

**Informácie pre lekárov*
a
pokyny na zvládanie choroby
u pacientov
so sklerózou multiplex
liečených TYSABRI**

Verzia 17: 10. Júla 2017

*Liečba liekom TYSABRI má byť iniciovaná a vedená špecializovanými lekármi skúsenými v oblasti diagnostiky a liečby neurologických chorôb v centrách s včasným prístupom k MR.

Obsah

1	ÚVOD	3
2	OPORTÚNNE INFEKcie VRÁTANE PROGResívNEJ MULTIFOKÁLNEJ LEUKOENCEFALOPATIE (PML)	4
2.1	Definícia	4
2.2	Infekcie vrátane oportúnnych infekcií spojené s TYSABRI	4
2.3	Herpetické infekcie	4
2.4	Zvládanie potenciálnych oportúnnych infekcií	4
2.5	Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)	5
2.5.1	Epidemiológia	5
2.5.2	Etiológia	5
2.5.3	Patológia	5
2.5.4	Diagnostika	6
2.6	PML u pacientov liečených liekom TYSABRI	6
2.7	Rizikové faktory pre vznik PML	7
2.8	Odporúčané monitorovanie pacientov	10
	Testovanie na prítomnosť protilátok proti JC vírusu	10
	Odporúčané monitorovanie pomocou MR	10
	Obrázok 3: Odporúčané monitorovanie pacientov	11
3	DIAGNOSTIKA PML	13
3.1	Všeobecné zásady	13
3.2	Klinické odlíšenie PML od relapsu SM	13
3.3	Odlíšenie PML od relapsu SM pomocou MR	16
	Laboratórne odlíšenie PML od relapsu SM	19
4	ZVLÁDANIE PML	22
4.1	Imunoreštitučný zápalový syndróm (IRIS)	22
5	PROGNÓZA	23
6	PML DIAGNOSTIKOVANÁ PO UKONČENÍ LIEČBY NATALIZUMABOM	24
7	NEŽIADUCE REAKCIE SÚVISIACE S INFÚZIAMI	25
7.1	Precitlivenosť	25
7.2	Zvládanie reakcií precitlivosti na infúzie v klinickej praxi	25
7.3	Iné nežiaduce reakcie súvisiace s infúziami	25
7.4	Protilátky proti natalizumabu v klinickej praxi	25
8	ODBORNÉ PORADENSTVO	26
8.1	Informovanie pacientov o prínosoch a rizikách	26
8.2	Pohotovostná karta	27
9	POUŽITÁ LITERATÚRA	28
10	PRÍLOHY	31
	Príloha 1 Súhrn charakteristických vlastností lieku (SmPC)	31
	Príloha 2 Písomná informácia pre používateľa (PIL)	31
	Príloha 3 Pohotovostná karta pre pacienta liečeného liekom TYSABRI	31
	Príloha 4 Formuláre o začatí liečby, pokračovaní v liečbe a ukončení liečby	31

1 ÚVOD

Tento informačný materiál bol vypracovaný s cieľom zaručiť bezpečné a účinné používanie TYSABRI a je určený pre lekárov, ktorí začínajú liečbu týmto liekom a dohliadajú na jej priebeh v súlade s podmienkami registrácie lieku. Informácie obsiahnuté v tomto materiáli je potrebné používať v spätosti so súhrnom charakteristických vlastností lieku TYSABRI (SmPC) (Príloha 1). Dokument je doplnený o formuláre o začatí liečby, pokračovaní v liečbe a ukončení liečby (Príloha 4).

Balíček pre lekárov obsahuje aj písomnú informáciu pre používateľa (PIL) a pohotovostnú kartu pre pacienta (Prílohy 2 a 3).

Lekári začínajúci liečbu liekom TYSABRI a dohliadajúci na jej priebeh majú oboznámiť s dôležitými časťami tohto materiálu rádiológov zúčastňujúcich sa na diferenciálnej diagnostike 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 SmPC.

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 SmPC, preto je nutné, aby lekári používali tento materiál spolu s SmPC.

2 OPORTÚNNE INFEKČIE VRÁTANE PROGRESÍVNEJ MULTIFOKÁLNEJ LEUKOENCEFALOPATIE (PML)

Predpisujúci lekári majú mať na zreteli možnosť výskytu PML a iných oportúnnych infekcií počas liečby liekom TYSABRI a majú ich 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, 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 8.2, Prílohu 3: Pohotovostná karta pre pacienta liečeného liekom TYSABRI a Prílohu 4: Formuláre o začatí liečby, pokračovaní v liečbe a ukončení liečby).

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

2.1 Definícia

Oportúnna 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. Medzi takéto infekcie patria PML, kandidóza pažeráka, systémové plesňové infekcie, pneumónia spôsobená *Pneumocystis jiroveci*, mykobakteriálne infekcie (vrátane atypických mykobakteriôz a tuberkulózy), chronická intestinálna kryptosporidióza, roztrúsené vírusové infekcie (napr. roztrúsené herpetické alebo cytomegalovírusové infekcie), toxoplazmóza, kryptosporidiózne infekcie.

2.2 Infekcie vrátane oportúnnych infekcií spojené s TYSABRI

V klinických štúdiách so sklerózou multiplex (SM) bol hlásený prípad hnačky spôsobenej kryptosporidiom. V klinických štúdiách s Crohnovou chorobou boli hlásené prípady ďalších oportúnnych infekcií a niektoré z nich boli smrteľné. V týchto štúdiách boli súčasne podávané iné liečivá vrátane imunosupresív. Po uvedení lieku na trh boli hlásené občasné prípady ďalších oportúnnych infekcií pri používaní TYSABRI.

2.3 Herpetické infekcie

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

- Encefalitída, meningitída: Po uvedení lieku na trh boli hlásené závažné, život ohrozujúce a niekedy smrteľné prípady u pacientov so sklerózou multiplex používajúcich TYSABRI.
- Akútna retinálna nekróza: 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 ostrosť videnia, začervenanie a bolesť oka, majú byť odoslaní na skrining sietnice na ARN.

2.4 Zvládanie potenciálnych oportúnnych infekcií

Všetci pacienti liečení TYSABRI, u ktorých sa prejavia príznaky infekcie, majú byť dôkladne vyšetrení. Je potrebné včas zvážiť odoslanie pacienta k odbornému lekárovi, ktorý má skúsenosti s vyšetrením a zvládaním oportúnnych infekcií.

V prípadoch závažných infekcií sa musí vynaložiť všetko úsilie na zistenie vyvolávajúceho organizmu. Pri podozrení na oportúnnu infekciu sa musí liečba liekom TYSABRI zastaviť.

2.5 Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML)

2.5.1 Epidemiológia

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML) je subakútna vyvíjajúca sa infekčná choroba centrálného nervového systému spôsobená JC vírusom (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 ako následku imunosupresívnej liečby u pacientov s autoimunitnými poruchami a u príjemcov po transplantácii solídnych orgánov.

Incidencia PML sa zvýšila v dôsledku pandémie HIV. U pacientov s AIDS sa udáva prevalencia PML 5 %. Zavedenie vysokoaktívnej antiretrovírusovej terapie (HAART, z ang. Highly Active Anti Retroviral Therapy) neznížilo incidencia PML u pacientov s HIV, poklesla však mortalita (Koralnik, 2004).

Z analýzy dvojstupňového testu na prítomnosť protilátok proti JC vírusu (STRATIFY JCV) u viac ako 6 000 pacientov s SM vyplynulo, že prevalencia protilátok proti JC vírusu je približne 55 %. V skríženej štúdii s pacientmi s SM bolo hlásené, že prevalencia protilátok proti JC vírusu v EÚ sa pohybuje od 48,8 % do 69,5 % bez ohľadu na liečbu (Bozic et al., 2014). V populácii pacientov s SM sa prevalencia protilátok proti JC vírusu zvyšovala v závislosti od veku, pričom bola nižšia u žien ako u mužov vo všetkých testovaných vekových skupinách. Tieto zistenia sú konzistentné s údajmi uvádzanými v odbornej literatúre v súvislosti so zdravými dospelými jedincami testovanými podobnými metodológiami (Egli, 2009; Kean, 2009; Knowles, 2003). Vo všeobecnosti prevalencia protilátok proti JC vírusu nebola ovplyvnená predchádzajúcim použitím imunosupresív, predchádzajúcou expozíciou TYSABRI alebo dĺžkou expozície TYSABRI.

2.5.2 Etiológia

Ochorenie postihuje subkortikálnu bielu hmotu (Safak a Khalili, 2003) a je spôsobené reaktiváciou JC vírusu, ľudského polyomavírusu (Berger et al., 1998). Spúšťači mechanizmus replikácie JC vírusu nie je známy, ale môže k nemu dôjsť spolupôsobením viacerých rizikových faktorov. Jedným z nich je kompromitovaný systém bunkovej imunity. Tento stav môže vzniknúť v dôsledku infekcie HIV, systémovej imunosupresie, použitia antineoplastických látok alebo v dôsledku niektorých malignít.

2.5.3 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 na MR vyšetrení.

Príznaky 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 odlíšiť začiatok PML od typických príznakov relapsu SM, môže však dochádzať aj k prekryvaniu príznakov.

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 na podklade JC vírusu sa spája 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 natalizumabom (Agnihotri, 2014; Schippling, 2013). 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 cerebrospínálnom 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.

2.5.4 Diagnostika

Európska federácia neurologických spoločností (EFNS) vydala odporúčania pre diagnostiku a zvládanie neurologických komplikácií infekcie HIV, ako aj PML (Portegies, 2004). Diagnostické kritériá sú popísané ďalej.

V MR obraze sa PML prejavuje pomaly progredujúcimi fokálnymi neurologickými deficitmi s asymetrickými abnormalitami bielej hmoty. Lézie sú zväčša lokalizované subkortikálne s prstovitými projekciami smerom ku kôre bez „mass“ efektu. Lézie sú hypointenzívne na T1-vážených MR sekvenciách, hyperintenzívne na T2-váženom a FLAIR (z ang. fluid-attenuated inversion recovery) zobrazení, hyperintenzívne na DV (difúzne vážené zobrazenie, z ang. DWI – diffusion weighted imaging) a zvyčajne sa nesýtia kontrastnou látkou.

Významným markerom pre stanovenie diagnózy je zistenie prítomnosti JCV – DNA v cerebrospínálnom moku metódou PCR, pretože citlivosť tejto metódy je 72 – 100 % a špecificita 92 – 100 % (Cinque et al., 1997). Ak je vyšetrenie cerebrospínálneho moku metódou PCR negatívne, odporúča sa ho zopakovať. Je dôležité použitie ultracitlivého testu PCR na prítomnosť JCV – DNA (napr. s limitom detekcie 10 kópií/ml) vzhľadom na to, že v mnohých prípadoch bola PML potvrdená pri nízkom počte kópií. Konečným potvrdzujúcim vyšetrením ostáva biopsia mozgu, ale pozitívna výsledku PCR vyšetrenia cerebrospínálneho moku je prijateľným dôkazom. MR je citlivá paraklinická metóda na detekciu symptomatickej a asymptomatickej PML u pacientov liečených TYSABRI (Wattjes a Barkhof, 2014). Má byť k dispozícii výsledok MR vyšetrenia zo začiatku liečby, ktorý pomôže pri odlíšení PML od iných neurologických ochorení, napr. od lézií SM.

Bol vypracovaný podrobný diagnostický algoritmus na pomoc lekárom pri vyhodnocovaní nových alebo zhoršujúcich sa neurologických príznakov u pacientov s SM liečených liekom TYSABRI. Podrobne je opísaný v časti 3 tohto materiálu.

2.6 PML u pacientov liečených liekom TYSABRI

Počas rozšírených predregistračných klinických štúdií boli hlásené dva prípady PML u pacientov s SM a kompletne hodnotenie bezpečnostného profilu lieku odhalilo ďalší 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 nižšie).

2.7 Rizikové faktory pre vznik PML

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

- **Prítomnosť protilátok proti JC vírusu.** 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.
- **Trvanie liečby.** Riziko PML sa zvyšuje v závislosti od trvania liečby liekom TYSABRI, najmä po 2 rokoch.
- **Predchádzajúca imunosupresívna (IS) liečba.** U pacientov, ktorým bola pred začatím liečby liekom TYSABRI podávaná imunosupresívna liečba, je tiež zvýšené riziko vzniku PML.

Pacienti, ktorí majú všetky tri rizikové faktory pre vznik PML (t. j. sú pozitívni na protilátky proti JC vírusu a boli liečení TYSABRI dlhšie ako 2 roky a pred začatím liečby liekom TYSABRI im bola podávaná imunosupresívna liečba), sú vo vyššom riziku vzniku PML. U pacientov pozitívnych na protilátky proti JC vírusu liečených liekom TYSABRI, ktorí v minulosti nedostávali imunosupresívnu liečbu, 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 do 0,9 a podstatne sa zvyšuje pri indexe nad 1,5 u pacientov, ktorí boli liečení TYSABRI dlhšie ako 2 roky.

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.

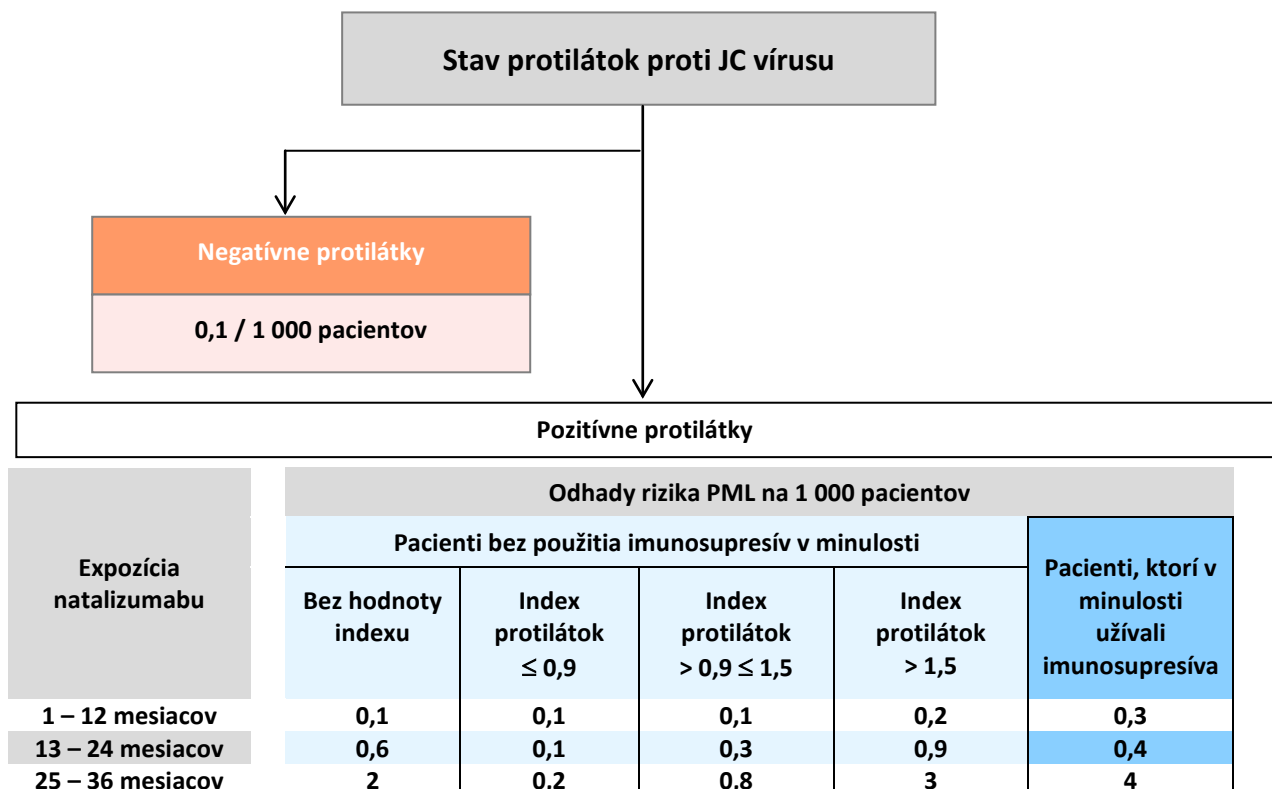
Algoritmus odhadov rizika PML (Obrázok 1) sumarizuje riziko PML na základe stavu protilátok proti JC vírusu, predchádzajúceho používania IS a trvania liečby (po jednotlivých rokoch liečby) a stratifikuje toto riziko podľa hodnoty indexu, ak je to použiteľné.

- 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 boli odhady rizika odvodené pomocou štatistickej metódy životných tabuliek 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 životných tabuliek sú výhľadové v ročných intervaloch (napríklad odhad rizika zodpovedajúci expozícii natalizumabu 25 – 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, ktorí v minulosti neužívali imunosupresíva: 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, cyklofosamid 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

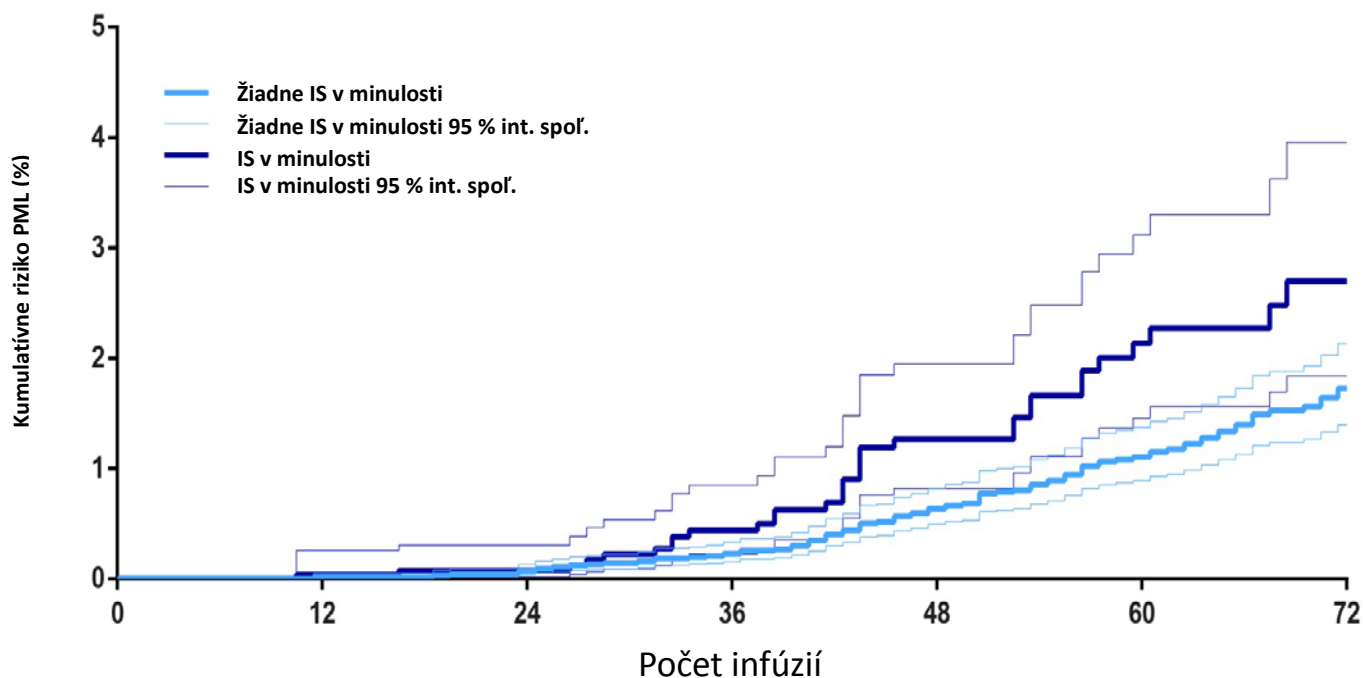


37 – 48 mesiacov	4	0,4	2	7	8
49 – 60 mesiacov	5	0,5	2	8	8
61 – 72 mesiacov	6	0,6	3	10	6

Odhady rizika PML u pacientov pozitívnych na protilátky proti JC vírusu boli odvodené pomocou štatistickej metódy životných tabuliek 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 imunosupresív bola odvodená z kombinácie celkového ročného rizika a distribúcie indexu protilátok. Odhady rizika PML u pacientov s protilátkami proti JC vírusu s predchádzajúcou expozíciou imunosupresívam sú založené na klinických údajoch súvisiacich s TYSABRI, keď predchádzajúce použitie imunosupresív zahŕňalo nasledujúce imunosupresívne terapie: mitoxantron, metotrexát, azatioprin, cyklofosfamid 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.

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 použitia IS v minulosti



Počet rizikových pacientov

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	2	10	28	62	89	109
0	1	2	9	21	29	32

POZNÁMKA 1: Počet prípadov PML po 72 infúziách: Žiadne IS v minulosti = 11, IS v minulosti = 4. POZNÁMKA 2: 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 pacientov, ktorí sa zúčastnili na štúdiu a nemali udalosť na konci špecifikovaného obdobia na základe viacnásobných imputácií. (b) Kumulatívny počet prípadov PML na konci špecifikovaného obdobia.

ZDROJ: TYSABRIMS/PRAC-ART20/POOLED/F-TTPML-KN-PRIORIS-MI5-V2.SAS.

2.8 **Odporúčané monitorovanie pacientov**

Testovanie na prítomnosť protilátok proti JC vírusu

Testovanie sérovej hladiny 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 neznámym stavom protilátok. 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. Odporúča sa opakované testovanie pacientov negatívnych na protilátky proti JC vírusu každých 6 mesiacov. Po dosiahnutí dvoch rokov liečby sa odporúča opakované testovanie každých 6 mesiacov aj u pacientov s nízkym indexom, ktorí v minulosti neužívali imunosupresívum, čo poskytne informáciu pre primerané monitorovanie pacienta pomocou MR.

V klinickej štúdií STRATIFY-1 sa približne u 11 % pacientov v priebehu roka zmenil stav protilátok proti JC vírusu v sére z negatívneho výsledku na pozitívny. Podľa údajov Unilabs z reálnej praxe bola hlásená približne 12 – 16 % zmena protilátok v sére z negatívneho stavu na pozitívny v teste druhej generácie počas mediánu trvania 12 mesiacov. V klinickej štúdií STRATIFY-2 sa približne u 6 % pacientov zmenil za rok stav protilátok proti JC vírusu v sére z pozitívneho na negatívny. Pacienti, ktorí už mali niekedy pozitívny test na protilátky proti JC vírusu, majú byť považovaní za pacientov so zvýšeným rizikom vzniku PML nezávisle od predchádzajúcich alebo ďalších výsledkov testu protilátok. V dostupnej longitudinálnej štúdií STRATIFY-2 bol u pacientov, u ktorých sa zmenil stav protilátok v sére z pozitívneho na negatívny, medián hladiny posledného indexu pred negatívnym testom protilátok 0,44 (25. kvartil = 0,34; 75. kvartil = 0,55), čo sa približovalo k hodnote hraničného indexu 0,4. Zistenia z inej longitudinálnej štúdie okrem toho preukázali, že 1 z 13 séropozitívnych pacientov sa zmenil na séronegatívneho; väčšinou to boli pacienti s titrom $\leq 0,6$, čiže táto hodnota sa tiež približovala k hraničnému bodu pozitívneho/negatívneho testu.

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. 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 a ešte aspoň dva týždne po nej, pretože pri tomto zákroku dochádza k odstráneniu protilátok zo séra.

Odporúčané monitorovanie pomocou MR

V klinickej praxi s SM sa preukázalo, že MR je užitočnou metódou monitorovania pacientov. Môže pomôcť pri odlíšení PML lézií od plakov SM u pacientov, u ktorých sa počas liečby vyvinuli nové neurologické príznaky alebo prejavy. Ďalej sú uvedené odporúčania pre monitorovanie pomocou MR:

- a) **Pred začatím liečby liekom TYSABRI sa odporúča nedávne vyšetrenie pomocou MR (zvyčajne nie staršie ako 3 mesiace). MR sa má vykonávať aspoň raz ročne.** Lekári majú každoročne posúdiť MR nález u asymptomatických pacientov používajúcich TYSABRI z hľadiska znakov PML.

b) **U pacientov s vyšším rizikom PML sa má zvážiť častejšie monitorovanie pomocou MR každých 3 – 6 mesiacov s použitím skráteného protokolu.** To sa týka:

- pacientov, ktorí majú všetky tri 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 imunosupresívnu liečbu)

alebo

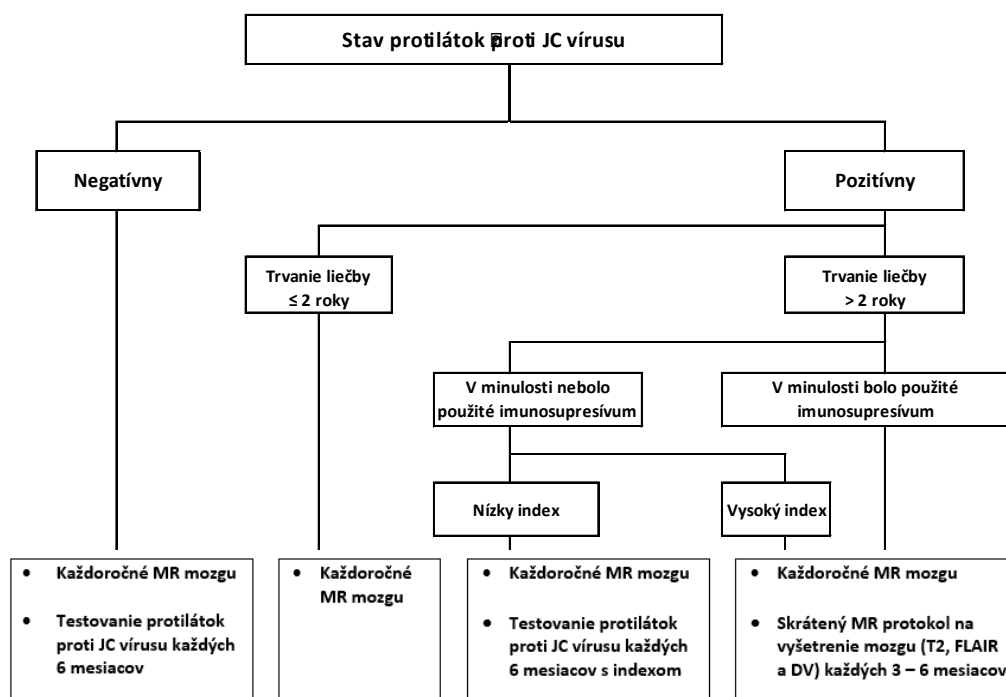
- pacientov s vysokým indexom protilátok proti JC vírusu, ktorí používali liek TYSABRI dlhšie ako 2 roky a v minulosti nedostávali imunosupresívnu liečbu.

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.

Pacienti, ktorí boli v minulosti liečení imunosupresívnymi liekmi, majú vyššie riziko PML. Neuskutočnili sa žiadne štúdie na vyhodnotenie účinnosti a bezpečnosti TYSABRI pri prevedení pacientov z ochorenia modifikujúcich terapií s imunosupresívnym účinkom. Nie je známe, či pacienti prevedení z týchto terapií na TYSABRI majú vyššie riziko PML, preto títo pacienti majú byť častejšie monitorovaní (t. j. podobne ako pacienti prevedení z imunosupresív na TYSABRI) (pozri vyššie).

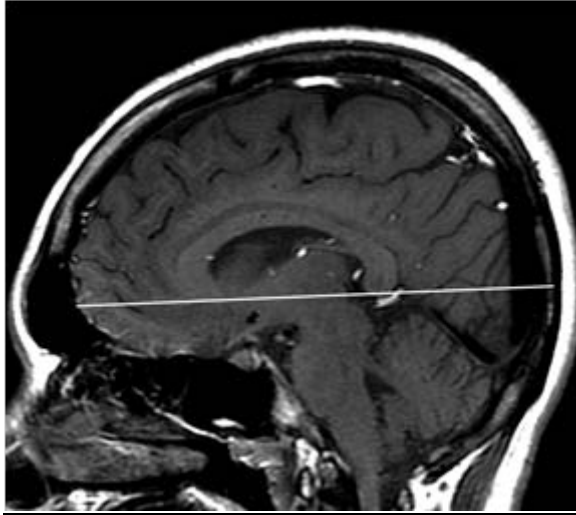
Zhrnutie odporúčaného monitorovania je uvedené na Obrázku 3.

Obrázok 3: Odporúčané monitorovanie pacientov



Štandardný protokol pre MR mozgu (pre počiatkové a bežné každoročné snímky u všetkých pacientov):

- **Sila poľa snímača > 1,0 T, hrúbka rezu < 5 mm bez medzier s pokrytím celého mozgu**
- **Axiálne zobrazenia zo subkalóznej línie**



Úplný MR protokol

Sagitálne a axiálne 2D FLAIR alebo 3D FLAIR

Axiálne FSE PD/T2

Axiálne DV

Axiálne T1-vážené spin echo sekvencie pred kontrastom a po kontraste

Injekcia gadolína 0,1 mmol/kg v priebehu 30 sekúnd

5-minútová pauza po kontrastnej injekcii

Častejšie MR u pacientov s vyšším rizikom sa má vykonávať s použitím skráteného protokolu (FLAIR/T2-vážené a difúzne vážené zobrazenie [DV]).

Skrátený MR protokol (skrínigové MR) na monitorovanie bezpečnosti u vysokorizikových pacientov

Sagitálne a axiálne 2D FLAIR

Axiálne FSE PD/T2-vážené

Axiálne DV

Ak lézie zistené pomocou MR naznačujú PML, je potrebný úplný MR protokol s kontrastným sýtením.

Keď sú pomocou MR zistené lézie naznačujúce PML, MR protokol sa má rozšíriť tak, aby zahŕňal T1-vážené zobrazenie s kontrastným sýtením, aby mohli byť zistené zápalové znaky a možný súbežný výskyt PML a PML-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.

3 DIAGNOSTIKA PML

Zahŕňa odlíšenie príznakov/lézií PML od SM na základe klinického stavu a MR vyšetrenia.

3.1 *Všeobecné zásady*

Pri poskytovaní klinickej starostlivosti pacientom s SM liečeným TYSABRI treba vziať do úvahy nasledujúce body.

- 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 počiatočné štádium PML (pozri časť 8.2, Prílohu 3: Pohotovostná karta pre pacienta liečeného liekom TYSABRI a Prílohu 4: Formuláre o začatí liečby, pokračovaní v liečbe a ukončení liečby) 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, keď je indikované ďalšie vyšetrenie zmeny neurologického stavu alebo zmeny v náleze MR mozgu, musí byť pozastavené podávanie TYSABRI a môže byť obnovené, až keď sa bezpečne vylúči patológia nesúvisiaca s SM. Nepredpokladá sa, že pozastavenie liečby liekom TYSABRI na krátky čas (dni či týždne) zníži jeho terapeutickú účinnosť, čo vyplýva z farmakodynamiky lieku.**
- O pozastavení podávania TYSABRI sa môže rozhodnúť kedykoľvek na základe počiatočných klinických príznakov, zistení na MR, vývoja príznakov alebo prejavov a/alebo na základe reakcie na liečbu glukokortikoidmi.
- **V prípade potvrdenia PML je nevyhnutné natrvalo ukončiť liečbu liekom TYSABRI.**
- Podávanie TYSABRI možno obnoviť len po vylúčení diagnózy PML (ak je to potrebné a podozrenie na PML pretrváva, aj opakovaním klinických, MR a laboratórnych vyšetrení).

3.2 *Klinické odlíšenie PML od relapsu SM*

Nasledujúci návod a algoritmus (Obrázok 4) popisujú odporúčaný postup pri klinickom hodnotení nových alebo zhoršujúcich sa neurologických príznakov u pacientov s SM liečených TYSABRI.

Nové alebo opakujúce sa neurologické príznaky je potrebné starostlivo vyšetriť a zistiť súvisiacu patológiu, napr. SM alebo PML. Je dôležité uvedomiť si, že prítomnosť nových neurologických príznakov nie je potrebná na diagnostikovanie PML, ak sú nálezy z MR

konzistentné s PML a v centrálnom nervovom systéme (v cerebrospinálnom moku alebo v tkanive mozgu) je prítomný JC vírus. Boli hlásené 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 skrátenejší protokol (pozri ďalšiu časť Odlíšenie PML od relapsu SM pomocou MR). V Tabuľke 1 sú uvedené klinické príznaky, ktoré pomáhajú 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 klinický obraz PML alebo iných oportúnnych infekcií je ťažko odlíšiteľný od SM, predovšetkým na začiatku ochorenia. Je dôležité všímať si priebeh vývinu a charakter predchádzajúcich a súčasných príznakov a prejavov, čo uľahčí zvládanie liečby pacientov liekom TYSABRI.

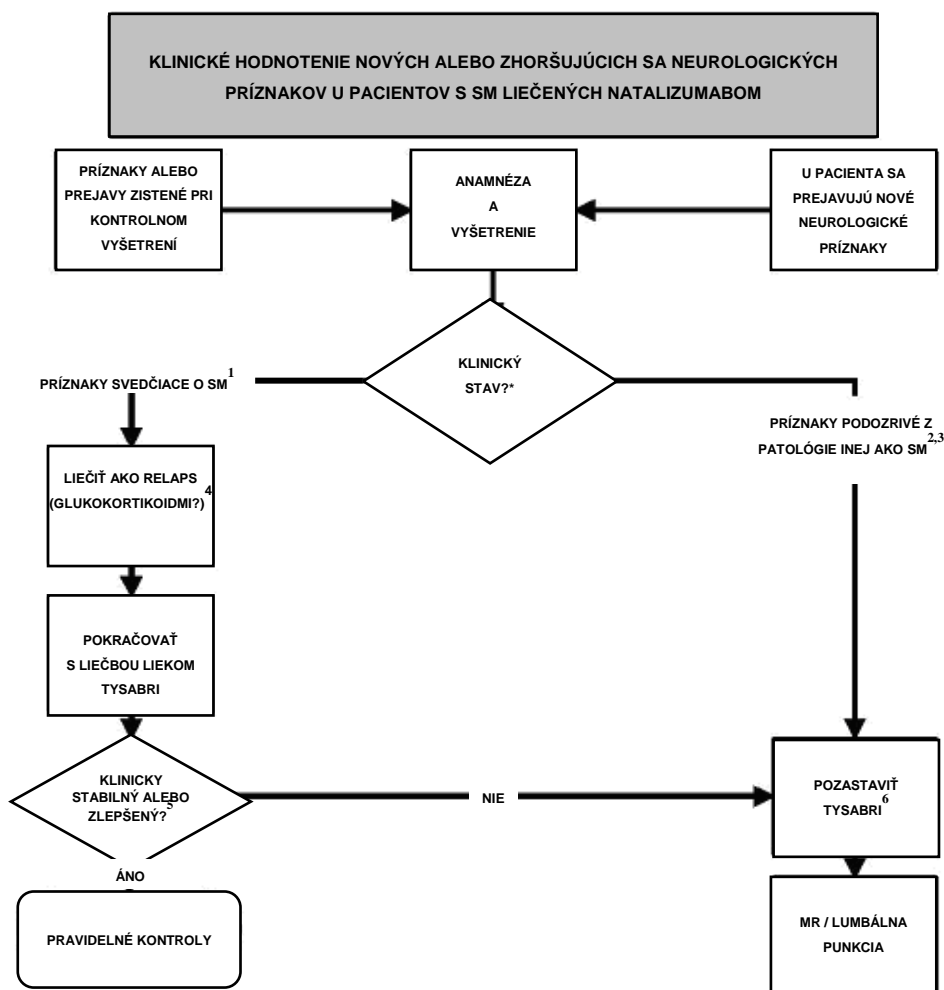
Tabuľka 1 Klinické príznaky SM a PML

	Príznaky svedčiace o:	
	SM ¹	PML ²
Začiatok	Akútny	Subakútny
Vývoj	<ul style="list-style-type: none"> • V priebehu hodín až dní • Normálne sa stabilizuje • Ustúpi spontánne i bez liečby 	<ul style="list-style-type: none"> • V priebehu týždňov • Progresívny
Klinické prejavy	<ul style="list-style-type: none"> • Diplopia • Parestézia • Paraparéza • Optická neuritída • Myelopatia 	<ul style="list-style-type: none"> • Afázia • Behaviorálne alebo kognitívne a neuropsychologické zmeny • Retrochiazmatické vizuálne deficity • Hemiparéza • Epileptické záchvaty • Ataxia (pre GCN)

Zdroj: Kappos et al., 2011.

Ak sa na základe klinického stavu nedá vylúčiť PML, je potrebné čo najskôr vykonať ďalšie vyšetrenia vrátane MR (Obrázok 5, Tabuľka 2) a/alebo lumbálnej punkcie a vyšetrenia cerebrospinálneho moku (Obrázok 6). Definitívnu diagnózu PML je možné stanoviť iba na základe zhodnotenia klinického stavu, MR nálezu a dôkazu prítomnosti JCV – DNA v centrálnom nervovom systéme.

Obrázok 4 Klinické hodnotenie



¹ Pozri Tabuľku 1.

² Pozri Tabuľku 1.

³ Lekári musia zvážiť aj inú patológiu ako SM, a to zvlášť PML a iné oportúnne infekcie.

⁴ Relapsy treba zvládať v súlade s bežnou klinickou praxou. V prípade, že klinický obraz nesvedčí o PML, možno zvážiť krátkodobú monoterapiu glukokortikoidmi. Nedostatočná odpoveď na glukokortikoidy má viesť k ďalšiemu vyšetreniu.

⁵ Klinické nálezy je potrebné porovnať s klinickým obrazom* na začiatku tejto epizódy.

⁶ Ak v klinickom obraze na začiatku alebo počas kontroly pretrváva podozrenie na iné ochorenie ako SM, je potrebné pozastaviť podávanie **VŠETKÝCH ďalších infúzií**, kým nebudú PML a iné oportúnne infekcie definitívne vylúčené.

Zdroj: Kappos et al., 2011.

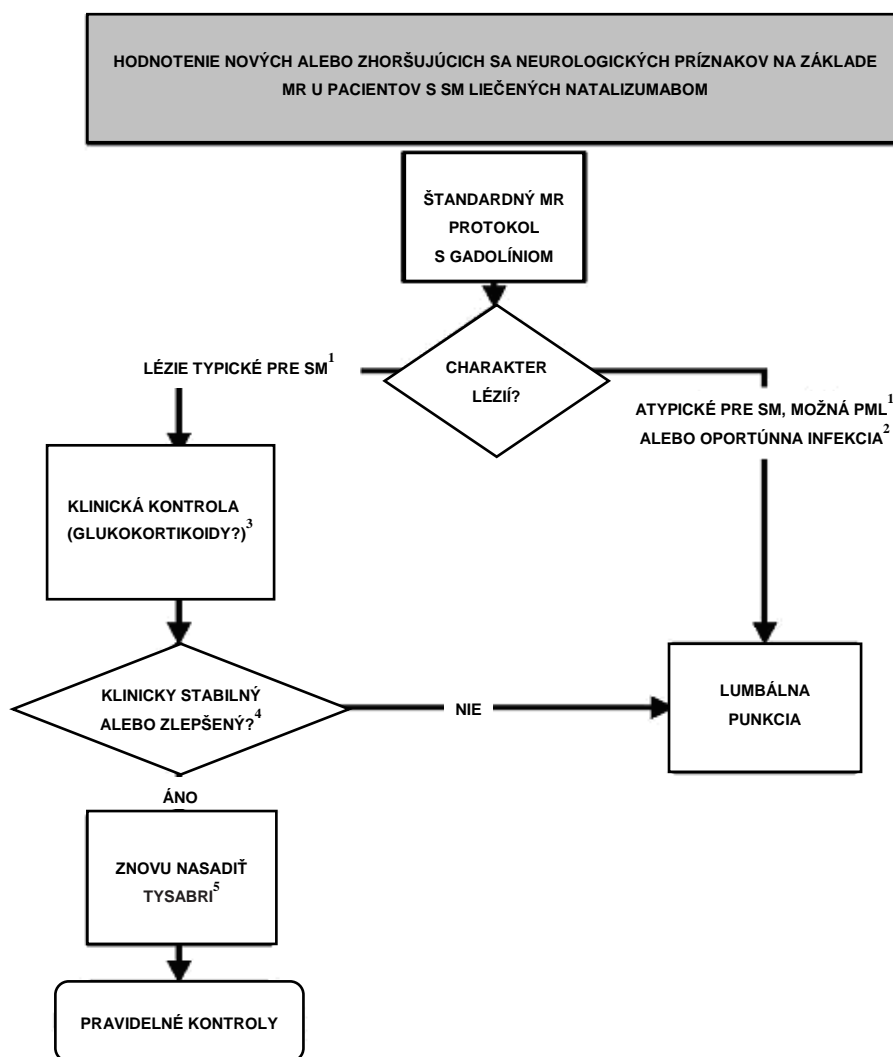
3.3 Odlíšenie PML od relapsu SM pomocou MR

Na vyšetrenie pacientov liečených TYSABRI bol navrhnutý štandardizovaný MR protokol s kontrastom a bez kontrastu na získanie najlepších možných zobrazení pre klinické rozhodovanie (Yousry et al., 2006; Yousry, 2012). Na detekciu PML je najcitlivejšia sekvencia FLAIR (Wattjes et al., Nat. Rev. Neurol., 2015). Difúzne vážené zobrazovacie sekvencie môžu napomôcť pri odlíšení nových lézií od chronických SM plakov a zmien na MR obraze oproti predchádzajúcej snímke (Wattjes et al., 2015; Mader et al., 2003). Pre každý snímač je potrebné zvoliť také parametre sekvencií, ktoré umožnia dobré zobrazenie anatómie centrálného nervového systému a vizualizáciu lézií SM. Dôsledné používanie štandardného MR protokolu pomôže včas rozpoznať zmeny v MR obraze (Tabuľka 2).

Ďalšie informácie o rozlíšení SM od PML na MR obraze sú dostupné na vzdelávacích webových stránkach VUmc Amsterdam: www.ms-pml.org.

Obrázok 5 Hodnotenie na základe MR. (Pozri časť 3.1, liečba liekom TYSABRI musí byť prerušená a nesmie sa znovu začať, kým sa s istotou nevylúči patológia iná ako SM).

Ak na základe klinického stavu vznikne podozrenie na PML a MR vyšetrenie nie je momentálne dostupné, nemajú sa odkladať laboratórne vyšetrenia, napr. lumbálna punkcia, na vylúčenie PML.



¹ Pozri Tabuľku 2. Porovnanie so snímkou pred začatím liečby môže pomôcť pri interpretácii MR nálezu.

² Lekári musia zvážiť aj inú patológiu ako SM, zvlášť PML a iné oportúnne infekcie.

³ Relapsy treba zvládať v súlade s bežnou klinickou praxou. V prípade, že klinický obraz nenasvedčuje PML, možno zvážiť krátkodobú monoterapiu glukokortikoidmi. Nedostatočná odpoveď na glukokortikoidy má viesť k ďalšiemu vyšetreniu.

⁴ Klinické nálezy sa majú porovnať s klinickým obrazom zachyteným na začiatku tejto epizódy.

⁵ Uvažovať o obnovení liečby liekom TYSABRI je možné len vtedy, keď sú na základe klinických nálezov a/alebo ďalších vyšetrení **PML alebo iné oportúnne infekcie definitívne vylúčené.**

Tabuľka 2 Znaký zobrazené na MR
Majú sa vziať do úvahy v diferenciálnej diagnostike SM a PML.

Znak	Skleróza multiplex	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 mozočkových stopkách. 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	Počiatkové 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 s 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.

Zdroj: Kappos, 2011; Yousry, 2012; Wattjes a Barkhof, 2014.

Laboratórne odlíšenie PML od relapsu SM

Algoritmus (Obrázok 6) dáva návod, ako možno spojiť laboratórne vyšetrenia s hodnotením klinického stavu a MR nálezom u pacientov liečených TYSABRI.

Detekcia JCV – DNA metódou PCR v cerebrospinálnom moku symptomatického alebo asymptomatického pacienta s nálezmi na MR konzistentnými s PML potvrdzuje diagnózu PML. Negatívny výsledok JCV – DNA však nevylučuje možnú diagnózu PML. V závislosti od klinického stavu a dostupnosti MR má byť včas vykonané vyšetrenie cerebrospinálneho moku. Ak sa v cerebrospinálnom moku nedokáže JCV – DNA a pretrváva významné klinické podozrenie na PML, je potrebné vykonať opakovanú lumbálnu punkciu. 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 odporúčaných 10 kópií/ml (pozri nižšie) a pretrváva veľké podozrenie vzhľadom na klinický stav a výsledky MR.

Vyšetrenie cerebrospinálneho moku na prítomnosť JCV – DNA

Vzorky cerebrospinálneho moku je potrebné vyšetriť čo najskôr, aby mohla byť stanovená diagnóza PML.

Na analýzu má byť použitá kvantitatívna real-time PCR metodológia s cieľom maximalizovať citlivosť a špecificitu detekcie a odporúča sa použiť test s limitom detekcie (LoD) aspoň 10 kópií/ml. Táto úroveň detekcie je diagnosticky relevantná, keďže PML bola potvrdená u pacientov s nízkym počtom kópií v cerebrospinálnom moku.

Ak na základe klinického stavu alebo na základe MR pretrváva podozrenie na PML napriek negatívne výsledku vyšetrenia prítomnosti JCV – DNA (t. j. nie je zistená) metódou PCR v miestnom alebo referenčnom laboratóriu, pri ktorom bol použitý test s LoD s nižšou citlivosťou ako odporúčaných 10 kópií/ml, odporúča sa ďalšie vyšetrenie prítomnosti JCV – DNA (v tej istej vzorke cerebrospinálneho moku alebo čerstvej).

Držiteľ rozhodnutia o registrácii humánneho lieku (MAH) nie je v pozícii oprávňujúcej certifikovať jednotlivé laboratóriá. MAH však pozná dve centrálné laboratóriá (Focus Diagnostics, Cypress, Kalifornia a Unilabs, Kodaň, Dánsko), ktoré ponúkajú real-time PCR test špecifický na detekciu JCV – DNA v cerebrospinálnom moku.

Real-time test používaný v Unilabs bol vyvinutý a kvalifikovaný na oddelení translačnej vedy MAH, odkiaľ ho prevzal Unilabs, aby uskutočnil jeho validáciu a zaviedol ho do klinickej praxe. Real-time test v Unilabs má LoD 10 kópií/ml. Priame porovnanie citlivosti testov

používaných v Unilabs a NIH (Národný inštitút zdravia v USA) sa neuskutočnilo. V literatúre publikovanej NIH boli však dve hodnotenia citlivosti charakterizované ako podobné vzhľadom na to, že vo vývoji testu sa uplatňovali podobné vírusové štandardy a kontroly.

Odporúčané laboratórium na vyšetrenie JCV – DNA:

UNILABS

Nygaardsvej 32

2100 Kodaň

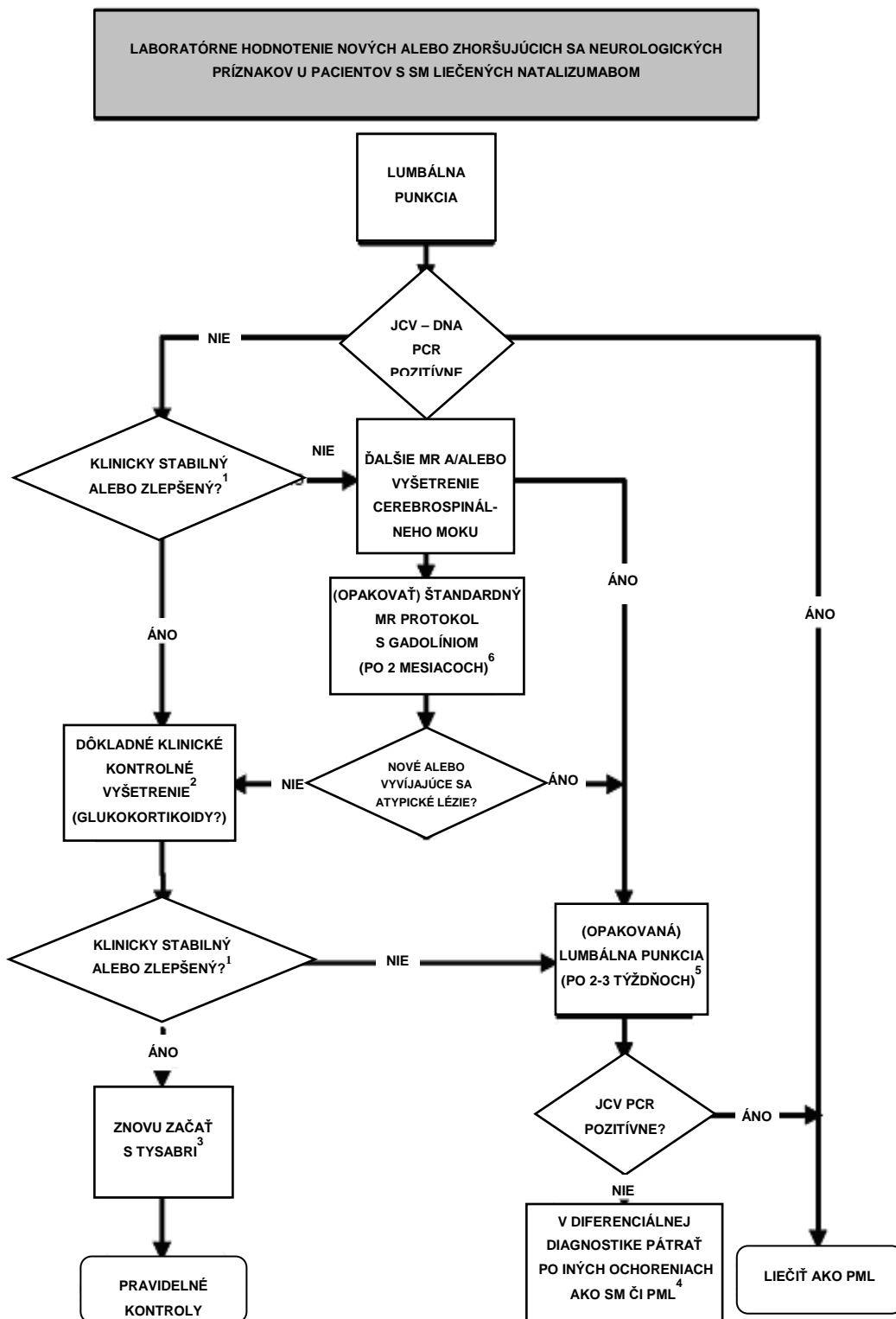
Dánsko

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

Email: helpdesk@unilabs.com

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

Obrázok 6 Laboratórne odlišenie. (Pozri časť 3.1, liečba liekom TYSABRI musí byť prerušená a nesmie sa znovu začať, kým sa s istotou nevytlúči patológia iná ako SM.)



¹ Klinické nálezy je potrebné porovnať s klinickým obrazom na začiatku tejto epizódy.

² Dôkladné klinické kontrolné vyšetrenia majú byť aspoň každé dva týždne. Relapsy sa majú zvládať v súlade s bežnou klinickou praxou. Krátkodobú monoterapiu glukokortikoidmi možno zvážiť v prípadoch, keď je PML z klinického hľadiska nepravdepodobná. Nedostatočná odpoveď na glukokortikoidy má viesť k ďalšiemu vyšetreniu.

³ Uvažovať o obnovení liečby liekom TYSABRI je možné len vtedy, keď sú na základe klinických nálezov a/alebo ďalších vyšetrení PML alebo inej oportúnnej infekcie definitívne vylúčené.

⁴ Lekári majú zvážiť inú patológiu ako SM, zvlášť PML a iné oportúnne infekcie, alebo majú vziať do úvahy biopsiu mozgu na potvrdenie/vylúčenie prítomnosti JCV.

⁵ Ak pretrvávajú výrazné klinické príznaky, treba urýchlene zopakovať vyšetrenie.

⁶ Prípadne i skôr, ak si to vyžaduje klinický stav pacienta.

4 ZVLÁDANIE PML

Používanie antivirov, napr. cidofoviru a cytarabínu, na liečbu PML nevedlo k zlepšeniu výsledkov u pacientov s PML (Hall, 1998; Aksamit, 2001; Marra, 2002; Gasnault, 2001).

Rekonštitúcia imunity (obnova normálnej imunitnej funkcie) sa ukazuje ako najúčinnější liečba, pričom dôkazy vychádzajú z dvoch oblastí výskumu. Prvou oblasťou je HIV, kde v prípade výskytu PML u neliečeného pacienta môže zavedenie HAART zvrátiť chorobu a viesť k lepšiemu výsledku. Druhý dôkaz sa vzťahuje na výskyt PML u pacientov po transplantácii; ak je možné zredukovať imunosupresiu u týchto pacientov, môže to priniesť lepší výsledok.

Dostupné údaje ukazujú, že včasné rozpoznanie PML a intervencia proti nej môže zlepšiť výsledok liečby (Antinori et al., 2003; Berenguer et al., 2003; Clifford et al., 1999; Crowder et al., 2005; Geschwind et al., 2001; Shitrit et al., 2005). Rozpoznanie PML v ranom štádiu a ukončenie podávania TYSABRI umožňuje rekonštitúciu imunity, čo prispelo k prežitiu pacienta s SM v prípade, ktorý popísal Langer-Gould s kolegami (2005). V štúdiu s 12 pacientmi s SM sa skúmal vplyv plazmaferézy (PLEX) na klírens a farmakodynamiku TYSABRI. Odhadované množstvo odstráneného lieku po 3 cykloch plazmaferézy (v intervale 5 – 8 dní) bolo približne 70 – 80 % (Khatri et al., 2009). V porovnaní s týmito výsledkami bolo pozorované približne 40 % zníženie v dôsledku samotného zastavenia podávania lieku (bez plazmaferézy) v podobnom sledovanom období. Tieto údaje naznačujú, že na dôsledné zníženie koncentrácie TYSABRI pod subterapeutické hodnoty budú možno potrebné ďalšie cykly plazmaferézy (spolu až 5 v priebehu 10 dní). Môže sa tak napomôcť rýchlejšej obnove imunokompetencie, a tým možno aj získaniu kontroly nad infekciou JC vírusom. Nie je známe, či plazmaferéza alebo imunoadsorpcia na odstránenie TYSABRI a urýchlenie obnovy imunitného systému sú klinicky prospešné. Pred vyvodením jednoznačných záverov o klinickom význame tohto zákroku bude potrebné posúdiť väčší počet pacientov po absolvovaní plazmaferézy a vyhodnotiť ich klinický stav z dlhodobého hľadiska. Navyše, lekári si musia byť vedomí dôsledkov imunitnej rekonštitúcie v procese zotavovania sa z PML. Skôr, ako dôjde ku klinickému zlepšeniu, môže sa rozvinúť IRIS (pozri nižšie) spojený so zhoršením klinického stavu. Tento klinický stav sa pozoroval vo väčšine prípadov PML hlásených po uvedení lieku na trh.

4.1 Imunoreštitučný zápalový syndróm (IRIS)

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 imunoreštitučný zápalový syndróm (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 HIV pozitívnych pacientov sa IRIS objaví zvyčajne v priebehu 2 až 3 mesiacov od začiatku liečby HAART. U pacientov liečených TYSABRI sa IRIS prejavil v priebehu niekoľkých dní až týždňov po odstránení TYSABRI plazmaferézou alebo imunoadsorpciou. 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 (Talan, 2009; Elston a Thacker, 2009). Keďže môže ísť o život ohrozujúci stav, vyžaduje si liečbu na jednotke intenzívnej starostlivosti. Pre včasné zistenie IRIS je po vykonaní plazmaferézy alebo imunoadsorpcie vhodné periodické klinické sledovanie pacientov vrátane MR vyšetrenia. Diagnostika a liečba IRIS je kontroverzná otázka a neexistuje zhoda, ako tento stav liečiť. V poslednom období sa objavujú názory, že pri liečbe IRIS môžu byť užitočnými glukokortikoidy, a to predovšetkým u pacientov so závažným až život ohrozujúcim IRIS (Tan et al., 2009; Clifford et al., 2010). V literatúre boli popísané nasledujúce schémy liečby glukokortikoidmi pri IRIS:

1. Prednison p. o. 1,5 mg/kg/deň počas 2 týždňov so znižovaním dávok počas 2 mesiacov.
2. Metylprednizolón i. v. (1 g/deň počas 3 alebo 5 dní) s prechodom na perorálnu terapiu so znižovaním dávok počas 2 mesiacov.

Ak v priebehu znižovania dávok glukokortikoidov dôjde k ďalšiemu zhoršovaniu stavu, ktoré sa dá pripísať pokračujúcej alebo novej zápalovej reakcii, môže vzniknúť potreba ďalšej liečby vyššími dávkami glukokortikoidov.

Profylaktická glukokortikoidná liečba sa v súčasnosti neodporúča. Keďže vedecké a medicínske poznatky týkajúce sa diagnostických kritérií a liečby IRIS sa rýchlo vyvíjajú, je potrebné kontaktovať medicínske oddelenie miestneho zástupcu MAH, ktoré disponuje aktuálnymi informáciami o najnovších odporúčaníach pre liečbu IRIS.

5 PROGNOZA

Včasná diagnostika, monitorovanie klinického stavu, monitorovanie pomocou MR, zastavenie liečby liekom TYSABRI a výmena plazmy (PLEX) môžu zmierniť dôsledky PML u postihnutých pacientov liečených TYSABRI.

Z 582 potvrdených prípadov PML po uvedení lieku na trh celosvetovo hlásených do 7. augusta 2015 bolo 173 prípadov z klinického skúšania alebo observačných štúdií a 409 prípadov bolo hlásených spontánne. Miera prežitia u potvrdených prípadov PML po uvedení lieku na trh je 77 % (448 z 582 pacientov prežilo) a miera úmrtnosti je 23 % (134 z 582 pacientov zomrelo).

Asymptomatická PML (v porovnaní so symptomatickou PML)

Boli hlásené prípady asymptomatickej PML, v ktorých prvotné podozrenie vzniklo na základe MR nálezov a neskôr bola PML potvrdená pozitívnym testom JCV – DNA v cerebrospinálnom moku. Do 4. júna 2015 bolo 62 z 566 potvrdených prípadov PML (10,9 %) klinicky asymptomatických v čase stanovenia diagnózy PML, ktorá bola primárne zistená

pomocou MR vyšetrenia. Ďalšie sledovanie sa uskutočnilo v 48 zo 62 (77,4 %) prípadov s priemernou a strednou dĺžkou trvania 12,4 mesiacov a 11,8 mesiacov (1 – 33,6 mesiacov). V čase poslednej kontroly bolo nažive až 95 % (59/62) pacientov a traja pacienti zomreli. V čase analýzy boli k dispozícii údaje od 63 % (39/62) pacientov s asymptomatickým začiatkom sledovaných najmenej 6 mesiacov. Zo 48 pacientov, o ktorých boli k dispozícii informácie zo sledovania, väčšina (70,8 %; 34/48) bola bez klinických príznakov, zatiaľ čo 29,1 % (14/48) pacientov sa stalo symptomatickými následne po stanovení diagnózy PML. U pacientov, ktorí sa stali symptomatickými, stredný čas od prvého podozrivého nálezu z MR po nástup príznakov bol 17 dní (priemer 32,2 dní, v rozpätí 1 – 151).

Asymptomatickí pacienti s PML mali kratší čas od podozrenia na PML po stanovenie diagnózy PML v porovnaní so symptomatickými pacientmi (stredná hodnota 28 dní v porovnaní s 53 dňami). 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 (60 % verus 37 %). Naopak, 16 % asymptomatických pacientov malo rozšírenú PML na MR obraze v porovnaní so 40 % symptomatických pacientov.

Zdá sa, že v porovnaní so symptomatickými pacientmi je u asymptomatických pacientov nárast zneschopnenia po stanovení diagnózy PML v priebehu času menší, vychádzajúc z nižších EDSS skóre a vyšších Karnofského skóre (symptomatickí pacienti však mali mierne vyšší stupeň zneschopnenia pred PML ako asymptomatickí pacienti). Asymptomatickí pacienti s PML mali tiež vyššiu mieru prežitia v porovnaní so symptomatickými pacientmi (95 % verus 74 %).

6 PML diagnostikovaná po ukončení liečby natalizumabom

Zatiaľ čo väčšina prípadov PML sa vyskytla počas liečby liekom TYSABRI, boli hlásené prípady zistené viac ako štyri týždne po poslednej infúzii. Z 566 potvrdených prípadov PML nahlásených do 4. júna 2015 bol začiatok PML známy u 98 % (555) pacientov. Sedemdesiatštyri (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 MR nálezoch. Deväť (12 %) pacientov zomrelo a 65 (88 %) bolo v čase analýzy nažive. Expozícia TYSABRI bola v rozsahu od 8 do 90 mesiacov (priemerná hodnota 43 a stredná hodnota 42,5 mesiacov), pričom väčšina pacientov (81 %; 60/74) 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 a stredná hodnota 1,8 mesiacov; väčšina prípadov (88 %; 65/74) sa vyskytla do 3 mesiacov po poslednej infúzii TYSABRI.

Keďže PML bola hlásená po ukončení liečby liekom TYSABRI u pacientov, ktorí v čase ukončenia liečby nemali nálezy naznačujúce PML, pacienti a lekár musia byť ostražití v súvislosti s akýmkoľvek novými prejavmi alebo príznakmi, ktoré môžu naznačovať PML, a 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.

7 Nežiaduce reakcie súvisiace s infúziami

7.1 Precitlivosť

V 2-ročných kontrolovaných klinických štúdiách s pacientmi s SM sa reakcie precitlivosti objavili u 4 % pacientov. Anafylaktické/anafylaktoidné reakcie boli prítomné u menej ako 1 % pacientov, ktorí dostávali TYSABRI. Všetci pacienti sa uzdravili bez následkov.

Reakcie precitlivosti sa obyčajne objavili počas podávania infúzie alebo v priebehu 1 hodiny od jej ukončenia.

Riziko precitlivosti bolo najvyššie počas podávania prvých infúzií a u pacientov opakovane vystavených TYSABRI po úvodnej krátkej expozícii (jednej alebo dvoch infúziách) a dlhšom období (tri mesiace a viac) bez liečby. Riziko vzniku reakcií precitlivosti sa však musí brať do úvahy pri každej podávanej infúzii.

7.2 Zvládanie reakcií precitlivosti na infúzie v klinickej praxi

K dispozícii musia byť prostriedky na zvládanie reakcií precitlivosti.

Po zriadení sa má infúzia podávať približne 1 hodinu a u pacientov sa má sledovať možný výskyt prejavov a príznakov reakcií precitlivosti v priebehu podávania infúzie a počas 1 hodiny po jej ukončení. V prípade precitlivosti počas infúzie (napr. žihľavka so systémovými príznakmi alebo bez nich, anafylaxia) má byť podávanie lieku okamžite zastavené a má sa zabezpečiť cievny prístup pre nalievavú liečbu a podávanie tekutín. Náhle reakcie precitlivosti treba liečiť podľa ich závažnosti a štandardných pracovných postupov platných v zariadení. Pacienti, ktorí prekonalí reakciu precitlivosti, musia sa natrvalo prestať liečiť liekom TYSABRI.

7.3 Iné nežiaduce reakcie súvisiace s infúziami

V 2-ročných kontrolovaných klinických štúdiách pacientov s SM bola udalosť súvisiaca s infúznym podaním definovaná ako nežiaduca udalosť vyskytujúca sa počas podávania infúzie alebo do 1 hodiny po jej skončení. Objavili sa u 23,1 % pacientov s SM liečených TYSABRI (placebo: 18,7 %). Reakcie na infúzie sa taktiež vyskytovali častejšie u pacientov opätovne vystavených TYSABRI po krátkej úvodnej expozícii (jednej alebo dvoch infúziách) a dlhšom období (tri mesiace a viac) bez liečby. Okrem známych reakcií precitlivosti prípady nežiaducich reakcií hlásených častejšie s TYSABRI ako s placebom zahŕňali závraty, nauzeu, žihľavku a stuhnutosť. Tieto udalosti mali obvykle mierny priebeh, ustúpili po ukončení podávania infúzií a nevyžadovali prerušenie liečby. Ak jednotlivé príznaky spôsobujú problémy, môže napomôcť symptomatická liečba, ale v tomto smere nie sú k dispozícii žiadne údaje.

7.4 Protilátky proti natalizumabu v klinickej praxi

Ak približne po 6 mesiacoch liečby dôjde k poklesu účinnosti alebo pretrvávajú nežiaduce reakcie spojené s podávaním infúzií (u pacientov s reakciami precitlivosti je potrebné ukončiť liečbu), treba upriamiť pozornosť na pretrvávajúce protilátky. Je potrebné vyšetriť prítomnosť protilátok, a ak opakovaný test najmenej po 6 týždňoch potvrdí pozitívny výsledok, je potrebné liečbu ukončiť, pretože pretrvávajúce protilátky sú spojené s významným znížením účinnosti TYSABRI a so zvýšeným výskytom reakcií precitlivosti.

Pacienti, ktorí boli po krátkej úvodnej expozícii TYSABRI (1 – 2 infúzie) dlhšie obdobie bez liečby, majú vyššie riziko vytvárania protilátok proti natalizumabu a/alebo precitlivenosti po obnovení podávania. Preto sa má vyšetriť prítomnosť protilátok proti natalizumabu, a ak budú výsledky testu pozitívne i pri opakovanom vyšetrení najmenej po 6 týždňoch, pacient nemá pokračovať v liečbe liekom TYSABRI.

Odporúčané laboratórium na vyšetrenie protilátok proti natalizumabu:

Neurologisches Routinelabor
Medical University Innsbruck
Anichstrasse 35
A-6020 Innsbruck

Tel.: +43-512 504 24264

Fax: +43-512 504 24266

Email: neuro.labor@uki.at

Internetová adresa: <http://www.i-med.ac.at/neurologie/patienten/liquor.html>

8 ODBORNÉ PORADENSTVO

Lekári musia pacientov informovať o prínosoch a rizikách TYSABRI a pred začatím liečby im poskytnúť pohotovostnú 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 TYSABRI. Pacient má byť znovu informovaný o rizikách PML súvisiacich s TYSABRI po 24 mesiacoch a spolu so svojimi opatrovateľmi 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. Vzory formulárov o začatí liečby, pokračovaní v liečbe a ukončení liečby sú v Prílohe 4.

8.1 *Informovanie pacientov o prínosoch a rizikách*

Písomná informácia pre používateľa (PIL), ktorá je vložená do každého balenia TYSABRI, vysvetľuje prínosy a riziká jazykom zrozumiteľným pre pacientov (overené testovaním porozumenia textu u pacientov s SM). Vzor písomnej informácie pre používateľa je súčasťou aj tohto materiálu (Príloha 2), aby sa lekár mohol s ňou oboznámiť skôr, ako bude pacientov informovať o liečbe TYSABRI.

Lekári majú pacientov informovať o dôležitosti neprerušenia dávkovania, najmä v prvých mesiacoch liečby (pozri časť 7.1 Precitlivenosť).

Lekári majú poučiť gravidné ženy o používaní TYSABRI počas gravidity, zohľadňujúc klinický 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.

V Prílohe 4 sa nachádzajú lokálne schválené vzory informačného letáka o začatí liečby a informačného letáka o pokračovaní v liečbe po 24 mesiacoch liečby a formulár o ukončení liečby, ktoré popisujú konkrétne riziko PML spojené s liečbou liekom TYSABRI a dôležitosť monitorovania PML. Tieto informácie majú byť poskytnuté pacientom pred začatím liečby, po

24 mesiacoch liečby a po ukončení liečby, aby boli pacienti podrobne informovaní o riziku PML.

8.2 Pohotovostná karta

Pacienti musia dostať pohotovostnú kartu.

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 a komunikáciou. Partneri a opatrovatelia majú byť takisto oboznámení s informáciami uvedenými v pohotovostnej karte. Pohotovostná karta obsahuje aj odporúčanie pre pacientov uchovať si kartu ďalších 6 mesiacov po poslednej dávke TYSABRI, pretože prejavy a príznaky naznačujúce PML sa môžu vyskytnúť do 6 mesiacov od ukončenia liečby a pacienti a ich 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.

Pohotovostné karty sú súčasťou balíčka pre lekárov. Ďalšie karty sa dajú doobjednať u miestneho zástupcu MAH, kontaktné údaje sa nachádzajú v balíčku.

9 Použitá literatúra

Aksamit, A. J. Treatment of non-AIDS progressive multifocal leukoencephalopathy with cytosine arabinoside. *J Neurovirol* 2001; 7:386-390.

Agnihotri, S. P. JCV GCN in a natalizumab-treated MS patient is associated with mutations of the VP1 capsid gene. *Neurology* 2014; 83:727-32.

Antinori, A., Cingolani, A., Lorenzini, P. et al. Clinical epidemiology and survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: Data from the Italian registry investigative neuroAIDS (IRINA). *J Neurovirol* 2003; 9:47-53.

Astrom, K. E., Mancall, E. L., Richardson, E. P. Jr. Progressive multifocal leukoencephalopathy, a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain* 1958; 81:93-111.

Berenguer, J., Miralles P., Arrizabalanga, J. et al. Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases* 36: 2003; 9:228-235.

Berger, J. R., Pall, L., Lanska, D. et al. PML in patients with HIV infection. *J Neurovirol* 1998; 4:59-68.

Bozic, C., Subramanyam, M., Richman, S., Zhang, A., Ticho, B. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. *European Journal of Neurology* 2014, 21:299–304.

Cinque, P., Scarpellini, P. et al. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. *AIDS* 1997; 11:1-17.

Clifford, D. B., Yiannoutsos, C., Glicksman, M. et al. HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 1999; 52:623-5.

Clifford, D. B., DeLuca, A., Simpson, D. M., Arendt G., Giovanonni, G., Nath, A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurology* 2010; 9:438-46.

Crowder, C. D., Gyure, K. A., Drachenberg, C. B. et al. Successful outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in a renal transplant patient. *Am J Transplant* 2005; 5:1151-1158.

Egli, A., Infanti, L., Dumoulin, A., Buser, A., Samaridis, J., Stebler, C., Gosert, R. and Hirsch, H. H. Prevalence of Polyomavirus BK and JC Infection and Replication in 400 Healthy Blood Donors. *J Infect Dis* 2009.

Elston, J. W. and H. Thaker. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *International Journal of STD and AIDS* 2009; 20:221-224.

Gasnault, J., Kousignian, P., Kahraman, M. et al. Cidofovir in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a monocenter observational study with clinical and JC virus load monitoring. *J Neurovirol* 2001; 7:375-381.

- Geschwind, M. D. et al. The relative contributions of HAART and alpha-interferon for therapy of progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *Journal of Neurovirology* 7(4):353-357, 2001.
- Hall, C. D., Dafni, U., Simpson, D. et al. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trial Groups 243 Team. *N Engl J Med* 1998; 338:1345-1351.
- Kappos et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient monitoring and selection. *Lancet Neurol* 2011; 10:745-758.
- Kean, J. M., Rao, S., Wang, M., Garcea, R. L. Seroepidemiology of human polyomaviruses. *PLoS Pathog* 2009; 5 (3):e1000363.
- Khatri, B. O., Man, S., Giovannoni, G. et al. The effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology* 2009; 72:402-409.
- Knowles, W. A., Pipkin, P., Andrews, N., Vyse, A., Minor, P., Brown, D. W. G., Miller, E. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol* 2003 Sep; 71(1):115-23.
- Koralnik, I. J. New insights into progressive multifocal leukoencephalopathy. *Curr Opin Neurol* 2004; 17:365-370.
- Langer-Gould, A., Atlas, S. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient Treated with Natalizumab. *N Engl J Med* 2005; 353:375-81.
- Mader, I., Herrlinger, U., Klose, U., Schmidt, F., Küker, W. Progressive multifocal leukoencephalopathy: analysis of lesion development with diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology* 2003; 45:717-21.
- Marra, C. M., Rajjicic, N., Barker, D. E. et al. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *AIDS* 2002; 16:1791-1797. Erratum in *AIDS* 2002; 17:281.
- Portegies, P., Solod, L. Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. *Eur J Neurol* 2004, 11:297-304.
- Safak, M., Khalili, K. An overview: Human polyomavirus JC virus and its associated disorders. *J Neurovirol* 2003; 9(Suppl 1):3-9.
- Schippling, S., Kempf, C., Büchele, F., Jelcic, I., Bozinov, O., Bont, A., Linnebank, M., Sospedra, M., Weller, M., Budka, H. and Martin, R. (2013). JC virus granule cell neuronopathy and GCN-IRIS under natalizumab treatment. *Ann Neurol*, 74:622-626. doi: 10.1002/ana.23973.
- Shitrit, D., Lev, N., Bar-Gil-Shitrit, A., Kramer, M. R. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. *Transpl Int* 2005; 17:658-65.
- Talan, J. HAART therapy for HIV-AIDS prompts PML and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Neurology Today*, Feb. 2009, 8-9.
- Tan, K., Roda, R., Ostrow, L. et al. PML-IRIS in patients with HIV infection. Clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology* 2009, 72:1458-1464.

Wattjes, M. P., Barkhof, F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Current Opin Neurol* 2014 Jun; 27 (3): 260-71.

Wattjes, M. P., Rovira, À., Miller, D., Yousry, T. A., Sormani, M. P., de Stefano, M. P., Tintoré, M., Auger, C., Tur, C., Filippi, M., Rocca, M. A., Fazekas, F., Kappos, L., Polman, C., Frederik Barkhof, Xavier Montalban; MAGNIMS study group. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol*. 2015 Oct; 11(10):597-606.

Yousry, T. A., Major, E. O., Ryschkewitsch, C., Fahle, G., Fischer, S., Hou, J., Curfman, B., Miszkiel, K., Mueller-Lenke, N., Sanchez, E., Barkhof, F., Radue, E. W., Jäger, H. R., Clifford D. B. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2006 Mar 2; 354(9):924-33.

Yousry, T. A., Pelletier, D., Cadavid, D., Gass, A., Richert, N. D., Radue, E. W., Filippi, M. MRI pattern in natalizumab-associated progressive multifocal Leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2012, DOI: 10.1002/ana.23676.

10 Prílohy

Príloha 1 Súhrn charakteristických vlastností lieku (SmPC)

Príloha 2 Písomná informácia pre používateľa (PIL)

Príloha 3 Pohotovostná karta pre pacienta liečeného liekom TYSABRI

Príloha 4 Formuláre o začatí liečby, pokračovaní v liečbe a ukončení liečby