

Doplnkové informácie pre zdravotníckych pracovníkov

Tento materiál je určený pre zdravotníckych pracovníkov, 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 OCS, ktorý sa musí vyplniť s každým pacientom pred každým podaním lieku Tysabri s.c. mimo zdravotníckeho zariadenia. Je k dispozícii spolu s Kontrolným zoznamom pred podaním lieku OCS ako Príloha 5 k Informáciám pre lekárov a usmerneniam k liečbe liekom TYSABRI u pacientov s roztrúsenou sklerózou (PID) schválené Štátnym ústavom pre kontrolu liečiv.

Rizikové faktory pre vznik PML

Všetky údaje dostupné na charakterizáciu rizika PML pochádzajú z intravenózneho (i.v.) spôsobu podávania. Vzhľadom na podobné farmakodynamické (pharmacodynamic, PD) profily sa pre rôzne spôsoby podávania predpokladá rovnaké riziko PML a týkajúce sa rizikové faktory 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 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 (STRATIFY JCV™ DXSELECT™), pokiaľ sa jeho pozitívne výsledky posudzujú v kombinácii s ďalšími rizikovými faktormi popísanými nižšie.
- **Trvanie liečby.** Riziko PML sa zvyšuje v závislosti od trvania liečby liekom TYSABRI, najmä po 2 rokoch.
- **Predchádzajúca imunosupresívna (IS) liečba.** U pacientov, ktorým bola pred začatím liečby liekom TYSABRI podávaná imunosupresívna (IS) liečba, je tiež zvýšené riziko vzniku PML.

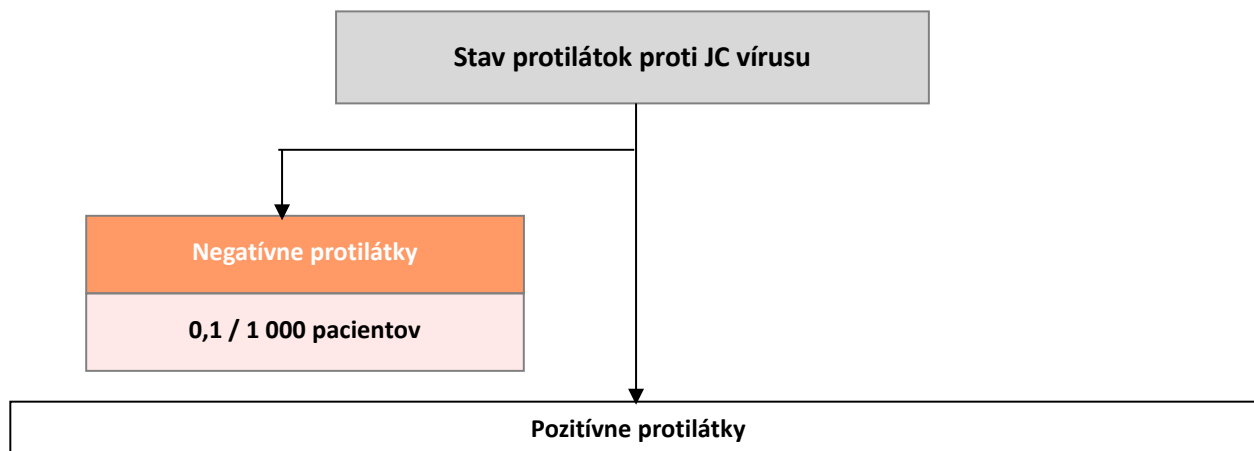
Pacienti, ktorí majú všetky 3 rizikové faktory pre vznik PML (t. j. sú pozitívni na protilátky proti JC vírusu, dostávali liek TYSABRI dlhšie ako 2 roky a pred začatím liečby liekom TYSABRI im bola podávaná IS liečba), majú vyššie riziko vzniku PML. U pacientov pozitívnych na protilátky proti JC vírusu 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 ak je to možné, stratifikuje toto riziko podľa hodnoty indexu.

- *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 u 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 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 JC vírusu 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, azatioprín, 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 JC vírusu 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 $\leq 0,9$	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.

Odporúčané monitorovanie pacientov

Za zabezpečenie toho, aby vhodné monitorovanie PML (vrátane rizikových faktorov a skríningu pomocou magnetickej rezonancie [MR]) mimo zdravotníckeho zariadenia pokračovalo, tak ako v zdravotníckom zariadení, je zodpovedný špecializovaný lekár.

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. **V prípade 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 začiatkové 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 OCS, zdravotnícki pracovníci, ktorí podávajú TYSABRI s.c. mimo zdravotníckeho zariadenia (napr. doma), musia v prípade podozrenia na PML oznámiť svoje obavy špecializovanému lekárovi, pričom je zodpovednosťou špecializovaného lekára 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 patológia nesúvisiaca so SM. Nepredpokladá sa, že pozastavenie liečby liekom TYSABRI na krátky čas (dni či týždne) zníži jeho terapeutickú účinnosť, čo vyplýva z farmakodynamiky 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 si vyžadujú rýchle a dôkladné vyhodnotenie, aby sa zistila súvisiaca patológia. U pacientov, ktorých aktivita ochorenia SM bola počas liečby liekom TYSABRI stabilná, takéto zmeny odôvodňujú klinické odozrenie na PML (alebo inú oportúnnu infekciu). Je dôležité si uvedomiť, 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 všetky príznaky, a že príznaky sprevádzajúce obe ochorenia sa vo veľkej miere môžu prekrývať. **Lekári a zdravotníci pracovníci 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 zohľadniť anamnézu 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	<ul style="list-style-type: none">• V priebehu hodín až dní• Normálne sa stabilizuje• Ustúpi spontánne aj 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; 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: [Kappos 2011]

Ak sa PML zvažuje v rámci diferenciálnej diagnostiky, je potrebné čo najskôr vykonať ďalšie vyšetrenia vrátane MR a lumbálnej punkcie s vyšetrením CSF. Podávanie lieku TYSABRI je potrebné prerušiť, kým PML (alebo iná oportúnna infekcia) 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 detegovaná JCV-DNA (DNA JC vírusu). 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 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 Kartú 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 lieku 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 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](#) PID) sú súčasťou balíčka pre lekárov. Ďalšie karty sa dajú vyžiadať u miestneho zástupcu držiteľa, kontaktné údaje sa nachádzajú v balíku. Ako je uvedené v Kontrolnom zozname pred podaním lieku OCS („Hlásenie vedľajších účinkov“), zdravotnícky pracovník podávajúci liek musí zabezpečiť, aby mal pacient svoju Kartú pre pacienta.

Kontrolný zoznam pred podaním lieku mimo zdravotníckeho zariadenia (OCS)

Kontrolný zoznam pred podaním lieku mimo zdravotníckeho zariadenia (OCS) a priložená Rozhodovacia schéma (pozri [Prílohu 5](#) PID) sú určené pre zdravotníckych pracovníkov, ktorí

podávajú liek TYSABRI s.c. mimo zdravotníckeho zariadenia (napr. doma). Tieto edukačné materiály boli vytvorené ako pomôcka zdravotníckym pracovníkom na rozpoznanie pacientov s prejavmi a príznakmi PML pred každým podaním, a v prípade podozrenia na PML slúžia ako návod na odporúčanie pacienta k špecializovanému lekárovi.

Podávanie lieku TYSABRI s.c. mimo zdravotníckeho zariadenia **nenahrádza** potrebu pravidelného vyšetrenia pacienta špecializovaným lekárom a jeho klinického monitorovania. Špecializovaný lekár je zodpovedný, aby v pravidelných intervaloch posúdil, či je u pacienta vhodné podávať 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 s.c.

Odporúča sa, aby zdravotnícky pracovník, ktorý liek podáva, mal prístup k aktuálnemu zdravotnému záznamu pacienta, aby mohol pri každej návšteve pacienta mimo zdravotníckeho zariadenia a pred podaním lieku TYSABRI s.c. vyplniť Zhodnotenie liečby v Kontrolnom zozname pred podaním lieku OCS.

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

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

Dátum schválenia ŠÚKL: máj 2024

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.