

Doplnkové informácie pre zdravotníckych pracovníkov

Tento materiál je určený na používanie zdravotníckymi pracovníkmi, ktorí podávajú Tysabri s.c. mimo zdravotníckeho zariadenia (outside a clinical setting, OCS). Poskytuje dôležité základné informácie o progresívnej multifokálnej leukoencefalopatii (PML) na účely lepšieho pochopenia a použitia Kontrolného zoznamu pred podaním lieku, ktorý sa musí skontrolovať u každého pacienta pred každým podaním lieku Tysabri s.c. mimo zdravotníckeho zariadenia. Je k dispozícii spolu s Kontrolným zoznamom pred podaním lieku ako príloha 5 k Informáciám pre lekárov a usmerneniam k liečbe liekom TYSABRI u pacientov s roztrúsenou sklerózou (PID) schválený Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv.

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 (PD) profily, predpokladá sa rovnaké riziko PML a príslušné rizikové faktory pre rôzne spôsoby podávania. Vznik PML počas liečby liekom TYSABRI sa spája s nasledujúcimi rizikovými faktormi:

- **Prítomnosť protilátok proti JC vírusu v krvi alebo v krvnom sére.** Infekcia JC vírusom vyvoláva tvorbu protilátok proti JC vírusu, ktoré sú detekovateľné v krvi alebo v 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 malého 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 veľký význam test na prítomnosť protilátok proti JC vírusu (STRATIFY JCV™ DXSELECT™), v prípade ak 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 (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 liek TYSABRI dlhšie ako 2 roky a pred začatím liečby liekom TYSABRI im bola podávaná IS liečba), sú vo vyššom riziku vzniku PML. U pacientov pozitívnych na protilátky proti JC vírusu liečených liekom TYSABRI, 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 liekom TYSABRI dlhšie ako 2 roky [Ho 2017].

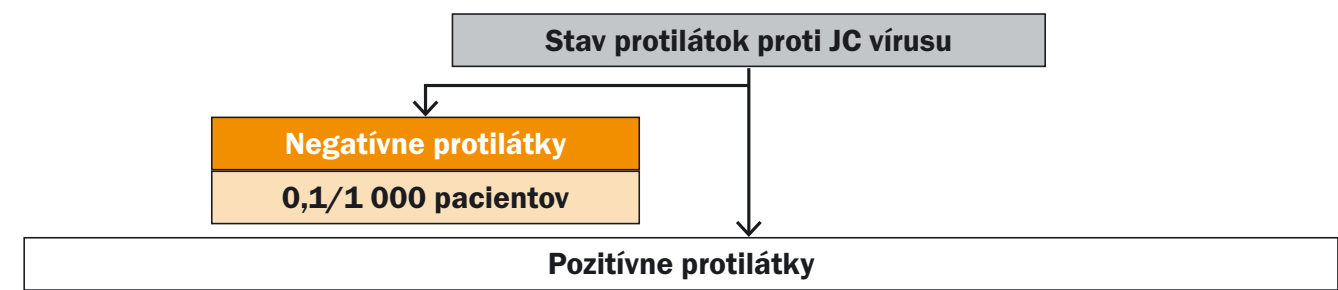
Bez ohľadu na to, či sú, alebo nie sú prítomné rizikové faktory pre vznik PML, u všetkých pacientov liečených liekom TYSABRI je potrebné zachovávať zvýšený lekársky dohľad počas liečby a ešte 6 mesiacov po jej ukončení.

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

- *V prípade pacientov negatívnych na protilátky proti JC vírusu:* odhady rizika PML sú založené na údajoch od približne 125 000 pacientov vystavených lieku TYSABRI, pričom odhadovaný 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 Tabuľka 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 Tabuľka života sú výhľadové v ročných intervaloch: napríklad odhad rizika zodpovedajúci expozícii lieku TYSABRI 25 až 36 mesiacov je riziko PML odhadnuté na ďalší rok pri pacientoch liečených liekom TYSABRI 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 s liekom TYSABRI, v ktorom použitie imunosupresív v minulosti zahŕňalo nasledujúcich 5 imunosupresívnych terapií: mitoxantrón, metotrexát, azatioprin, cyklofosfamid a mofetil-mykofenolát. Presný mechanizmus, na základe ktorého predchádzajúce použitie týchto 5 imunosupresívnych terapií spôsobuje zvýšené riziko PML počas liečby liekom TYSABRI, 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, ktorí v minulosti užívali imunosupresíva
	Pacienti bez použitia imunosupresív v minulosti				
	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.

Odporúčané monitorovanie pacientov

Lekár špecialista je zodpovedný za zabezpečenie vhodného monitorovania PML (vrátane rizikových faktorov a skríningu pomocou magnetickej rezonancie [MR]) mimo zdravotníckeho zariadenia, a to v rozsahu ako v zdravotníckom zariadení.

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 a 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 liekom TYSABRI odporúča, že diagnózu PML možno považovať za potvrdenú pri absencii klinických príznakov [Dong-Si 2014].

Dôležité informácie

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

Pacienti, ich partneri a opatrovatelia majú byť informovaní o príznakoch, ktoré môžu naznačovať začiatočné štádium PML a majú byť poučení o nevyhnutnosti venovať týmto príznakom zvýšenú pozornosť počas liečby liekom TYSABRI a približne ďalších 6 mesiacov po poslednej dávke lieku TYSABRI (PML bolo hlásené do 6 mesiacov od podania poslednej dávky lieku TYSABRI u pacientov, u ktorých nálezy v čase ukončenia liečby nenaznačovali PML).

Ako je uvedené v Kontrolnom zozname pred podaním lieku, zdravotnícki pracovníci, ktorí podávajú TYSABRI s.c. mimo zdravotníckeho zariadenia (napr. doma), musia v prípade podozrenia na PML oznámiť svoje obavy lekárovi špecialistovi, pričom je zodpovednosťou lekára špecialistu stanoviť ďalší postup týkajúci sa vhodnosti a načasovania podávania lieku TYSABRI.

Vo všetkých prípadoch, v ktorých je indikované ďalšie vyšetrenie zmien neurologického stavu alebo MR mozgu, sa podávanie lieku TYSABRI musí prerušiť a nesmie sa znovu začať, pokiaľ nebude s istotou vylúčená iná patológia ako pri SM. Nepredpokladá sa, že pozastavenie liečby liekom TYSABRI na krátky čas (dni či týždne) zníži jeho terapeutickú účinnosť, čo vyplýva z PD lieku. Podávanie lieku TYSABRI 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 TYSABRI 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 liekom TYSABRI natrvalo ukončiť.

Klinické hodnotenie

Akékoľvek nové alebo opakujúce sa neurologické príznaky vyžadujú rýchle a dôkladné vyhodnotenie, aby sa zistila súvisia-ca patológia. U pacientov, ktorých aktivita ochorenia SM bola na lieku TYSABRI stabilná, takéto zmeny odôvodňujú klinické podozrenie na PML (alebo inú oportúnnu infekciu). Je dôležité uvedomiť si, že prítomnosť nových neurologických príznakov nie je potrebná na diagnostikovanie PML (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 skrátený protokol. V [tabuľke 1](#) sú uvedené klinické príznaky, ktoré môžu pomôcť odlíšiť 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 a zdravotnícki pracovníci si majú byť vedomí toho, že klinické príznaky PML alebo iných oportúnnych infekcií sú ťažko odlíšiteľné 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 1: Klinické príznaky SM a PML

	Príznaky, ktoré naznačujú:	
	SM	PML
Začiatok	Akútny	Subakútny
Vývoj	• V priebehu hodín až dní • Normálne sa stabilizuje • Ustúpi spontánne aj bez liečby	• V priebehu týždňov • Progresívny
Klinické prejavy	• Diplopia • Parestézia • Paraparéza • Optická neuritída • Myelopatia	• 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 magneticou 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 v rámci diferenciálnej diagnostiky zvažuje PML , je potrebné čo najskôr vykonať ďalšie vyšetrenia vrátane MR a lum-bálnej punkcie s vyšetrením CSF. Podávanie lieku TYSABRI je potrebné prerušiť, kým sa PML (alebo iná oportúnnu 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 ce-rebrospinálnom moku detegovaná JCV–DNA. Liečba liekom TYSABRI 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.

Ďalšie vzdelávacie informácie o PML sú k dispozícii v Informáciách pre lekárov a usmerneniach k liečbe liekom TYSABRI u pacientov s roztrúsenou sklerózou (PID), ktoré si môžu zdravotnícki pracovníci podávajúci liek podľa vlastného uváženia prečítať.

Odborné poradenstvo

Karta pre pacienta

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

Partneri a opatrovatelia majú byť tiež oboznámení s informáciami uvedenými v Karte pre pacienta. Karta pre pacienta obsahuje aj odporúčanie pre pacientov uchovať si kartu ďalších 6 mesiacov po poslednej dávke liečby liekom TYSABRI, pretože prejavy a príznaky naznačujúce oportúnne infekcie vrátane PML (napr. zmeny nálady, správania, pamäte, motorická slabosť, zmeny v reči alebo komunikačné ťažkosti) sa môžu vyskytnúť do 6 mesiacov od ukončenia liečby a pacienti, 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](#) PID) sú súčasťou balíčka pre lekárov. Ďalšie karty sa dajú doobjednať u miestneho zástupcu držiteľa, kontaktné údaje sa nachádzajú v balíčku. Zdravotnícky pracovník podávajúci liek musí zabezpečiť, aby mal pacient svoju Kartu pre pacienta.

Kontrolný zoznam pred podaním lieku

Kontrolný zoznam pred podaním lieku (pozri [Prílohu 5](#) k PID) je určený na používanie zdravotníckymi pracovníkmi, ktorí podávajú liek TYSABRI s.c. mimo zdravotníckeho zariadenia (napr. doma) alebo pre pacientov a opatrovateľov, ktorí podávajú liek. Tento edukačný materiál je určený ako pomôcka zdravotníckym pracovníkom, pacientom a opatrovateľom na rozpoznanie príznakov PML pred každým podaním, a v prípade podozrenia na PML ako návod na odporúčanie pacienta k lekárovi špecialistovi.

Podávanie lieku TYSABRI s.c. mimo zdravotníckeho zariadenia **nenahrádza** potrebu pravidelného vyšetrenia pacienta lekárom špecialistom a jeho klinického monitorovania. Lekár špecialista je zodpovedný za to, aby v pravidelných intervaloch posúdil, či je pacient vhodný na podávanie TYSABRI s.c. mimo zdravotníckeho zariadenia a má zabezpečiť, aby sa mimo zdravotníckeho zariadenia vykonávalo vhodné monitorovanie PML (vrátane rizikových faktorov a vyšetrenia magnetickou rezonanciou [MR]), tak ako v zdravotníckom zariadení, v súlade s odporúčaniami uvedenými v Súhrne charakteristických vlastností lieku (SPC) TYSABRI

Ďalšie Kontrolné zoznamy pred podaním lieku je možné objednať u miestneho zástupcu držiteľa; kontaktné údaje sú uvedené v balíčku pre lekára.

POUŽITÁ LITERATÚRA:

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.