/15.

Carruthers RL, Berger J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(4):419-30. Epub 2014/02/08.

Chang I, Muralidharan K, Campbel IN, et al. Modelling the Efficacy of Natalizumab in Multiple Sclerosis Patients Who Switch from Every-4-Weeks Dosing to Extended Interval Dosing. Presented at the European Academy of Neurology – 5th Congress (2019); Oslo, Norway.

Clifford DB. Progressive multifocal leukoencephalopathy therapy. *J Neurovirol.* 2015;21(6):632-6. Epub 2014/09/17.

Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol.* 2010;9(4):438-446.

Clifford DB, Nath A, Cinque P, et al. A study of mefloquine treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy: results and exploration of predictors of PML outcomes. *J Neurovirol.* 2013;19(4):351-8. Epub 2013/06/04.

Crowder CD, Gyure KA, Drachenberg CB, et al. Successful outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in a renal transplant patient. *Am J Transplant.* 2005;5(5):1151-8.

Dahlhaus S, Hoepner R, Chan A, et al. Disease course and outcome of 15 monocentrically treated natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(10):1068-74. Epub 2013/04/19.

Dong-Si T. Classification of Natalizumab Case Reports with Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Neurology.* 2012;1(78).

Dong-Si T, Gheuens S, Gangadharan A, et al. Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol.* 2015;21(6):637-44. Epub 2015/03/14.

Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014;1(10):755-64. Epub 2014/10/09.

Eckert S, Weinstock-Guttman B, Kolb C, et al. Treatment of natalizumab-induced PML with cidofovir or CMX001 (brincidofovir) and mirtazapine (P5.380). *Neurology.* 2018;90(15 Supplement):P5.380.

Egli A, Infanti L, Dumoulin A, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis.* 2009;199(6):837-46.

Elphick GF, Querbes W, Jordan JA, et al. The human polyomavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells. *Science.* 2004;306(5700):1380-3.

Elston JW, Thaker H. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J STD AIDS.* 2009;20(4):221-4.

Fabis-Pedrini MJ, Xu W, Burton J, et al. Asymptomatic progressive multifocal leukoencephalopathy during natalizumab therapy with treatment. *J Clin Neurosci.* 2016;25:145-7. Epub 2015/11/02.

Fernández O. Best practice in the use of natalizumab in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2013;6(2):69-79.

Fox RJ, Cree BA, De Sèze J, et al. MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week

natalizumab treatment interruption study. *Neurology*. 2014;82(17):1491-8.

Geoghegan EM, Pastrana DV, Schowalter RM, et al. Infectious Entry and Neutralization of Pathogenic JC Polyomaviruses. *Cell Rep*. 2017;21(5):1169-1179.

Geschwind MD, Skolasky RI, Royal WS, et al. The relative contributions of HAART and alpha-interferon for therapy of progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *J Neurovirol*. 2001;7(4):353-7.

Gheuens S, Smith DR, Wang X, et al. Simultaneous PML-IRIS after discontinuation of natalizumab in a patient with MS. *Neurology*. 2012;78(18):1390-3. Epub 2012/04/18.  
Ghezzi A, Grimaldi LM, Marrosu MG, et al. Natalizumab therapy of multiple sclerosis: recommendations of the Multiple Sclerosis Study Group--Italian Neurological Society. *Neurol Sci*. 2011;32(2):351-8.

Giacomini PS, Rozenberg A, Metz I, et al. Maraviroc and JC virus-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *N Engl J Med*. 2014;370(5):486-8.

Gorelik L, Reid C, Testa M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) development is associated with mutations in JC virus capsid protein VP1 that change its receptor specificity. *J Infect Dis*. 2011;204(1):103-14.

Grebenciucova E, Berger JR. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Neurol Clin*. 2018;36(4):739-750.

Hellwig K, Gold R. Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab. *J Neurol*. 2011;258(11):1920-8. Epub 2011/06/07.

Ho PR, Koendgen H, Campbell N, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol*. 2017 Epub 2017/09/29.

Hodecker SC, Stürner KH, Becker V, et al. Maraviroc as possible treatment for PML-IRIS in natalizumab-treated patients with MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4(2):e325. Epub 2017/02/08.

Hoepner R, Dahlhaus S, Kollar S, et al. Prophylactic antiepileptic treatment reduces seizure frequency in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014;7(1):3-6.

Jamilloux Y, Kerever S, Ferry T, et al. Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy With Mirtazapine. *Clin Drug Investig*. 2016;36(10):783-9.

Kappos L, Bates D, Edan G, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol*. 2011;10(8):745-58.

Kappos L, Bates D, Hartung HP, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol*. 2007;6(5):431-41.

Kappos L., McGuigan C. et al., Determinants of clinical outcomes for patients with Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy

Kean JM, Rao S, Wang M, et al. Seroepidemiology of human polyomaviruses. *PLoS pathogens*. 2009;5(3):e1000363.

Khalili K, White MK, Lublin F, et al. Reactivation of JC virus and development of PML in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;68(13):985-90.

Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol*. 2003;71(1):115-23.

Kuhle J, Gosert R, Bühler R, et al. Management and outcome of CSF-JC virus PCR-negative PML in a natalizumab-treated patient with MS. *Neurology*. 2011;77(23):2010-6. Epub 2011/11/09.

Lauda F, Fangerau T, Javaheripour-Otto K, et al. Natalizumab-associated cerebellar PML: a case report on how to slow down IRIS. *J Neurol*. 2015;262(4):1055-7. Epub 2015/02/07.

Lee P, Plavina T, Castro A, et al. A second-generation ELISA (STRATIFY JCV™ DxSelect™) for detection of JC virus antibodies in human serum and plasma to support progressive multifocal leukoencephalopathy risk stratification. *J Clin Virol*. 2013;57(2):141-6.

Lindå H, von Heijne A. Presymptomatic diagnosis with MRI and adequate treatment ameliorate the outcome after natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Front Neurol*. 2013;4:11. Epub 2013/02/18.

Mader I, Herrlinger U, Klohe U, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: analysis of lesion development with diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology*. 2003;45(10):717-21. Epub 2003/08/27.

Maginnis MS, Nelson CD, Atwood WJ. JC polyomavirus attachment, entry, and trafficking: unlocking the keys to a fatal infection. *J Neurovirol*. 2015;21(6):601-13. Epub 2014/07/31.  
Mitsikostas DD, Mastorodemos V, Tsagournizakis M, et al. Natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy in Greece. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(2):203-10. Epub 2013/09/24.

Muralidharan KK, Steiner D, Amarante D, et al. Exposure-disease response analysis of natalizumab in subjects with multiple sclerosis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2017;44(3):263-275. Epub 2017/03/01.

Neu U, Maginnis MS, Palma AS, et al. Structure-function analysis of the human JC polyomavirus establishes the LSTc pentasaccharide as a functional receptor motif. *Cell Host Microbe*. 2010;8(4):309-19.

Pavlovic D, Patera AC, Nyberg F, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: current treatment options and future perspectives. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015;8(6):255-73.  
Prosperini L, de Rossi N, Scarpazza C, et al. Natalizumab-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: Findings from an Italian Independent Registry. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168376. Epub 2016/12/20.

Purohit B, Ganewatte E, Kollias SS. Natalizumab-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy-Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: A Case Report Highlighting Clinical and MRI Features. *Malays J Med Sci.* 2016;23(5):91-95. Epub 2016/10/05.

Reid CE, Li H, Sur G, et al. Sequencing and analysis of JC virus DNA from natalizumab-treated PML patients. *J Infect Dis.* 2011;204(2):237-44.

Ryerson, L. Z., et al. (2019). "Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing." *Neurology*

Safak M, Khalili K. An overview: Human polyomavirus JC virus and its associated disorders. *J Neurovirol.* 2003;9 Suppl 1:3-9.

Scarpazza C, Prosperini L, De Rossi N, et al. To do or not to do? plasma exchange and timing of steroid administration in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2017a;82(5):697-705. Epub 2017/10/31.

Scarpazza C, Prosperini L, Mancinelli CR, et al. Is maraviroc useful in multiple sclerosis patients with natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy? *J Neurol Sci.* 2017b;378:233-237. Epub 2017/05/12.

Scarpazza C, Signori A, Cosottini M, et al. Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate. *Mult Scler.* 2019:1352458519854162. Epub 2019/05/30.

Schippling S, Kempf C, Büchele F, et al. JC virus granule cell neuronopathy and GCN-IRIS under natalizumab treatment. *Ann Neurol.* 2013;74(4):622-6. Epub 2013/09/16.

Schröder A, Lee DH, Hellwig K, et al. Successful management of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy and immune reconstitution syndrome in a patient with multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2010;67(11):1391-4. Epub 2010/07/12.

Shitrit D, Lev N, Bar-Gil-Shitrit A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. *Transpl Int.* 2005;17(11):658-65.

Sierra-Madero JG, Ellenberg S, Rassool MS, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of a Chemokine Receptor 5 (CCR5) Antagonist to Decrease the Occurrence of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-Infection: The CADIRIS Study. *Lancet HIV.* 2014;1(2):e60-e67.

Stefoski D, Balabanov R, Waheed R, et al. Treatment of natalizumab-associated PML with filgrastim. *Ann Clin Transl Neurol.* 2019;6(5):923-931. Epub 2019/04/08.

Stolt A, Sasnauskas K, Koskela P, et al. Seroepidemiology of the human polyomaviruses. *The Journal of general virology.* 2003;84(Pt 6):1499-504.

Talan J. HAART Therapy for HIV-AIDS Prompts PML and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Neurology Today.* 2009;9(4):1-27.

Tan I, McArthur J, Clifford D, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in

natalizumab-associated PML. *Neurology*. 2011;77(11):1061-7.

Tan K, Roda R, Ostrow L, et al. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology*. 2009;72(17):1458-64.

Thaker AA, Schmitt SE, Pollard JR, et al. Natalizumab-induced progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Nucl Med*. 2014;39(7):e365-6.

Van Loy T, Thys K, Tritsmans L, et al. Quasispecies analysis of JC virus DNA present in urine of healthy subjects. *PLoS One*. 2013;8(8):e70950. Epub 2013/08/15.

Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(3):260-70.

Wattjes MP, Rovira À, Miller D, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(10):597-606. Epub 2015/09/15.

Wenning W, Haghikia A, Laubenberger J, et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1075-80.  
White MK, Khalili K. Pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy--revisited. *J Infect Dis*. 2011;203(5):578-86.

Wijburg MT, Kleerekooper I, Lissenberg-Witte BI, et al. Association of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Lesion Volume With JC Virus Polymerase Chain Reaction Results in Cerebrospinal Fluid of Natalizumab-Treated Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2018;75(7):827-833.

Williamson EML, Berger JR. Diagnosis and Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Multiple Sclerosis Therapies. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):961-973.

Yamout BI, Sahraian MA, Ayoubi NE, et al. Efficacy and safety of natalizumab extended interval dosing. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;24:113-116. Epub 2018/07/05.

Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2006;354(9):924-33.

Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2012;72(5):779-87.

Zhovtis Ryerson L, Frohman TC, Foley J, et al. Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(8):885-9. Epub 2016/02/25.

## **5 PRÍLOHY**

**Príloha 1** Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC)

**Príloha 2** Písomná informácia pre používateľa (PIL)

**Príloha 3** Karta pre pacienta

**Príloha 4** Formulár o začatí liečby, formulár o pokračovaní v liečbe a formulár o ukončení liečby