

Informácie pre lekárov* a usmernenia k liečbe liekom TYSABRI (i.v. a s.c.) u pacientov s roztrúsenou sklerózou

Verzia 19: november 2021

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 11, 825 08 Bratislava

tel.: + 421 2 507 01 206

e-mail: neziaduce.ucinky@sukl.sk.

Tlačivo na hlásenie podozrenia na nežiaduci účinok lieku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Bezpečnosť liekov/Hlásenie podozrení na nežiaduce účinky liekov. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

Hlásením podozrení na nežiaduce účinky prispievate k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

V hlásení, prosím, uveďte aj názov lieku a číslo šarže, ktorá bola pacientovi podaná.

Podozrenia na vedľajšie účinky môžete hlásiť aj spoločnosti Biogen Slovakia s.r.o.,

e-mail: sk-safety@biogen.com

*Liečba liekom TYSABRI má byť iniciovaná a vedená špecializovanými lekármi skúsenými v oblasti diagnostiky a liečby neurologických chorôb.

OBSAH

1	ÚVOD	3
2	PROGRESÍVNA MULTIFOKÁLNA LEUKOENCEFALOPATIA	4
2.1	ETIOLÓGIA A EPIDEMIOLOGIA	4
2.2	PATOLÓGIA.....	4
2.3	PML U PACIENTOV LIEČENÝCH NATALIZUMABOM	5
2.4	RIZIKOVÉ FAKTORY PRE VZNIK PML	5
2.5	PREDĽŽENIE DÁVKOVACIEHO INTERVALU NA ZMIERNENIE RIZIKA PML	8
2.6	ODPORÚČANÉ MONITOROVANIE PACIENTOV	11
2.6.1	Testovanie na prítomnosť protilátok proti JC vírusu	11
2.6.2	Odporúčané monitorovanie pomocou MR na včasnú detekciu PML	11
2.7	DIAGNOSTIKA PML	13
2.7.1	Dôležité informácie	13
2.7.2	Klinické hodnotenie	14
2.7.3	Odlíšenie PML od relapsu SM pomocou MR ***	15
2.7.4	Laboratórne vyšetrenia	17
2.8	ZVLÁDANIE PML	18
2.8.1	Liečba imunoreštitučného zápalového syndrómu	18
2.10	PML diagnostikovaná po ukončení liečby natalizumabom	20
3.	ODBORNÉ PORADENSTVO	20
3.1	INFORMOVANIE PACIENTOV O PRÍNOSOCH A RIZIKÁCH	20
3.2	KARTA PRE PACIENTA	21
3.3	FORMULÁRE K LIEČBE	21
	PRÍLOHA 1: SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU (SPC).....	25
	PRÍLOHA 2: PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA (PIL).....	25
	PRÍLOHA 3: KARTA PRE PACIENTA	25
	PRÍLOHA 4: FORMULÁR O ZAČATÍ LIEČBY, FORMULÁR O POKRAČOVANÍ V LIEČBE A FORMULÁR O UKONČENÍ LIEČBY	25

Zoznam tabuliek

Tabuľka 1:	MR protokoly	14
Tabuľka 2:	Klinické príznaky SM a PML	16
Tabuľka 3:	Znaky zobrazené na MR	17

Zoznam obrázkov

Obrázok 1:	Algoritmus odhadov rizika PML	7
Obrázok 2:	Kumulatívne riziko PML v čase u pacientov pozitívnych na protilátky proti JC vírusu stratifikovaných podľa predchádzajúceho použitia IS	8
Obrázok 3:	Kaplan-Meierove odhady kumulatívneho rizika PML v prípade primárnej (A) a sekundárnej (B) analýzy EID	10
Obrázok 4:	Odporúčané monitorovanie pacientov	13

1 ÚVOD

Tento informačný materiál bol vypracovaný s cieľom zaručiť bezpečné a účinné používanie lieku TYSABRI® (natalizumab) pacientmi a je určený pre lekárov, ktorí začínajú liečbu týmto liekom a dohliadajú na jej priebeh v súlade s podmienkami v rozhodnutí o registrácii 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, ktorí začínajú liečbu natalizumabom a dohliadajú 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, ktorí sa liečia natalizumabom.

2 PROGRESÍVNA MULTIFOKÁLNA LEUKOENCEFALOPATIA

Predpisujúci lekári majú mať na zreteli, že počas liečby natalizumabom sa môžu vyskytnúť oportúnne infekcie vrátane PML. Oportúnna infekcia je infekcia vyvolaná organizmom, ktorý obvykle nespôsobuje ochorenie alebo spôsobuje iba mierne či spontánne odznievajúce ochorenie, napr. kandidóza pažeráka, mykobakteriálne infekcie a diseminované vírusové infekcie.

Prípady PML boli hlásené u pacientov počas liečby natalizumabom a až 6 mesiacov po poslednej dávke natalizumabu. Pacienti a ich opatrovatelia musia byť informovaní o príznakoch, ktoré môžu naznačovať skorú PML a zostať aj naďalej ostražití počas liečby a 6 mesiacov po ukončení liečby (pozri časť 3.2, prílohu 3 a prílohu 4).

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

2.1 Etiológia a epidemiológia

PML je subakútna, vyvíjajúca sa infekčná choroba CNS, spôsobená vírusom Johna Cunninghama (JCV). Boli tiež hlásené prípady jej vzniku v dôsledku imunosupresívnej liečby (IS) u pacientov s autoimunitnými poruchami a u príjemcov po transplantácii solídnych orgánov.

PML postihuje subkortikálnu bielu hmotu a je spôsobená reaktiváciou JCV, ľudského polyomavírusu [Wolfe 2015]. Predpokladá sa, že počiatočná infekcia JCV sa vyskytuje v detstve, potom vírus pretrváva primárne v obličkách. Infekcia archetypálnym vírusom nespôsobuje ochorenie. Predpokladá sa však, že mutácie v nekódujúcej oblasti a potom v oblasti kódujúcej kapsidový proteín vírusovej deoxyribonukleovej kyseliny (DNA) spôsobujú patogénnu formu, ktorá môže vstúpiť do mozgu a infikovať CNS. V spojení s oslabeným imunitným systémom môže dôjsť k reaktivácii tohto neurotropného vírusu s následkom PML.

Séroprevalenčná štúdia využívajúca sérový protilátkový test (STRATIFY JCV) na viac ako 6 000 pacientoch s roztrúsenou sklerózou (SM) preukázala prevalenciu protilátok proti vírusu JC u približne 55 %. Prevalencia protilátok proti JC vírusu v Európskej únii (EÚ) bola hlásená v rozmedzí od 48,8 % do 69,5 % v prierezovej (cross-sectional) štúdii s pacientmi s SM bez ohľadu na liečbu [Bozic 2014]. V populácii pacientov s SM sa prevalencia 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 [Bozic 2014]. Vo všeobecnosti prevalencia protilátok proti JC vírusu nebola ovplyvnená známymi rizikovými faktormi, ako predchádzajúcim použitím IS, predchádzajúcou expozíciou natalizumabu alebo dĺžkou expozície natalizumabu.

2.2 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 splývať, čím vytvárajú charakteristický obraz pri vyšetrení magnetickou rezonanciou (MR).

JC vírus môže okrem oligodendrocytov infikovať aj cerebelárne granulórne neuróny, čo vedie k neuronopatii granulórných 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 natalizumabom [Agnihotri 2014; Schippling 2013].

2.3 PML u pacientov liečených natalizumabom

Počas rozšírených klinických štúdií pred uvedením lieku na trh boli hlásené 2 prípady PML u pacientov s SM a kompletne hodnotenie bezpečnostného profilu lieku odhalilo ďalší 1 prípad pacienta v klinickej štúdií s Crohnovou chorobou [Yousry 2006]. Pacienti s potvrdenou PML sú po uvedení lieku na trh sledovaní až 24 mesiacov po stanovení diagnózy. Z 839 pacientov liečených natalizumabom s potvrdenou PML do 7. augusta 2020 bola miera prežitia 76 % (634 pacientov žije) a úmrtnosť bola 24 % (205 pacientov zomrelo).

2.4 Rizikové faktory pre vznik PML

Všetky údaje dostupné na charakterizáciu rizika PML pochádzajú z i.v. (intravenózneho) spôsobu podávania. Ak vezmeme do úvahy podobné farmakodynamické profily, predpokladá sa rovnaké riziko PML a príslušné rizikové faktory pre rôzne spôsoby podávania. Vznik PML počas liečby natalizumabom 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.
- **Trvanie liečby.** Riziko PML sa zvyšuje v závislosti od trvania liečby natalizumabom, najmä po 2 rokoch.
- **Predchádzajúca imunosupresívna liečba.** U pacientov, ktorým bola pred začatím liečby natalizumabom podávaná imunosupresívna (IS) liečba, je tiež zvýšené riziko vzniku PML.

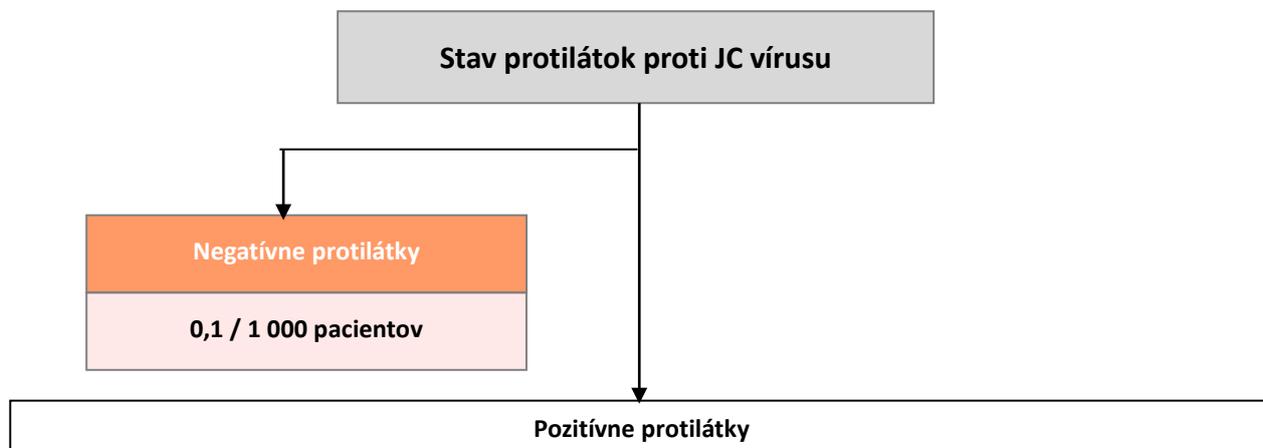
Pacienti, ktorí majú všetky 3 rizikové faktory pre vznik PML (t. j. sú pozitívni na protilátky proti JC vírusu, dostávali natalizumab dlhšie ako 2 roky a pred začatím liečby natalizumabom im bola podávaná IS liečba), sú vo vyššom riziku vzniku PML. U pacientov pozitívnych na protilátky proti JC vírusu liečených natalizumabom, ktorí v minulosti nedostávali IS 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 nižšom alebo rovnajúcom sa 0,9 a podstatne sa zvyšuje pri indexe nad 1,5 u pacientov, ktorí boli liečení natalizumabom 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 natalizumabom 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, predchádzajúcej IS liečby a trvania liečby natalizumabom (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 od približne 125 000 pacientov vystavených natalizumabu, 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 sú 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 natalizumabu 25 až 36 mesiacov je riziko PML odhadnuté na ďalší rok pri pacientoch liečených natalizumabom 24 mesiacov. Berie sa do úvahy individuálne trvanie liečby každého pacienta, zohľadňujúc vyradenia (napr. ukončenie liečby). Vyšší index protilátok proti JCV je spojený 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 natalizumabu, v ktorom použitie imunosupresív v minulosti zahŕňalo nasledujúcich 5 imunosupresívnych terapií: mitoxantrón, metotrexát, azatioprín, cyklofosamid a mykofenolátmofetil. Presný mechanizmus, na základe ktorého predchádzajúce použitie týchto 5 imunosupresívnych terapií spôsobuje zvýšené riziko PML počas liečby natalizumabom, 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. Ďalšia stratifikácia rizika PML podľa intervalu indexu protilátok proti JCV u pacientov bez predchádzajúceho použitia IS bola odvodená od kombinácie celkového ročného rizika s distribúciou indexu protilátok.

Obrázok 1: Algoritmus odhadov rizika PML



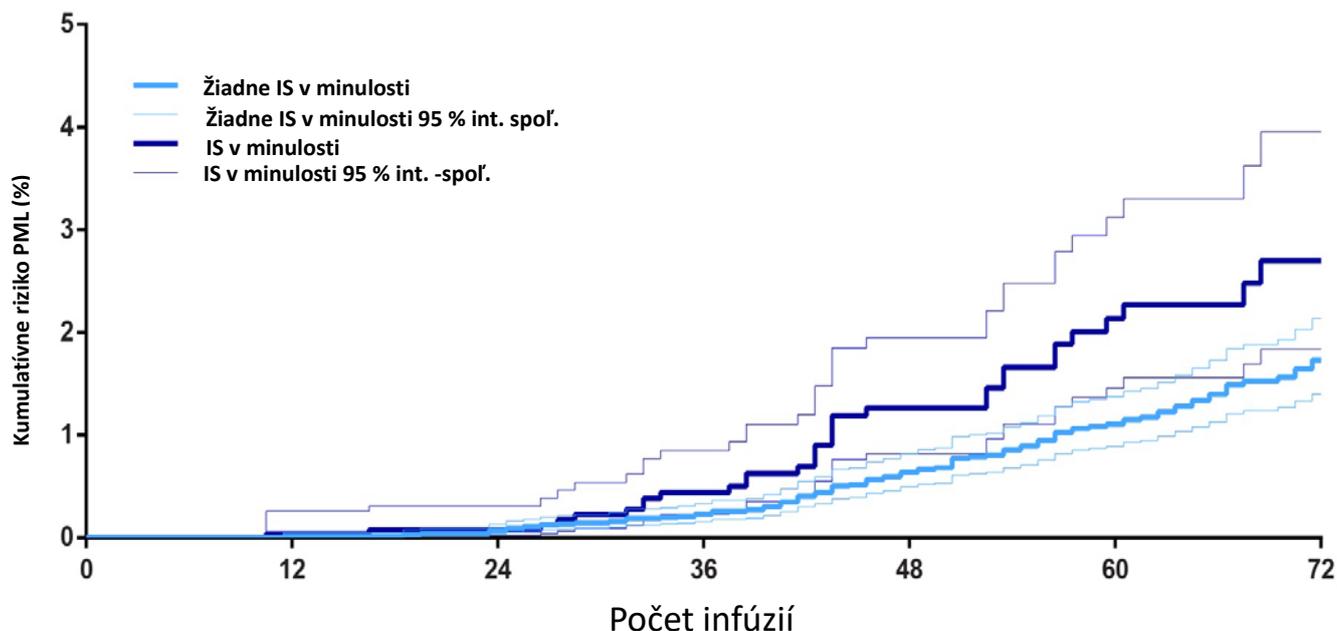
Expozícia natalizumabu	Odhady rizika PML na 1 000 pacientov				
	Pacienti bez použitia imunosupresív v minulosti				Pacienti, ktorí v minulosti užívali imunosupresíva
	Bez hodnoty indexu	Index protilátok ≤ 0,9	Index protilátok > 0,9 ≤ 1,5	Index protilátok > 1,5	
1 – 12 mesiacov	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13 – 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. Expozícia lieku je uvedená len do obdobia 72 mesiacov, pretože údaje po 6 rokoch liečby sú nedostatočné.

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 individuálne trvanie 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 (a)						
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 PML (b)						
	0	2	10	28	62	89	109
	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.

Zdroj: TYSABRIMS/PRAC-ART20/POOLED/F-TTPML-KM-PRIORIS-MI5-V2-SAS

2.5 Predĺženie dávkovacieho intervalu na zmiernenie rizika PML

Je potrebné poznamenať, že štandardný dávkovací interval (SID) pre natalizumab je 300 mg, podávaných raz za 4 týždne (Q4W).

Analýza pacientov z USA s pozitívnymi protilátkami proti JC vírusu liečených natalizumabom (register TOUCH) s priemerným dávkovacím intervalom približne 6 týždňov (Q6W), tzv. predĺženým intervalom dávkovania (EID) v porovnaní so schváleným dávkovacím režimom, ktorý je raz za 4 týždne, preukazuje významné zníženie rizika pridruženej PML (pozri SPC časť 5.1 Farmakodynamické účinky). V súlade s časťou 4.4 (Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní) SPC sa vyžaduje opatrnosť, ak sa predĺži dávkovací interval natalizumabu, pretože neboli dokončené žiadne prospektívne randomizované kontrolované klinické štúdie na vyhodnotenie účinnosti dávkovacieho intervalu Q6W a nebol stanovený pomer prínosu a rizika pre žiadny iný dávkovací interval ako Q4W. Účinnosť, znášateľnosť a bezpečnosť predĺženia dávkovacieho intervalu na raz za 6 týždňov u pacientov so stabilným 4-týždňovým dávkovaním počas ≥ 1 roka sa v súčasnosti študuje v prospektívnom randomizovanom kontrolovanom klinickom skúšaní (štúdia NOVA 101MS329, <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>; <https://clinicaltrials.gov>, NCT03689972).

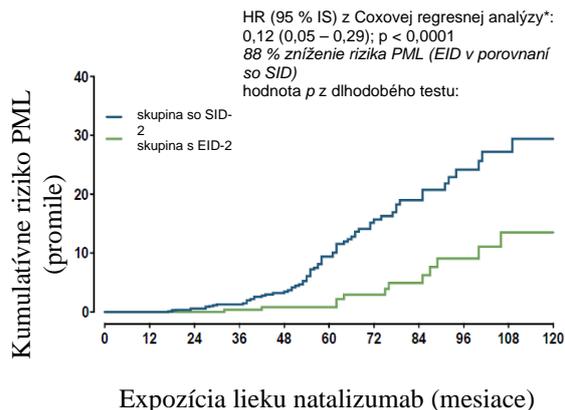
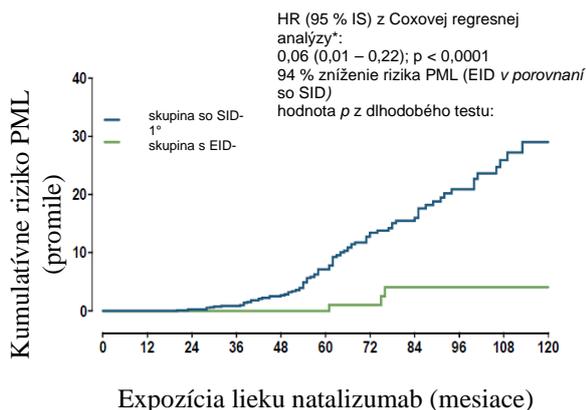
Všetky doteraz dostupné informácie o účinnosti a bezpečnosti EID pochádzajú z vyhodnotenia i.v. spôsobu podávania. K dispozícii nie sú žiadne údaje o bezpečnosti ani účinnosti EID pri subkutánnom spôsobe podávania, a preto neboli stanovené ani prínosy a riziká EID pre subkutánne podávanie.

Súhrnné výsledky zo svetových údajov o predĺženom intervale dávkovania

V roku 2017 sa uskutočnila vopred špecifikovaná retrospektívna analýza pacientov s pozitívnymi protilátkami proti JC vírusu, ktorí užívali natalizumab v Spojených štátoch (USA), na porovnanie rizika PML medzi pacientmi liečených so SID a pacientmi s EID. Uskutočnili sa tri rôzne analýzy EID oproti štandardnému 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 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 natalizumabu. Analýzy ukázali, že väčšina pacientov s EID užívala SID počas prvých 18 mesiacov expozície natalizumabom. Počas posledných 18 mesiacov liečby natalizumabom bol medián počtu dávok, ktoré pacienti s EID dostali, 13,0 alebo približne jedna dávka každých 42 dní (6 týždňov). Sekundárna definícia identifikovala obdobia EID ≥ 6 mesiacov vyskytujúce sa kedykoľvek v priebehu liečby, pričom väčšina zahrnutých pacientov prešla na EID po > 1 roku užívania SID (medián 25 infúzií). Odhady KM času do PML a pravdepodobnosť rozvoja PML v prípade EID v porovnaní so SID sú uvedené na Obrázku 3. Výsledkom analýz bolo, že liečba s EID po období liečby s SID je spojená s nižším rizikom PML v porovnaní s liečbou SID 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 riziko PML u pacientov s EID môže byť nižšie podľa tejto analýzy, pacienti liečení pomocou EID majú byť monitorovaní v súvislosti s PML podľa rovnakých pokynov ako v prípade pacientov liečených s dávkou podľa SID.

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



Počet pacientov s rizikom†

skupina so SID	13 132	13 132	10 596	7850	5989	4236	2775	1823	1205	734	296
skupina s EID	1988	1988	1817	1502	1225	958	700	515	374	247	113

Počet pacientov s rizikom†

skupina so SID	15 424	13 104	8083	5629	4134	2829	1756	1117	718	440	172
skupina s EID	3331	3285	2949	2463	1990	1494	1063	756	535	342	145

Kumulatívny počet prípadov PML‡

skupina so SID	0	0	3	9	22	45	68	74	82	87	89
skupina s EID	0	0	0	0	0	0	1	3	3	3	3

Kumulatívny počet prípadov PML‡

skupina so SID	0	0	6	11	22	43	58	63	68	70	71
skupina s EID	0	0	0	1	2	2	5	7	10	12	12

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 natalizumabu 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

Modely farmakokinetiky (PK), farmakodynamiky (PD) a účinnosti z údajov z klinických skúšaní, ktoré uskutočnil Biogen naznačujú, že účinnosť dávkovania Q6W je porovnateľná s dávkovaním SID ak pacienti prejdú na dávkovanie EID po ≥ 1 roku liečby s dávkovaním SID [Chang 2020]. Publikácie dôsledne uvádzali, že liečba s predĺženými dávkovacími intervalmi v klinickej praxi mala podobnú účinnosť u pacientov, ktorí pôvodne dostávali dávku Q4W a následne prešli na predĺžené dávkovacie intervaly [Bomprezzi a Pawate 2014; Yamout 2018; Zhovtis Ryerson 2019]. Modely PK/PD/účinnosti pomocou údajov z RESTORE [Fox 2014] (n = 175), ktoré zahŕňali iba pacientov s liečbou ≥ 1 rok s dávkovaním SID bez relapsu v predchádzajúcom roku, boli vyvinuté na preskúmanie rizika relapsu SM u pacientov s rôznou telesnou hmotnosťou (40-59 kg, 60-79 kg, 80-99 kg, 100-120 kg) a dávkovacím intervalom (Q5W, Q6W, Q7W, and Q8W). Modely naznačujú, že riziko návratu aktivity ochorenia SM u pacientov, ktorí prejdú na predĺžené dávkovacie intervaly, sa zvyšuje s trvaním dávkovacieho intervalu (najmä ≥ 7 týždňov) a telesnou hmotnosťou (najmä ≥ 80 kg) [Chang 2020]. Neboli dokončené žiadne prospektívne štúdie, ktoré by potvrdili tieto modely. Odporúča sa, aby lekári monitorovali všetkých pacientov, u ktorých sa zmenia dávkovacie

intervalu na predĺžené, a najmä tých pacientov s vyššou telesnou hmotnosťou (≥ 80 kg), z hľadiska možných príznakov návratu aktivity ochorenia SM. Predchádzajúce modely expozície/reakcie [Muralidharan 2017] naznačovali, že účinnosť by bola nižšia, ak by pacienti začali liečbu natalizumabom v dávke inej ako 300 mg Q4W, ale tieto modely nepredstavujú výsledky spojené so začatím liečby natalizumabom v dávke Q4W a neskorším prechodom na predĺžené intervaly dávkovania.

2.6 Odporúčané monitorovanie pacientov

2.6.1 Testovanie na prítomnosť protilátok proti JC vírusu

Testovanie na prítomnosť protilátok proti JC vírusu v sére poskytuje podporné informácie pre stratifikáciu rizika liečby natalizumabom. Odporúča sa testovanie na prítomnosť protilátok proti JC vírusu v sére pred začatím liečby natalizumabom. Riziko PML je prítomné aj u pacientov s negatívnymi protilátkami proti JC vírusu, a to z dôvodov, ako sú 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 2 rokov liečby sa odporúča opakované testovanie aj u pacientov s nízkym indexom, ktorí v minulosti neužívali IS, odporúča sa informovať o vhodnom monitorovaní pacienta pomocou MR.

V klinickej štúdii STRATIFY-1 sa každý rok zmenil stav protilátok proti JC vírusu v sére z negatívneho na pozitívny približne u 11 % pacientov. Podľa údajov Unilabs z reálnej praxe bola hlásená približne 12-16 % zmena stavu protilátok proti vírusu JC v sére z negatívnych protilátok na pozitívne v analýze druhej generácie počas mediánu trvania 12 mesiacov. V klinickej štúdii STRATIFY-2 každý rok približne 6 % pacientov zmenilo stav protilátok proti vírusu JC v sére z pozitívneho na negatívne.

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

Testovanie sa má vykonávať iba s použitím vhodných a validovaných testov, ako napr. STRATIFY JCV® DxSelect™ [Lee 2013]. Test na prítomnosť protilátok proti JC vírusu nemá byť použitý na stanovenie diagnózy PML. Použitie plazmaferézy/výmeny plazmy (PLEX) alebo intravenózneho imunoglobulínu (IVIg) môže ovplyvniť zmysluplnú interpretáciu testovania sérových protilátok proti JCV. Pacienti sa nemajú testovať na protilátky proti JCV do 2 týždňov od PLEX z dôvodu odstránenia protilátok zo séra alebo do 6 mesiacov od liečby IVIg (t. j. 6 mesiacov = 5 × polčas pre imunoglobulíny).

2.6.2 Odporúčané monitorovanie pomocou MR na včasnú detekciu PML

V klinickej praxi sa preukázalo, že MR je užitočnou metódou monitorovania pacientov s 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 ku skoršej diagnostike PML a lepším klinickým výsledkom [Prosperini 2016; Scarpazza 2019; Wattjes 2015]. Ďalej sú uvedené odporúčania pre monitorovanie pomocou MR:

1. Pred začatím liečby natalizumabom má byť k dispozícii ako referencia najnovšie (zvyčajne nie staršie ako 3 mesiace) úplné vyšetrenie pomocou MR (Tabuľka 1), ktoré sa má opakovať

aspoň raz ročne. Lekári majú každoročne posúdiť úplný MR nález u všetkých pacientov používajúcich natalizumab na prítomnosť akýchkoľvek prejavov PML.

2. U pacientov s vyšším rizikom PML sa má zväziť častejšie monitorovanie pomocou MR (napr. každé 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 natalizumab dlhšie ako 2 roky a v minulosti dostávali liečbu IS)

alebo

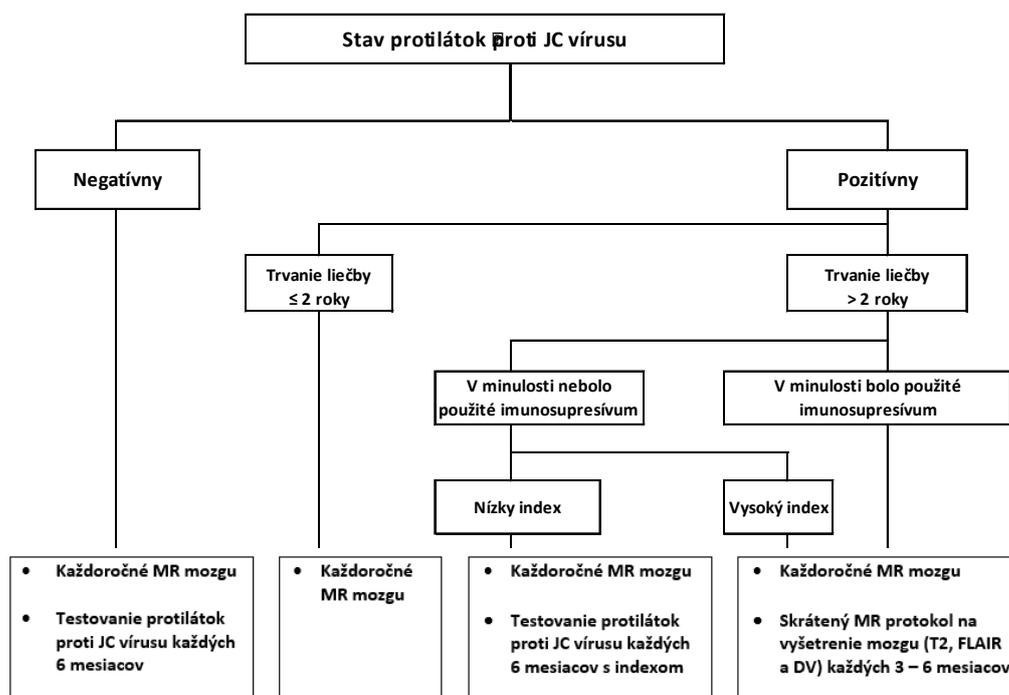
- pacientov s vysokým indexom protilátok proti JC vírusu, ktorí používali natalizumab dlhšie ako 2 roky a v minulosti nedostávali liečbu IS.

3. MR sa má vykonať pri prvom prejave akýchkoľvek symptómov, ktoré naznačujú možnosť PML.

Súčasný dôkaz naznačuje, že riziko PML je nízke pri indexe menšom alebo rovnajúcom sa 0,9 a podstatne sa zvyšuje pri hodnote nad 1,5 u pacientov, ktorí boli liečení natalizumabom dlhšie ako 2 roky. Tieto informácie treba vziať do úvahy pri rozhodovaní o monitorovaní pomocou MR, 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.

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

¹ Začiatkové a bežné každoročné snímky u všetkých pacientov.

² Monitorovanie bezpečnosti u vysokorizikových pacientov.

2D = 2-rozmerné; 3D = 3-rozmerné; ADC = zjavný difúzny koeficient; DWI = DV = difúzne vážené zobrazenie; FLAIR = sekvencie potláčajúce 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 syténím, 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 vyšetrenie informovali rádiológa, že v diferenciálnej diagnostike zvažujú PML alebo iné oportúnne infekcie.

2.7 Diagnostika PML

Vyhlásenie o dohode týkajúce sa diagnostických kritérií PML, zverejnené Americkou neurologickou akadémiou, vyžaduje klinické, rádiografické a virologické nálezy alebo typické histopatologické nálezy a prítomnosť JC vírusu [Berger 2013]. Tieto kritériá vylučujú potrebu biopsie mozgu, 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 s SM liečených natalizumabom odporúča, že diagnózu PML možno považovať za potvrdenú pri absencii klinických príznakov [Dong-Si 2014] (pozri časť 2.7.4).

2.7.1 Dôležité informácie

Všetci pacienti liečení natalizumabom majú absolvovať pravidelné klinické vyšetrenia, ktoré umožnia včasné zistenie zmien neurologického stavu. **Pri vzniku akýchkoľvek nových neurologických príznakov u pacientov liečených natalizumabom je potrebné uvažovať o diagnóze PML.**

Pacienti, ich partneri a opatrovatelia majú byť informovaní o príznakoch, ktoré môžu naznačovať začiatkové štádium PML (pozri časť 4.2, Prílohu 4) a majú byť poučení o nevyhnutnosti venovať týmto príznakom zvýšenú pozornosť počas liečby natalizumabom a približne ďalších 6 mesiacov po poslednej dávke natalizumabu (PML bolo hlásené do 6 mesiacov od podania poslednej dávky natalizumabu 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 natalizumabu musí prerušiť a nesmie sa znovu začať, pokiaľ nebude s istotou vylúčená iná patológia ako pri SM. Nepredpokladá sa, že pozastavenie liečby natalizumabom na krátky čas (dni či týždne) zníži jeho terapeutickú účinnosť, čo vyplýva z PD lieku (pozri časť 2.5). Podávanie natalizumabu možno znovu začať, 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 natalizumabu sa môže rozhodnúť na základe prvotného klinického obrazu, MR nálezov, vývoja symptómov alebo prejavov, a/alebo na základe reakcie na liečbu kortikosteroidmi.

V prípade potvrdenia PML sa musí liečba natalizumabom natrvalo ukončiť.

2.7.2 Klinické hodnotenie

Akékoľvek nové alebo opakujúce sa neurologické príznaky vyžadujú rýchle a dôkladné vyhodnotenie aby sa zistila súvisiaca patológia. U pacientov, ktorých aktivita ochorenia SM bola na natalizumabe stabilná takéto zmeny odôvodňujú klinické podozrenie na PML (alebo inú oportúnnu infekciu). Je dôležité uviesť si, že prítomnosť nových neurologických príznakov nie je potrebná na diagnostikovanie PML (pri stanovení iných potvrdzujúcich dôkazov) a boli hlásené prípady asymptomatickej PML. U vysokorizikových aj nízkorizikových asymptomatických pacientov treba pozorne posúdiť všetky nové podozrivé lézie pri hodnotení nálezu z MR, najmä keď bol použitý skratený protokol (pozri časť 2.7.3). V Tabuľke 2 sú uvedené klinické príznaky, ktoré môžu pomôcť odlišiť lézie 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 PML.** Je dôležité všimnúť si históriu a charakter predchádzajúcich a súčasných príznakov a prejavov, čo uľahčí zvládanie liečby pacientov.

Tabuľka 2: Klinické príznaky SM a PML

	Príznaky, ktoré naznačujú:	
	SM	PML
Začiatok	Akútne	Subakútne
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 • Značná slabosť • Hemiparéza • Senzorické deficity • Vertigo • Epileptické záchvaty • Ataxia (pre GCN)
------------------	---	---

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. Môže sa vyskytnúť určité prekrytie klinických znakov SM a PML. 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 s vyšetrením CSF. Podávanie natalizumabu je potrebné prerušiť, kým sa PML (alebo iná oportúna infekcia) nedá vylúčiť.

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. Liečba natalizumabom má byť prerušená pri podozrení na GCN spôsobenú JC vírusom a/alebo pri podozrení na PML a natrvalo ukončená, ak sa potvrdí diagnóza GCN spôsobená JC vírusom a/alebo PML.

2.7.3 Odlíšenie PML od relapsu SM pomocou MR

Na vyšetrenie pacientov liečených natalizumabom 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 [Wattjes 2015]. Pre každý snímach 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: Nálezy zobrazené na MR

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

Nález	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.	Žiadny „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. Škvrnitý alebo nodulárny vzhľad. 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]

2.7.4. Laboratórne vyšetrenia

Detekcia JCV – DNA metódou PCR v CSF potvrdzuje diagnózu PML u pacientov s príslušnými a súvisiacimi nálezmi na MR. Negatívny výsledok JCV – DNA však nevylučuje 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 (MAH) nie je v pozícii oprávňujúcej certifikovať jednotlivé laboratória. 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.

Kontakt na referenčné laboratórium:

Unilabs
Nygaardsvej 32
DK-2100 Copenhagen O
Dánsko
E-mail: helpdesk@unilabs.com
Telefón: +45 3374 3077, 0800 606 257 (bezplatné telefónne číslo pre Slovensko len z pevnej linky)
Informácie o objednávaní materiálov, odosielaní vzoriek a zobrazení výsledkov vyšetrení nájdete na webovej stránke: <https://stratifyjcv.unilabsweb.com/>

Pre ďalšie informácie kontaktujte prosím zástupcu spoločnosti Biogen Slovakia s.r.o. alebo napíšte na e-mail: medinfoslovakia@biogen.com

2.8 Zvládanie PML

Imunitná reštitúcia

Dostupné údaje ukazujú, že včasné rozpoznanie PML je dôležité pre optimálny klinický výsledok [Clifford 2015; Kappos 2019].

Rýchle odstránenie natalizumabu z tela pomocou PLEX a/alebo imunoadsorpcie (IA) bolo tiež hlásené so zámerom zrýchleného obnovenia imunitného dohľadu v CNS. Na základe retrospektívnej analýzy pacientov liečených natalizumabom však nebol pozorovaný žiadny rozdiel v dvojročnom prežívaní po diagnostikovaní PML medzi pacientmi, ktorí dostávali PLEX, a tými, ktorí ju nedostávali [Kappos 2019]. Lekári majú pri zvažovaní použitia PLEX na liečbu PML zapojiť lekársky úsudok. Ak sa použije PLEX, pacienti sa majú dôkladne sledovať s ohľadom na rozvoj IRIS (pozri časť 2.8.1), ktorý sa vyskytuje takmer u všetkých pacientov liečených pomocou PLEX a zdá sa, že sa vyskytuje rýchlejšie ako u pacientov, ktorí nie sú liečení pomocou PLEX [Carruthers and Berger 2014; Clifford 2010].

Antivirotiká a iné podporné lieky

K dnešnému dňu žiadne klinické skúšanie nepreukázalo priaznivý účinok antivirotických látok pri liečbe PML. Hlásenia o výsledkoch PML v reálnom svete spojené s používaním antivirotik vrátane meflochínu, mirtazapínu a filgrastimu sú rôzne a nedostatočné na to, aby bolo možné odporučiť akýkoľvek liečebný prístup [Kappos 2019; Williamson a Berger 2017].

2.8.1 Liečba imunoreštitučného zápalového syndrómu (IRIS)

IRIS sa vyskytuje takmer u všetkých pacientov s PML spojenou s liečbou natalizumabom po vysadení alebo odstránení lieku. Predpokladá sa, že IRIS je výsledkom obnovenia imunitnej

funkcie u pacientov s PML, čo môže spôsobiť závažné neurologické komplikácie a môže byť smrteľné. Je potrebné sledovať pacientov pre vývoj IRIS a príslušne liečiť súvisiaci zápal počas zotavenia sa z PML.

Podozrenie na IRIS všeobecne vzniká, keď sa u pacientov s PML prejavia 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 reakcií vrátane edému 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.

Môže byť nevyhnutné začať liečbu na potlačenie aktívnej imunitnej reakcie, aby sa zabránilo potenciálnemu poškodeniu, ktoré môže IRIS spôsobiť [Elston and Thaker 2009], ktorá ale môže byť život ohrozujúca a môže si vyžadovať liečbu na jednotke intenzívnej starostlivosti. Preto po použití PLEX alebo IA môže byť pre včasné 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 [Clifford 2015]. 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 [Williamson and Berger 2017].

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 2017].

2.9 Prognóza PML

Zlepšená miera prežitia pacientov s PML po liečbe natalizumabom 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 2.8.

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 navyše 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).

2.10 PML diagnostikovaná po ukončení liečby natalizumabom

PML bola hlásená po ukončení liečby natalizumabom. Pacienti a lekári musia zostať ostražití v súvislosti s akýmikoľvek novými prejavmi alebo príznakmi, ktoré môžu naznačovať PML približne 6 mesiacov po ukončení liečby, pričom treba brať do úvahy aj prechod na iné terapie modifikujúce ochorenie SM, ktoré sú spojené s rizikom PML.

K 7. augustu 2020 bolo hlásených celkovo 102 potvrdených prípadov PML u pacientov, u ktorých došlo k nástupu PML viac ako 4 týždne po poslednej infúzii natalizumabu. Zo 102 prípadov, kde je známy čas od poslednej infúzie do nástupu PML, sa väčšina prípadov (80,0 %) vyskytla buď pred alebo do 3 mesiacov od poslednej infúzie, a 101 prípadov (99 %) sa vyskytlo do 6 mesiacov od poslednej infúzie.

3. ODBORNÉ PORADENSTVO

Vzhľadom na zvyšujúce sa riziko vzniku PML v závislosti od trvania liečby má odborný lekár spolu s pacientom opätovne prehodnocovať prínosy a riziká liečby natalizumabom. Pacient má byť znovu informovaný o rizikách PML súvisiacich s natalizumabom po 24 mesiacoch a spolu so svojimi partnermi a opatrovateľmi má byť poučený o prvých prejavoch a príznakoch PML. Pacienti, ktorí končia liečbu natalizumabom, majú byť tiež informovaní, že prípady PML sa vyskytli u pacientov do 6 mesiacov od poslednej dávky natalizumabu a treba pokračovať v rovnakom protokole monitorovania približne 6 mesiacov po ukončení liečby natalizumabom.

Pacienti majú byť tiež informovaní o zvýšenom riziku oportúnnych infekcií.

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 natalizumabu, vysvetľuje prínosy a riziká zrozumiteľným spôsobom pre pacientov (overené testovaním porozumenia textu u pacientov s SM). Vzor PIL je súčasťou aj tohto materiálu (Príloha 2),

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

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

Lekári majú poučiť gravidné ženy o používaní natalizumabu počas gravidity, zohľadňujúc zdravotný stav pacientky. V tejto diskusii o prínosoch a rizikách liečby sa treba zmieniť o možnom návrate aktivity ochorenia po ukončení liečby natalizumabom a o monitorovaní potenciálnych hematologických abnormalít u novorodencov narodených pacientkam vystavených natalizumabu 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 natalizumabom a dôležitosti monitorovania PML uvedené v Prílohe 4. Tieto formuláre sa majú poskytnúť, prediskutovať a podpísať pacientom pred začiatkom liečby, po konzultácii s pacientom 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.

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 natalizumabom, pretože prejavy a príznaky naznačujúce oportúnne infekcie vrátane PML (napr. zmeny nálady, správania, pamäte, motorická slabosť, reč alebo komunikačné ťažkosti) 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 (pozri Prílohu 3) sú súčasťou balíčka pre lekárov. Ďalšie karty sa dajú doobjednať u miestneho zástupcu držiteľa, kontaktné údaje sa nachádzajú v balíčku.

3.3 Formuláre k liečbe

Formuláre k liečbe (pozri Prílohu 4) sú súčasťou balíčka pre lekárov. Dodatočné formuláre je možné objednať u miestneho zástupcu držiteľa; kontaktné údaje sú obsiahnuté 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.
- 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.
- 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.
- 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 KK, Campbell N, et al. Modeling the Efficacy of Natalizumab in Multiple Sclerosis Patients Who Switch From Every-4-Week Dosing to Extended-Interval Dosing. *J Clin Pharmacol*. 2020 Epub 2020/09/19.
- 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.
- 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.
- Elston JW, Thaker H. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J STD AIDS*. 2009;20(4):221-4.
- 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. Epub 2014/03/28.
- 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.

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, McGuigan C, Derguss T, et al. Determinants of Clinical Outcomes for Patients with Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Presented at the ECTRIMS 2019; Stockholm, Sweden.

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.

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.

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.

Ryerson LZ, Foley J, Chang I, et al. Reduced Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) Associated with Natalizumab Extended Interval Dosing (EID): Updated Analysis of the TOUCH® Prescribing Program Database. Presented at the American Academy of Neurology 71st Annual Meeting; 4-10 May 2019; Philadelphia, PA.

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.* 2017;82(5):697-705. Epub 2017/10/31.

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.

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.

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.

Wollebo HS, White MK, Gordon J, et al. Persistence and pathogenesis of the neurotropic polyomavirus JC. *Ann Neurol*. 2015;77(4):560-70. Epub 2015/03/06.

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, Hoyt T, Metzger R, et al. Radiographic disease activity in patients on natalizumab extended interval dosing. Presented at the ECTRIMS 2019; Stockholm, Sweden.

5. PRÍLOHY

PRÍLOHA 1: SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU (SPC)

Tysabri 300 mg infúzny koncentrát

Tysabri 150 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

PRÍLOHA 2: PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA (PIL)

Tysabri 300 mg infúzny koncentrát

Tysabri 150 mg injekčný roztok v naplnenej injekčnej striekačke

PRÍLOHA 3: KARTA PRE PACIENTA

PRÍLOHA 4: FORMULÁR O ZAČATÍ LIEČBY, FORMULÁR O POKRAČOVANÍ V LIEČBE A FORMULÁR O UKONČENÍ LIEČBY