

Informácie pre lekárov*

a

usmernenia k liečbe liekom

Tyruko[®] (i.v.) u pacientov s

roztrúsenou sklerózou

Verzia 1: máj 2025

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových Informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete nižšie v časti „Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie“.

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 vigilancie

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 Sandoz d.d.-organizačná zložka ,
e-mail: neziaduca.udalost.slovensko@sandoz.com

***Liečbu liekom TYRUKO majú indikovať a sledovať špecializovaní lekári skúsení v oblasti diagnostiky a liečby neurologických chorôb.**

OBSAH

1	ÚVOD	4
2	PROGRESÍVNA MULTIFOKÁLNA LEUKOENCEFALOPATIA.....	5
2.1	ETIOLÓGIA A EPIDEMIOLOGIA	5
2.2	PATOLÓGIA	5
2.3	PML U PACIENTOV LIEČENÝCH LIEKOM TYRUKO	6
2.4	RIZIKOVÉ FAKTORY PRE VZNIK PML	6
2.5	PREDĹŽENIE INTERVALU DÁVKOVANIA NA ZMIERNENIE RIZIKA PML.....	10
2.6	ODPORÚČANÉ MONITOROVANIE PACIENTOV.....	13
2.6.1	Testovanie na prítomnosť protilátok proti JC vírusu	13
2.6.2	Odporúčané monitorovanie pomocou MR na včasnú detekciu PML.....	13
2.7	DIAGNOSTIKA PML	15
2.7.1	Dôležité informácie	15
2.7.2	Klinické hodnotenie	16
2.7.3	Odlíšenie PML od relapsu SM pomocou MR	17
2.7.4	Laboratórne vyšetrenia	19
2.8	ZVLÁDANIE PML	20
2.8.1	Liečba imunoreštitučného zápalového syndrómu (IRIS).....	21
2.9	PROGNÓZA PML	21
2.10	PML DIAGNOSTIKOVANÁ PO UKONČENÍ LIEČBY LIEKOM TYRUKO	22
3.	ODBORNÉ PORADENSTVO	22
3.1	INFORMOVANIE PACIENTOV O PRÍNOSOCH A RIZIKÁCH	23
3.2	KARTA PRE PACIENTA.....	23
3.3	FORMULÁRE K LIEČBE	24
4	POUŽITÁ LITERATÚRA	25
5.	PRÍLOHY.....	28
	PRÍLOHA 1: SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU (SPC)	29
	PRÍLOHA 2: PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA (PIL)	30
	PRÍLOHA 3: KARTA PRE PACIENTA.....	31
	PRÍLOHA 4: FORMULÁR O ZAČATÍ LIEČBY, FORMULÁR O POKRAČOVANÍ V LIEČBE A FORMULÁR O UKONČENÍ LIEČBY	32

Zoznam tabuliek

Tabuľka 1:	MR protokoly	15
Tabuľka 2:	Klinické príznaky SM a PML	16
Tabuľka 3:	Znaky zobrazené na MR	18

Zoznam obrázkov

Obrázok 1: Algoritmus odhadov rizika PML	9
Obrázok 2: Kumulatívne riziko PML v čase, u pacientov pozitívnych na protilátky proti JC vírusu stratifikovaných podľa predchádzajúceho použitia IS	12
Obrázok 3: Odporúčané monitorovanie pacientov	14

1 ÚVOD

Tento edukačný materiál bol vypracovaný s cieľom zaručiť bezpečné a účinné používanie lieku TYRUKO® (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 TYRUKO (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.

Balík pre lekárov obsahuje aj Písomnú informáciu pre používateľa (PIL) a Kartú pre pacienta (Príloha 2 a Príloha 3).

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

Tento edukačný materiál sa zameriava primárne na PML, ktorá je v súčasnosti najzávažnejšou nežiaducou reakciou postihujúcou pacientov, ktorí sa liečia natalizumabom.

2 PROGRESÍVNA MULTIFOKÁLNA LEUKOENCEFALOPATIA

Lekári, ktorí indikovali liečbu liekom TYRUKO a dohliadajú na jej priebeh, rádiológovia zapojení do diferenciálnej diagnostiky PML a zdravotnícki pracovníci zapojení do liečby liekom TYRUKO si majú byť vedomí, 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. Oportúnne infekcie sa vyskytujú u ľudí s oslabeným imunitným systémom.

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 až 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 nevylúči jej prítomnosť.

2.1 Etiológia a epidemiológia

PML je subakútna, vyvíjajúca sa infekčná choroba CNS, spôsobená vírusom Johna Cunninghama (JC vírus). 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 JC vírusu, ľudského polyomavírusu [Wollebo 2015]. Predpokladá sa, že počiatočná infekcia JC vírusom sa vyskytuje v detstve, potom vírus pretrváva primárne v obličkách. Infekcia archetypálnym vírusom nespôsobuje ochorenie. Predpokladá sa však, že mutácie v nekódujúcej oblasti a tiež

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.

Štúdia séroprevallencie využívajúca sérový protilátkový test (STRATIFY JCV™) na viac ako 6 000 pacientoch s roztrúsenou sklerózou (SM) preukázala prevallenciu protilátok proti vírusu JC u približne 55 %. Prevallencia 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 prevallencia 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 prevallencia protilátok proti JC vírusu nebola ovplyvnená známymi rizikovými faktormi, ako predchádzajúcim použitím IS, predchádzajúcou expozíciou natalizumabu alebo dĺžkou expozície natalizumabu. Okrem toho ďalšie systematické prehľady a štúdie uvádzali prevallenciu protilátok proti JCV v populácii s SM v rozmedzí 40 – 70 % v závislosti od geografickej polohy (Paz 2018, Correia 2017, Tan 2010)

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

2.3 PML u pacientov liečených natalizumabom

PML je menej častá, ale závažná infekcia spojená s používaním natalizumabu.

Vysvetlenie súvislosti medzi liečbou natalizumabom a PML je založené na dvoch možných všeobecných mechanizmoch. Pri prvom mechanizme sa blokádou $\alpha 4$ integrínu znižuje migrácia lymfocytov a následne sa znižuje imunitná odpoveď, čo umožní aktiváciu latentnej infekcie v nervovom systéme. Druhý potenciálny mechanizmus súvisí so zistením, že delícia $\alpha 4$ integrínu je spojená so zvýšeným počtom B-lymfocytov a nezrelých progenitorových buniek uvoľňovaných z kostnej drene. Obe tieto bunkové populácie môžu byť rezervoárom latentného JC vírusu [Calabrese 2015; Chalkias 2014; Frohman 2014; Monaco 1996; Warnke 2011].

CD34+ bunky infikované JCV môžu vstúpiť do periférneho obehu a potom preniknúť cez hematoencefalickú bariéru (BBB) do CNS, aby spôsobili PML (Frohman et al. 2014).

Globálny výskyt PML u pacientov liečených natalizumabom sa odhaduje na 4,08/1000 pacientov (Vivekanandan et al. 2021). Uvádzaná miera úmrtnosti pacientov liečených natalizumabom v literatúre bola 20 % a očakáva sa, že sa zníži v dôsledku zlepšenej klinickej vigilancie, aby bola zaručená skorá diagnóza PML (Hellwig 2011)

2.4 Rizikové faktory pre vznik PML

Vznik PML počas liečby natalizumabom sa spája s nasledujúcimi rizikovými faktormi, ktoré by sa mali zväžiť v kontexte očakávaného prínosu pri začatí a pokračovaní liečby natalizumabom.

- **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 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 nízkeho 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, 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 liečbu natalizumabom dlhšie ako 2 roky a pred začatím liečby natalizumabom im bola podávaná IS liečba), majú zvýšené riziko 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). [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.

V retrospektívnej analýze bol stav a hodnoty protilátok proti JCV, ako aj predchádzajúce užívanie imunosupresív a trvanie liečby natalizumabom začlenené do algoritmu odhadov rizika PML, čo môže podporiť predikciu rizika PML u pacientov s SM liečených

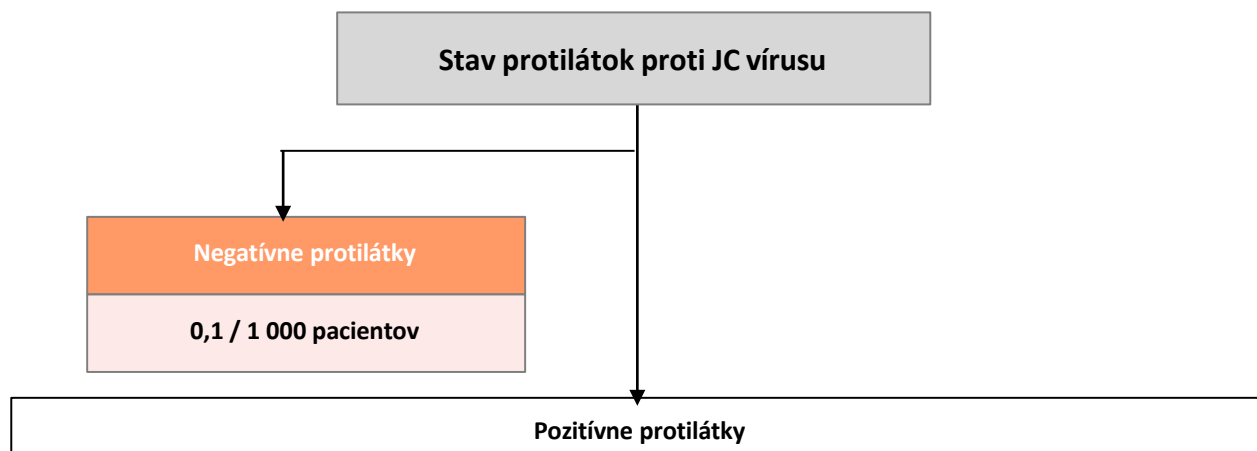
natalizumabom (Ho 2017).

V súhrne bola navrhnutá nasledujúca stratifikácia:

- *V prípade pacientov negatívnych na protilátky proti JC vírusu:* Odhadovaný výskyt PML u pacientov s negatívnym testom na anti-JCV protilátky je nízky (približne 0,1/1000). Títo pacienti však môžu byť stále vystavení riziku vzniku PML v dôsledku novej infekcie JCV, variability hladín protilátok alebo falošne negatívneho výsledku testu.
- *V prípade pacientov pozitívnych na protilátky proti JC vírusu:* Riziko PML je vyššie, keď sú hladiny anti-JCV protilátok a zodpovedajúci index vyššie a keď je liečba natalizumabom dlhšia, najmä počas 24 mesiacov.
- *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 natalizumabom, v ktorom použitie imunosupresív v minulosti zahŕňalo nasledujúcich 5 imunosupresívnych terapií: mitoxantrón, metotrexát, azatioprín, cyklofosfamid a mofetil-mykofenolát. 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 JC vírusu u pacientov bez predchádzajúceho použitia IS bola odvodená od kombinácie celkového ročného rizika s distribúciou indexu protilátok.

Hodnoty indexu protilátok proti JCV pre odhad rizika PML môžu závisieť od typu testu použitého na testovanie protilátok proti JCV. Na testovanie pomocou STRATIFY JCV® DxSelect® *, Ho a kol. 2017 zverejnili usmernenie k odhadu rizika s hodnotami indexu definovanými pre pacientov liečených natalizumabom na základe údajov od > 20 000 pacientov s SM (pozri obrázok 1)

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 $\leq 0,9$	Index protilátok $> 0,9 \leq 1,5$	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; JC vírus = vírus Johna Cunninghama; PML = progresívna multifokálna leukoencefalopatia. Expozícia lieku je uvedená len do obdobia 72 mesiacov, pretože údaje po 6 rokoch liečby sú nedostatočné.

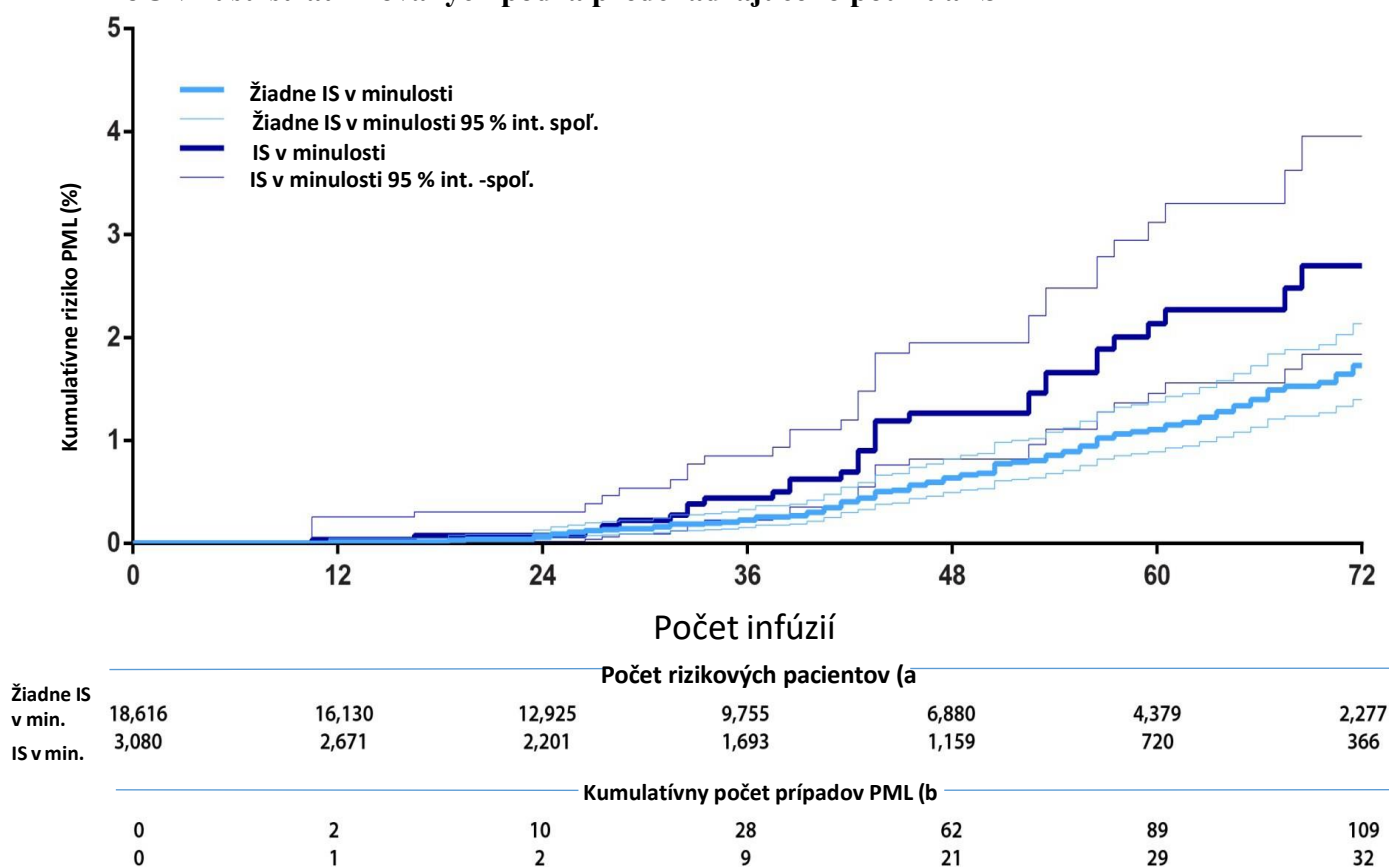
Zdroj: Ho a kol. Lancet Neurol. november 2017;16(11):925-933.

Bol vyvinutý ďalší test na protilátky proti JCV, test ImmunoWELL™ JCV IgG. Porovnanie testov STRATIFY JCV® DxSelect® * a ImmunoWELL JCV IgG naznačuje potenciálny posun až do 0,1 v hodnotách indexu (napr. dolný rozsah: $\leq 0,8$, vyšší rozsah: $> 1,4$ v tabuľke vyššie) pri použití testu ImmunoWELL™ JCV IgG.

*STRATIFY JCV® je ochranná známka spoločnosti Biogen MA Inc. DxSelect® je ochranná známka spoločnosti DIASORIN S.p.A.

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 zo 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 so zohľadnením vyradení zo štúdie (napr. ukončenie liečby) (Ho 2017).

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



IS = imunosupresívum; JC vírus = vírus Johna Cunninghama; 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: Ho a kol. Lancet Neurol. november 2017;16(11):925-933.

2.5 Predĺženie intervalu dávkovania na zmiernenie rizika PML

Je potrebné poznamenať, že schválený štandardný dávkovací interval (SID) pre natalizumab je 300 mg, podávaných raz za 4 týždne (Q4W), (SPC časť 4.2)

Analýza pacientov z USA s pozitívnymi protilátkami proti JC vírusu liečených natalizumabom priemerom dávkovacím intervalom približne 6 týždňov (Q6W), tzv. predĺženým intervalom dávkovania (extended interval dosing, EID) v porovnaní so schváleným dávkovacím režimom, ktorý je raz za 4 týždne, preukazuje významné zníženie rizika pridruženej PML (Ryerson 2019, Foley 2022), (pozri SPC časť 5.1 Farmakodynamické účinky). V súlade s časťou 4.4 SPC (Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní) sa pri predĺženom intervale dávkovania vyžaduje opatrnosť, pretože účinnosť predĺženého intervalu dávkovania nebola stanovená a nie je známy príslušný pomer prínosu/rizika.

Prvá časť štúdie 101MS329 (NOVA, číslo EudraCT: 2018-002145-11) preukázala, že bezpečnostný profil skupiny pacientov s intravenóznym podávaním natalizumabu jedenkrát za 6 týždňov, bol podobný bezpečnostnému profilu skupiny pacientov s intravenóznym podávaním natalizumabu jedenkrát za 4 týždne. Počas tejto štúdie sa neodhalili žiadne nové bezpečnostné zistenia, pričom sa berie do úvahy, že táto štúdia nebola navrhnutá tak, aby informovala o zriedkavých udalostiach, ako je PML. Je potrebné poznamenať, že v skupine pacientov s Q6W bol hlásený jeden prípad asymptomatickej PML. V tomto jednom prípade boli prítomné ďalšie známe rizikové faktory (index anti-JCV protilátok $> 1,5$ a > 2 roky liečby natalizumabom [Foley 2022]).

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.

Predĺžený interval dávkovania

Vo vopred špecifikovanej retrospektívnej analýze u pacientov s pozitívnymi protilátkami proti JCV, ktorým bol natalizumab podávaný intravenózne v USA, sa porovnávalo riziko PML medzi pacientmi liečenými so schváleným intervalom dávkovania a pacientmi liečenými s predĺženým intervalom dávkovania podľa zistení v posledných 18 mesiacoch expozície (EID, priemerné intervaly dávkovania boli približne 6 týždňov). Väčšina (85 %) pacientov s dávkami EID dostávala schválenú dávku ≥ 1 rok pred prechodom na EID. Analýza preukázala nižšie riziko PML u pacientov liečených EID (pomer rizík = 0,06; 95 % IS pomeru rizík = 0,01 - 0,22), (Ryerson 2019).

Výsledky z údajov modelovania účinnosti

Účinnosť bola modelovaná u pacientov, u ktorých sa predĺžilo dávkovanie po ≥ 1 roku schváleného dávkovania tohto lieku pri intravenóznom podávaní a u ktorých nedošlo k relapsu v roku pred prechodom na predĺžené dávkovanie. Súčasné farmakokinetické/farmakodynamické štatistické modelovanie a simulácia naznačujú, že riziko aktivity ochorenia SM u pacientov, ktorí prechádzajú na predĺžené dávkovacie intervaly, môže byť vyššie u pacientov s dávkovacími intervalmi ≥ 7 týždňov. Neboli ukončené žiadne prospektívne klinické štúdie na potvrdenie týchto zistení.

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 každých 6 mesiacov aj u pacientov s nízkym indexom, ktorí v minulosti neužívali IS, kvôli získaniu informácie o vhodnom monitorovaní pacienta pomocou MR.

V medzinárodnej kohortovej retrospektívnej štúdii pacientov liečených natalizumabom sa zistilo, že pozitívna sérokonverzia JCV sa vyskytla v miere 7,3 %, čo je o niečo viac ako pozorovania uvedené v iných klinických štúdiách pre natalizumab (Dwyer a kol. 2021).

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

Testovanie by sa malo vykonávať len pomocou vhodného a validovaného testu ELISA na protilátky proti JCV a nemalo by sa používať na diagnostiku PML. 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 JC vírusu. Pacienti sa nemajú testovať na protilátky proti JC vírusu 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 natalizumabom vyvinuli nové neurologické príznaky alebo prejavy (Berger 2013). Nálezy MR môžu byť zjavné už pred klinickými znakmi alebo symptómami naznačujúcimi PML. Časté sledovanie pomocou MR u pacientov s vysokým rizikom PML môže viesť ku skoršej diagnostike PML a lepším klinickým výsledkom [Prosperini 2016; Scarpazza 2020; Wattjes 2015]. Nižšie 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 zvážiť 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** užívajú natalizumab dlhšie ako 2 roky **a** v minulosti dostávali liečbu IS)

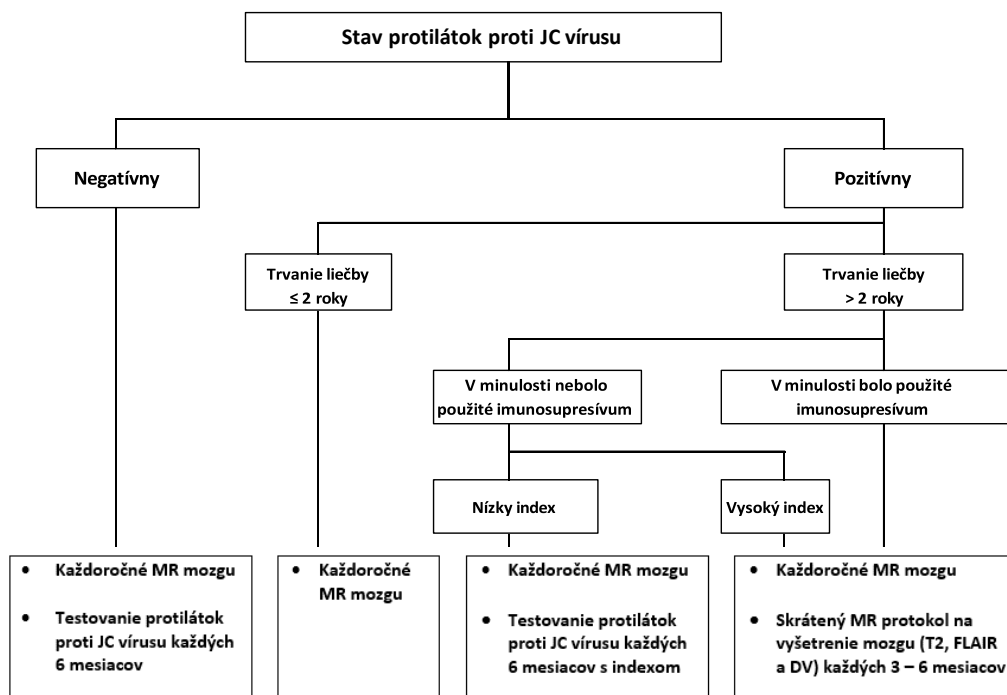
alebo

- 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.

Zhrnutie odporúčaného monitorovania je uvedené na Obrázku 3.

Obrázok 3: Odporúčané monitorovanie pacientov



DWI = DV = difúzne vážené zobrazenie; FLAIR (Fluid Attenuated Inversion Recovery) = Sekvencie potláčajúce signál voľnej tekutiny/likvoru ; JC vírus = vírus Johna Cunninghama; MR = zobrazovanie magnetickou rezonanciou.

Tabuľka 1: Protokoly MR

Sila poľa snímača $\geq 1,5$ T, hrúbka rezu ≤ 5 mm bez medzier s pokrytím celého mozgu. Axiálne zobrazenia zo subkalóznej línie.

Úplný MR protokol ¹	Skrátený MR protokol ²
• 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	• 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 potlačujúce signál voľnej tekutiny/likvoru; FSE = fast spin echo; Gd = gadolínium; MR = zobrazovanie magnetickou rezonanciou; SE = spin echo.

* Používanie kontrastných látok na báze gadolína sa na skríning PML neodporúča. Použitie kontrastných látok na báze gadolína sa odporúča na ďalšie posúdenie lézií, ktoré sú pri štandardnom monitorovaní alebo skríningu MR suspektne na PML, na monitorovanie PML a na zisťovanie a monitorovanie zápalového syndrómu imunitnej reštitúcie pri PML [Wattjes 2021].

Ak sú pomocou MR zistené lézie naznačujúce PML, úplný MR protokol sa má rozšíriť tak, aby zahŕňal T1-vážené zobrazenie s kontrastnou látkou, aby mohli byť zistené zápalové príznaky, a možný súbežný výskyt PML a PML-imunoreštitučného zápalového syndrómu (IRIS), najmä počas kontrolného vyšetrenia. 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 a detekciu JC vírusu – DNA v cerebrospinálnom moku (CSF) polymerázovou reťazovou reakciou (PCR) na definitívnu diagnostiku PML. Na základe alternatívneho klasifikačného systému sa však lekárom odporúča, aby u pacientov s SM liečených natalizumabom bola diagnóza PML považovaná za potvrdenú aj pri absencii klinických symptómov [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. **V prípade akýchkoľvek nových neurologických príznakov u pacientov liečených natalizumabom je potrebné vždy uvažovať o diagnóze PML.**

Pacienti, ich partner/blízki a opatrovatelia majú byť informovaní o príznakoch, ktoré môžu naznačovať začiatkové štádium PML (pozri časť 3.2, Prílohu 3 a Prílohu 4) a majú byť poučení o nevyhnutnosti venovať týmto príznakom zvýšenú pozornosť počas liečby 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, v ktorých 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 patológia nesúvisiaca so SM. Nepredpokladá sa, že pozastavenie liečby natalizumabom na krátky čas (dni či týždne) zníži jeho terapeutickú účinnosť, čo vyplýva z farmakodynamiky 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 prvého klinického obrazu, MR nálezov, vývoja symptómov alebo príznakov 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 natalizumabu 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 (pozri časť 2.7.3). V Tabuľke 2 sú uvedené klinické príznaky, ktoré môžu pomôcť odlíšiť lézie SM od PML. Treba mať na pamäti, že tabuľka neobsahuje všetky príznaky, a že príznaky sprevádzajúce obe ochorenia sa vo veľkej miere môžu prekryvať. **Lekári 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 zohľadniť anamnézu 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	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; 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 príznakov SM a PML. Zdroj: (Vermersch 2011, Berger 2013, Kappos 2011, Clifford et al. 2010).

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 PML (alebo inú oportúnnu infekciu) nie je možné vylúčiť.

Príznaky GCN spôsobenej JC vírusom sú podobné príznakom PML (napr. cerebelárny syndróm). Pri GCN spôsobenej JC vírusom je v priebehu niekoľkých mesiacov na opakovanej MR mozgu viditeľná zjavná ťažká progresívna cerebelárna atrofia a v cerebrospinálnom moku je detegovaná JCV-DNA (DNA JC vírusu). 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 sa pre získanie najlepších možných zobrazení pre klinické rozhodovanie odporúča úplný MR protokol (Tabuľka 1) [Wattjes 2021].

Používanie kontrastných látok na báze gadolína sa na skríning PML neodporúča. Použitie kontrastných látok na báze gadolína sa odporúča na ďalšie posúdenie lézií, ktoré sú pri štandardnom monitorovaní alebo skríningu MR suspektné na PML, na monitorovanie PML a na zisťovanie a monitorovanie zápalového syndrómu imunitnej reštitúcie pri PML [Wattjes 2021].

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 v MR obraze oproti predchádzajúcemu zobrazeniu [Wattjes 2021]. Pre každé snímkovanie 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 nie je pozorovateľná 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. Škrvňatý alebo nodulárny vzhľad. Sýtenie sa nepodobá tvaru alebo veľkosti lézie. Zvýšené sýtenie pri IRIS.
DV	Akútne hyperintenzívne lézie. Chronické izointenzívne lézie.	Akútne hyperintenzívne lézie. 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 = zdanlivý difúzny koeficient (Apparent diffusion coefficient) ; DWI = DV = difúzne vážené zobrazenie; FLAIR = potlačenie signálu voľnej tekutiny; IRIS = imunoreštitučný zápalový syndróm; MR = zobrazovanie magnetickou rezonanciou; MS = SM = roztrúsená skleróza; PML = progresívna multifokálna leukoencefalopatia.

Zdroje: (Vermersch 2011, Kappos 2011, Wattjes and Barkhof 2014, Wattjes 2021, Yousry 2012)

K dispozícii je ďalšia podpora týkajúca sa analýzy MR na diagnostické účely PML, ktorú by mohla poskytnúť spoločnosť.

2.7.4. Laboratórne vyšetrenia

Detekcia JCV – DNA (DNA JC vírusu) v CSF metódou PCR 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 pretrvávajú 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. Citlivosť testu môže byť rozhodujúca

pre stanovenie diagnózy (Berger 2013). Na analýzu má byť použitá metodológia kvantitatívnej PCR 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, nakoľko PML bola potvrdená u pacientov s nízkym počtom kópií v cerebrospinálnom moku.

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]. Pri zvažovaní použitia PLEX na liečbu PML je potrebné dôkladné medicínske zhodnotenie. 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 rapídnejšie 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 klinickej praxi po registrácii lieku, spojené s používaním antivirotik a iných terapií, vrátane meflochínu, mirtazapínu a filgrastimu sú rôzne a nedostatočné na to, aby bolo možné odporučiť akýkoľvek liečebný prístup [Kappos 2019; Williamson a Berger 2017, Cortese 2019].

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 (Berger 2011). Predpokladá sa, že IRIS je výsledkom obnovenia imunitnej funkcie u pacientov s PML, čo môže spôsobiť závažné neurologické komplikácie a môže byť smrteľný. Je potrebné sledovať pacientov pre vývoj IRIS a adekvátne 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 zvýraznenými 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 zistilo, 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 viac lokalizovaným postihnutím mozgu v zobrazení na MR pri diagnostike [Dong-Si 2015]. Okrem toho bolo hlásené, že asymptomatickí pacienti pri diagnostikovaní PML vykazujú lepšie prežívanie a menšie funkčné postihnutie ako symptomatickí pacienti pri diagnostikovaní 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.

2.10 PML diagnostikovaná po ukončení liečby natalizumabom

PML bola hlásená po ukončení liečby natalizumabom. (Gheuens et al. 2012, Wattjes et al. 2014). 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 liečby modifikujúce ochorenie SM, ktoré sú spojené s rizikom PML.

3. ODBORNÉ PORADENSTVO

Vzhľadom na zvyšujúce sa riziko vzniku PML v závislosti od trvania liečby má špecializovaný 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 liečby a spolu so svojim partnerom/blízkymi 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 lieku TYRUKO, 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 liekom TYRUKO.

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 linatalizumabom 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 Kartu pre pacienta, ktorú je potrebné vyplniť a nosiť so sebou.

Partner/blízki 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, zmeny v reči alebo komunikačné ťažkosti) sa môžu vyskytnúť do

6 mesiacov od ukončenia liečby a pacienti a ich partner/blízki a opatrovatelia majú nahlásiť akékoľvek podozrivé zmeny v neurologickom stave počas tohto obdobia.

Na karte sa nachádza 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 balíka pre lekárov. Ďalšie karty sa dajú vyžiadať u miestneho zástupcu držiteľa, kontaktné údaje sa nachádzajú v balíku.

3.3 Formuláre k liečbe

Formuláre k liečbe (pozri Prílohu 4) sú súčasťou balíka pre lekárov. Dodatočné formuláre je možné vyžiadať 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, Schluep 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. The clinical features of PML. *Cleve Clin J Med*. 2011 Nov;78 Suppl 2:S8-12. doi: 10.3949/ccjm.78.s2.03.

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.

Calabrese LH, Molloy E, Berger J. Sorting out the risks in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Feb;11(2):119-23. doi: 10.1038/nrrheum.2014.167. Epub 2014 Oct 14. PMID: 25314016.

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.

Chalkias S, Dang X, Bord E, et al. JC virus reactivation during prolonged natalizumab monotherapy for multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2014;75:925-34.

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.

Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, Ha SK, Smith B, Monaco M, Ryschkewitsch C, Major EO, Ohayon J, Schindler MK, Beck E, Reoma LB, Jacobson S, Reich DS, Nath A. Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2019 Apr 25;380(17):1597-1605

Correia I, Jesus-Ribeiro J, Batista S, Martins AI, Nunes C, Macário MC, Cunha L, Sousa L. Anti-JCV antibody serostatus and longitudinal evaluation in a Portuguese Multiple Sclerosis population. *J Clin Neurosci*. 2017 Nov;45:257-260

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.

Dwyer CM, Jokubaitis VG, Stankovich J, Baker J, Haartsen J, Butzkueven H, Cartwright A, Shuey N, Fragoso YD, Rath L, Skibina O, Fryer K, Butler E, Coleman J, MacIntyre J, Macdonell R, van der Walt A. High rates of JCV seroconversion in a large international cohort of natalizumab-treated patients. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021 Apr 16;14:1756286421998915

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

Foley JF, Defer G, Ryerson LZ, et al. Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA): a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial. *Lancet Neurol.* 2022;21(7):608-619.

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.

Frohman EM, Monaco MC, Remington G, et al. JC virus in CD34+ and CD19+ cells in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab. *JAMA Neurol.* 2014;71(5):596–602.

Gheuens S, Smith DR, Wang X, Alsop DC, Lenkinski RE, Koráľnik IJ. Simultaneous PML-IRIS after discontinuation of natalizumab in a patient with MS. *Neurology.* 2012 May 1;78(18):1390-3. doi: 10.1212/WNL.0b013e318253d61e. Epub 2012 Apr 18. PMID: 22517104; PMCID: PMC334578

Hellwig K, Gold R. Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab. *J Neurol.* 2011 Nov;258(11):1920-8. doi: 10.1007/s00415-011-6116-8. Epub 2011 Jun 7

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 theECTRIMS 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.

Monaco MC, Atwood WJ, Gravell M, et al. JC virus infection of hematopoietic progenitor

cells, primary B lymphocytes, and tonsillar stromal cells: Implications for viral latency. *J Virol*. 1996;70(10):7004–12.

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.

Paz SPC, Branco L, Pereira MAC, Spessotto C, Fragoso YD. Systematic review of the published data on the worldwide prevalence of John Cunningham virus in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Epidemiol Health*. 2018 Jan 5;40:e2018001. doi: 10.4178/epih.e2018001

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.

Scarpazza C, Signori A, Cosottini M, Sormani MP, Gerevini S, Capra R. Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate. *Mult Scler*. 2020 Sep;26(10):1227-1236

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.

Tan CS, Korolnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2010 Apr;9(4):425-37

Vermersch P, Kappos L, Gold R, Foley JF, Olsson T, Cadavid D, Bozic C, Richman S. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. 2011 May 17;76(20):1697-704.

Vivekanandan G, Abubacker AP, Myneni R, Chawla HV, Iqbal A, Grewal A, Ndakotsu A, Khan S. Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis Patient Treated With Natalizumab: A Systematic Review. *Cureus*. 2021 Apr 30;13(4):e14764. doi: 10.7759/cureus.14764

Warnke C, Smolianov V, Dehmel T, et al. CD34+ progenitor cells mobilized by natalizumab are not a relevant reservoir for JC virus. *Mult Scler*. 2011;17(2):151–6.

Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(3):260-70. Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021;20(8):653-670.

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 theECTRIMS 2019; Stockholm, Sweden.

5. PRÍLOHY

PRÍLOHA 1: SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU (SPC)
Tyruko 300 mg koncentrát na infúzny roztok

PRÍLOHA 2: PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA (PIL)

Tyruko 300 mg koncentrát na infúzny roztok

PRÍLOHA 3: KARTA PRE PACIENTA

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