

Edukační materiály

Natalizumabum

TYSABRI 300 mg koncentrát pro infuzní roztok

TYSABRI 150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

INFORMACE PRO LÉKAŘE* A POKYNY K LÉČBĚ PACIENTŮ S ROZTROUŠENOU SKLERÓZOU LÉČENÝCH PŘÍPRAVKEM TYSABRI (i.v. a s.c.)

Verze 19: 19. května 2021

* Léčbu přípravkem TYSABRI má zahajovat a sledovat specializovaný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě neurologických onemocnění.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky:

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv. Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>. Adresa pro zaslání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, e-mail: farmakovigilance@sukl.cz. Prosíme, do hlášení uvádějte přesný obchodní název a číslo šarže biologického léčiva.

OBSAH

1.	ÚVOD.....	6
2.	PROGRESIVNÍ MULTIFOKÁLNÍ LEUKOENCEFALOPATIE.....	7
2.1	Etiologie a epidemiologie.....	7
2.2	Patologie	7
2.3	PML u pacientů léčených přípravkem natalizumab.....	8
2.4	Rizikové faktory pro vznik PML.....	8
2.5	Prodloužení intervalu dávkování za účelem snížení rizika PML.....	10
2.6	Doporučené sledování pacientů	13
2.6.1	Testování na přítomnost protilátek proti viru JC.....	13
2.6.2	Doporučený monitoring pomocí MR pro včasné zjištění PML.....	13
2.7	Diagnostika PML	15
2.7.1	Důležitá upozornění	16
2.7.2	Klinické posouzení	16
2.7.3	Odlišení PML od relapsu RS pomocí MR	17
2.7.4	Laboratorní vyšetření.....	18
2.8	Léčba PML	19
2.8.1	Léčba imunorestitučního zánětlivého syndromu	20
2.9	Prognóza PML.....	20
2.10	PML diagnostikovaná po ukončení léčby natalizumabem.....	21
3.	ODBORNÉ PORADENSTVÍ.....	22
3.1	Informování pacientů o přínosech a rizicích.....	22
3.2	Karta pacienta	23
3.3	Formuláře o léčbě	23
4.	POUŽITÁ LITERATURA.....	24
5.	PŘÍLOHY	27
	PŘÍLOHA 1. SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU (SPC)	27
	PŘÍLOHA 2. PŘÍBALOVÁ INFORMACE (PIL)	27
	PŘÍLOHA 3. KARTA PACIENTA.....	27
	PŘÍLOHA 4. FORMULÁŘ O ZAHÁJENÍ LÉČBY, FORMULÁŘ O POKRAČOVÁNÍ V LÉČBĚ, FORMULÁŘ O UKONČENÍ LÉČBY.....	27

SEZNAM TABULEK

Tabulka 1: Protokoly MR.....	15
Tabulka 2: Klinické příznaky RS a PML	17
Tabulka 3: Parametry vizualizované na MR	18

SEZNAM OBRÁZKŮ

Obrázek 1: Algoritmus odhadů rizika PML	9
Obrázek 2: Kumulativní riziko PML v čase u pacientů s pozitivním nálezem protilátek proti viru JC stratifikované dle použití IS v minulosti	10
Obrázek 3: Odhad podle Kaplan-Meiera znázorňující odhad kumulativního rizika PML pro primární (A) a sekundární (B) analýzu EID.....	12
Obrázek 4: Doporučené sledování pacientů.....	14

1. ÚVOD

Tyto pokyny byly vypracovány pro lékaře, kteří zahajují léčbu přípravkem TYSABRI® (natalizumab) a dohlížejí na její průběh v souladu s podmínkami rozhodnutí o registraci léčiva, s cílem zajistit jeho bezpečné a účinné používání. Informace obsažené v těchto pokynech je potřeba používat společně se Souhrnem údajů o přípravku (Příloha 1). Dokument je doplněn o Formulář o zahájení léčby, Formulář o pokračování v léčbě a Formulář o ukončení léčby přípravkem TYSABRI (Příloha 4). Tyto pokyny zahrnují další opatření ke snížení rizik. Základní pokyny naleznete v SPC.

Balíček pro lékaře obsahuje rovněž příbalovou informaci (PIL) a Kartu pacienta (Příloha 2 a Příloha 3).

Doporučujeme, aby lékaři, kteří léčbu natalizumabem zahajují a dohlížejí na její průběh, obeznámili s důležitými částmi tohoto dokumentu radiology, kteří jsou zahrnuti do diferenciální diagnostiky progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML).

Tyto pokyny se primárně zaměřují na PML, která je v současné době nejzávažnějším nežádoucím účinkem postihujícím pacienty léčené natalizumabem.

Aktuálně platný SPC lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese: <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>.

2. PROGRESIVNÍ MULTIFOKÁLNÍ LEUKOENCEFALOPATIE

Lékaři předepisující tento léčivý přípravek mají vzít na vědomí, že se během léčby natalizumabem mohou vyskytnout oportunní infekce včetně PML. Oportunní infekce je definována jako infekce vyvolaná organismem, který obvykle onemocnění nezpůsobuje, nebo vyvolává onemocnění, která jsou pouze lehká a sama odezní, jako je kandidóza jícnu, mykobakteriální infekce a diseminované virové infekce.

Případy PML byly u pacientů hlášeny v průběhu léčby natalizumabem a až 6 měsíců po podání poslední dávky natalizumabu. Pacienti a osoby pečující o tyto pacienty musí být informováni o příznacích, které mohou naznačovat časnou fázi PML, a zůstat nadále ostražití po celou dobu léčby a až 6 měsíců po jejím ukončení (viz část 3.2, Příloha 3 a Příloha 4).

Při podezření na oportunní infekci se podávání natalizumabu musí pozastavit do doby, dokud na základě dalších vyšetření nebude možné takovou infekci vyloučit.

2.1 Etiologie a epidemiologie

PML je subakutně se rozvíjející infekční onemocnění CNS, které je způsobeno virem Johna Cunninghama (JCV). Byly hlášeny případy jejího vzniku jako následku imunosupresivní (IS) léčby pacientů s autoimunitními poruchami a u příjemců parenchymových orgánových transplantátů.

PML postihuje subkortikální bílou hmotu a je způsobena reaktivací viru JC, lidského polyomaviru [Wollebo 2015]. Předpokládá se, že k prvotní infekci virem JC dochází v dětství a poté virus perzistuje zejména v ledvinách. Primární infekce nezpůsobuje žádné onemocnění. Má se však za to, že mutace v nekódující oblasti a následně v oblasti kódující proteiny kapsidy deoxyribonukleové kyseliny (DNA) viru vedou ke vzniku patogenní formy, která má schopnost proniknout do mozku a infikovat CNS. U pacientů se sníženou funkcí imunitního systému může dojít k reaktivaci tohoto neurotropního viru a následnému rozvoji PML.

Ze séroprevalenční studie využívající testu na přítomnost protilátek proti viru JC (STRATIFY JCV) v séru u více než 6 000 pacientů s RS vyplynulo, že prevalence protilátek proti viru JC je přibližně u 55 %. Prevalence protilátek proti viru JC byla v Evropské unii hlášena v rozmezí 48,8 % až 69,5 % na základě průřezové studie pacientů s RS bez ohledu na způsob jejich léčby [Bozic 2014]. V populaci pacientů s RS se prevalence přítomnosti protilátek proti viru JC zvyšovala v závislosti na věku, přičemž byla nižší u žen než u mužů ve všech testovaných skupinách. Tyto závěry jsou shodné s údaji uváděnými v literatuře pro zdravou dospělou populaci, u které se při testování používala podobná metodologie [Bozic 2014]. Obecně prevalence protilátek proti viru JC nebyla ovlivněna známými rizikovými faktory, jako je předchozí používání IS, předchozí expozice natalizumabu nebo délka expozice natalizumabu.

2.2 Patologie

Replikace JC viru v mozku způsobuje lytickou infekci oligodendrocytů, což vede k rozsáhlému poškození myelinu. V subkortikální bílé hmotě vznikají mikroskopické léze, které se zvětšují a mohou splývat, čímž vytvářejí charakteristický obraz při vyšetření pomocí zobrazení magnetickou rezonancí (MR).

Kromě oligodendrocytů může JC virus infikovat rovněž granulární buňky v mozečku, což vede k neuronopatii granulárních buněk (GCN, granule cell neuronopathy) způsobené JC virem (JCV GCN). JCV GCN je spojována s mutacemi na C-konci JCV VP1 genu, který kóduje hlavní kapsidový protein. JCV GCN se může objevit izolovaně nebo v kombinaci s PML. JCV GCN byla velmi vzácně zaznamenána u pacientů léčených natalizumabem [Agnihotri 2014; Schippling 2013].

2.3 PML u pacientů léčených natalizumabem

Během rozšířených klinických studií před uvedením léčivého přípravku na trh byly hlášeny 2 případy PML u pacientů s RS a úplné hodnocení bezpečnosti léku odhalilo 1 další případ u pacienta s Crohnovou chorobou zařazeného do klinické studie [Yousry 2006]. Pacienti, u kterých byla po uvedení přípravku na trh potvrzena PML, jsou sledováni po dobu 24 měsíců od stanovení diagnózy. Z 839 pacientů léčených natalizumabem s potvrzenou PML do 7. srpna 2020 byla míra přežití 76 % (634 pacientů je naživu) a úmrtnost byla 24 % (205 pacientů zemřelo).

2.4 Rizikové faktory pro vznik PML

Veškerá dostupná data umožňující vymezení rizika PML pocházejí od pacientů s intravenózním způsobem podání. S ohledem na podobné farmakodynamické (PD) profily se předpokládá u různých způsobů podání stejná míra rizika PML a stejné rizikové faktory. S rozvojem PML v průběhu léčby natalizumabem jsou spojovány následující rizikové faktory:

- **Přítomnost protilátek proti viru JC v krvi či séru.** Pacienti s pozitivními protilátkami proti viru JC jsou vystaveni vyššímu riziku vzniku PML ve srovnání s pacienty s negativním nálezem protilátek proti viru JC. PML se však vyskytuje jen u menšího počtu pacientů pozitivních na protilátky proti viru JC, protože infekce JC virem je jen jedním z několika faktorů vyvolávajících PML. Pro stratifikaci rizika vzniku PML má test na přítomnost protilátek proti viru JC velký význam, pokud se pozitivní výsledek testu použije v kombinaci s dalšími identifikovanými rizikovými faktory popsány níže.
- **Trvání léčby.** Riziko PML se zvyšuje s délkou trvání léčby natalizumabem, zvláště trvá-li déle než 2 roky.
- **Předchozí imunosupresivní terapie.** Pacienti, kteří mají před zahájením léčby natalizumabem v anamnéze terapii IS, jsou rovněž vystaveni zvýšenému riziku vzniku PML.

U pacientů, kteří mají všechny 3 rizikové faktory pro vznik PML (tj. jsou pozitivní na protilátky proti viru JC, byli léčeni natalizumabem déle než 2 roky a v minulosti byli léčeni IS), je riziko vzniku PML vyšší. U pacientů léčených natalizumabem, kteří byli pozitivně testováni na protilátky proti viru JC a kteří v minulosti nebyli léčeni IS, souvisí úroveň protilátkové odpovědi (index) proti viru JC s úrovní rizika vzniku PML (tzn. riziko je vyšší u pacientů s vysokým indexem protilátek ve srovnání s pacienty s nízkým indexem). Ze současných dostupných poznatků vyplývá, že riziko vzniku PML u pacientů léčených natalizumabem po dobu delší než 2 roky při hodnotě indexu menší nebo rovné 0,9 ($\leq 0,9$) je nízké a značně se zvyšuje při hodnotách indexu vyšších než 1,5 [Ho 2017].

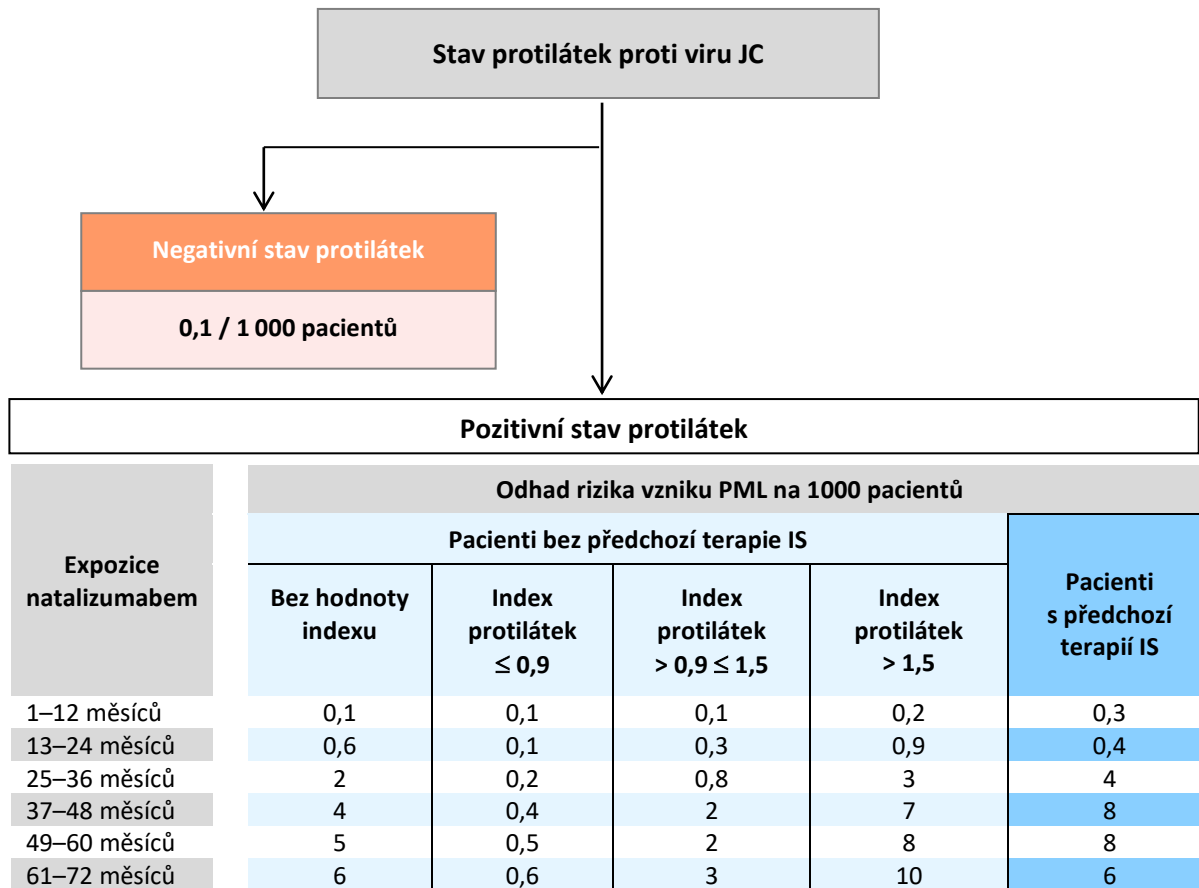
Bez ohledu na to, zda jsou či nejsou přítomné rizikové faktory pro vznik PML, je nutné u všech pacientů léčených natalizumabem zachovat zvýšený lékařský dohled během léčby a ještě 6 měsíců po jejím ukončení.

Algoritmus odhadu rizika PML (Obrázek 1) shrnuje riziko PML na základě stavu protilátek proti viru JC, předchozího užívání IS a délky trvání léčby natalizumabem (po jednotlivých letech léčby) a stratifikuje riziko dle hodnoty indexu.

- *U pacientů s negativním nálezem protilátek proti viru JC:* odhad rizika PML vychází z dat získaných od přibližně 125 000 pacientů léčených natalizumabem, kde odhadovaná incidence PML je 0,1/1000. Pacienti s negativním nálezem protilátek proti viru JC mohou být přesto vystaveni riziku vzniku PML v důsledku např. nové infekce JC virem, fluktuace hladin protilátek či falešně negativního výsledku testu.

- *U pacientů s pozitivním nálezem protilátek proti viru JC:* odhady rizika byly odvozeny pomocí statistické metody Life-Table na základě společné kohorty 21 696 pacientů, kteří byli zařazeni do klinických hodnocení STRATIFY-2, TOP, TYGRIS a STRATA. Odhad rizika na základě metody Life-Table je progresivní v ročních intervalech (např. odhad rizika odpovídající období 25 až 36 měsíců podávání natalizumabu představuje riziko PML odhadované na následující rok pro pacienty léčené natalizumabem po uplynutí doby léčby 24 měsíců). Individuální délka léčby každého pacienta zohledňuje vyřazené pacienty (např. z důvodu ukončení léčby). Vyšší index protilátek proti viru JC souvisí se zvýšeným rizikem PML.
- *U pacientů s pozitivním nálezem protilátek proti viru JC, kteří v minulosti užívali imunosupresiva:* u těchto pacientů existuje zvýšené riziko vzniku PML, jelikož užívání imunosupresiv v minulosti se považuje za nezávislý rizikový faktor pro vznik PML. Odhady rizika vzniku PML u této skupiny pacientů vychází z údajů klinických studií natalizumabu, kde použití imunosupresiv v minulosti zahrnovalo následujících 5 imunosupresivních terapií: mitoxantron, methotrexát, azathioprin, cyklofosfamid a mykofenolát mofetil. Přesný mechanismus, na základě kterého předchozí užívání těchto 5 imunosupresivních terapií vede ke zvýšenému riziku vzniku PML v průběhu léčby natalizumabem, není znám. U pacientů, kteří v minulosti užívali imunosupresiva, současné údaje neprokazují souvislost mezi vyšší hodnotou indexu a rizikem PML. Biologické vysvětlení tohoto jevu není známo. Další stratifikace rizika PML pomocí intervalu indexu protilátek proti viru JC u pacientů, kteří dříve neužívali žádnou imunosupresivní terapii, byla stanovena na základě kombinace celkového ročního rizika a distribuce indexu protilátek.

Obrázek 1: Algoritmus odhadů rizika PML

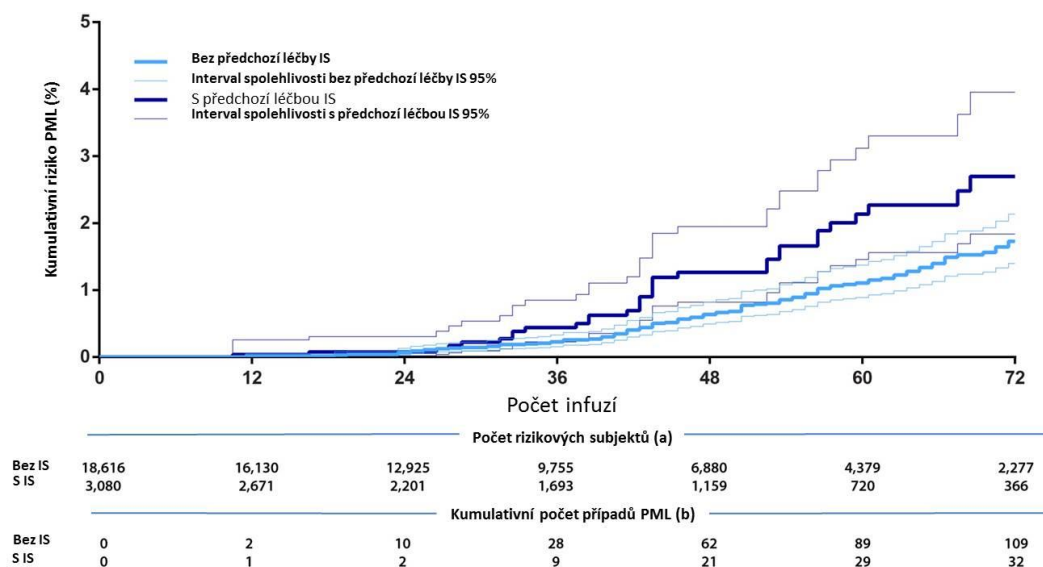


IS = imunosupresiva; JCV = virus Johna Cunninghama; PML = progresivní multifokální leukoencefalopatie.

Expozice je znázorněna pouze do doby 72 měsíců, jelikož údaje odpovídající době léčby trvající déle než 6 let jsou nedostatečné.

Pro některé lékaře může být rovněž užitečná Kaplan-Meierova (KM) křivka, která zobrazuje kumulativní riziko PML v čase pomocí analýzy čas/událost (time-to-event) (Obrázek 2). Na KM křivce představují odhady rizika PML pro daný časový bod celkové kumulativní riziko do tohoto časového bodu (například v časovém bodě 48 měsíců představuje odhad rizika na KM křivce celkové riziko do 48 měsíců, nikoliv riziko od 24 měsíců do 48 měsíců). Podobně jako u Obrázku 1, údaje pro tyto analýzy byly rovněž získány ze společné kohorty 21 696 pacientů, kteří byli zařazeni do klinických studií STRATIFY-2, TOP, TYGRIS a STRATA, a rovněž zohledňují individuální délku léčby všech pacientů včetně těch, kteří byli vyřazeni (např. z důvodu ukončení léčby).

Obrázek 2: Kumulativní riziko PML v čase u pacientů s pozitivním nálezem protilátek proti viru JC stratifikované dle použití IS v minulosti



IS = imunosupresiva; JCV = virus Johna Cunninghama; PML = progresivní multifokální leukoencefalopatie.

Poznámka: Počet případů PML po 72 infuzích: bez předchozí terapie IS = 11, s předchozí terapií IS = 4.

U pacientů, u kterých nejsou k dispozici údaje o stavu protilátek proti viru JC a/nebo o skutečnosti, zda podstoupili či nepodstoupili předchozí terapii IS, byla pro přidělení určitého statusu použita metoda vícečetné imputace. (a) Průměrný počet subjektů zahrnutých do studie, u kterých ke konci specifikovaného časového období nebyla při vícečetné imputaci zaznamenána příhoda. (b) Kumulativní počet případů PML ke konci specifikovaného časového období.

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

2.5 Prodloužení intervalu dávkování za účelem snížení rizika PML

Je třeba poznamenat, že v souladu s SPC v části 4.2 (Dávkování a způsob podání) je za standardní interval dávkování (SID) pro natalizumab považováno podání dávky 300 mg jednou za 4 týdny (Q4W) bez ohledu na cestu podání (intravenózní infuze, subkutánní injekce).

Analýza provedená u pacientů léčených natalizumabem v USA, u kterých byly zjištěny protilátky proti viru JC (TOUCH registry), svědčí o tom, že u pacientů s pozitivním nálezem protilátek proti viru JC, kteří byli léčeni natalizumabem dle průměrného intervalu dávkování přibližně 6 týdnů (Q6W), tj. s takzvaným prodlouženým intervalem dávkování (EID), dochází k významnému snížení rizika výskytu PML ve srovnání se schváleným režimem dávkování, který odpovídá intervalu jednou za 4 týdny (viz bod 5.1 SPC [Farmakodynamické vlastnosti]). V souladu s bodem 4.4 SPC (Zvláštní

upozornění a opatření pro použití) je v případě prodloužení intervalu dávkování natalizumabu nutná opatrnost, jelikož prospektivní, randomizovaná, kontrolovaná klinická hodnocení, která hodnotí účinnost dávkování jednou za 6 týdnů (Q6W), nebyla dosud dokončena. Poměr přínosů a rizik pro jakýkoli jiný interval dávkování než jednou za 4 týdny (Q4W) nebyl stanoven. Účinnost, snášenlivost a bezpečnost prodloužení intervalu dávkování na jednou za 6 týdnů u pacientů, kteří jsou stabilní při dávkování jednou za 4 týdny po dobu ≥ 1 roku, je v současnosti hodnocena v prospektivním, randomizovaném, kontrolovaném klinickém hodnocení (NOVA Study 101MS329, <https://clinicaltrials.gov>, NCT03689972).

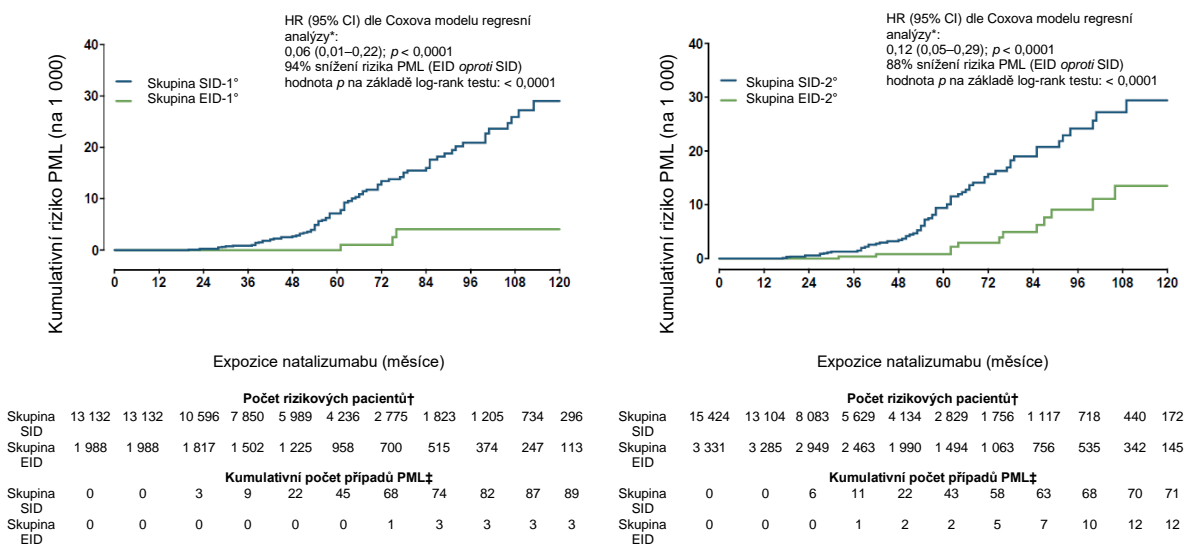
Všechny aktuálně dostupné informace o účinnosti a bezpečnosti EID pocházejí z vyhodnocení i.v. (intravenózního) způsobu podání. Nejsou k dispozici žádné údaje o bezpečnosti a účinnosti EID při s.c. (subkutánním) způsobu podání, proto nebyly stanoveny ani přínosy a rizika EID při s.c. způsobu podání.

Souhrnné výsledky na základě údajů z reálné klinické praxe týkající se prodlouženého intervalu dávkování

V roce 2017 byla ve Spojených státech amerických provedena předem specifikovaná retrospektivní analýza pacientů s pozitivním nálezem protilátek proti viru JC, kterým byl podáván natalizumab, za účelem porovnání rizika PML mezi pacienty, kteří podstupovali léčbu dle standardního způsobu dávkování (SID), a pacienty léčenými dle prodlouženého intervalu dávkování (EID). Byly provedeny tři různé analýzy porovnávající EID se standardním intervalem dávkování. Každá analýza posuzovala jinou situaci z reálné klinické praxe, ve které byl interval mezi dávkami prodloužen. Analýzy pracovaly s různými kritérii (definicemi) pro zařazení pacientů léčených dle EID na základě počtu dávek, které jim byly podány v konkrétních časových obdobích, s cílem ověřit různé hypotézy o potenciálním účinku EID na riziko vzniku PML [Ryerson 2019]. Případy PML u pacientů s EID byly pozorovány pouze pro primární a sekundární definice.

Primární definice identifikovala prodloužený interval dávkování EID na základě posledních 18 měsíců expozice natalizumabu. Analýzy ukázaly, že většina pacientů s EID byla během prvních 18 měsíců expozice natalizumabu léčena dle standardního způsobu dávkování. V posledních 18 měsících léčby natalizumabem byla střední hodnota (medián) počtu dávek, které byly pacientům s EID podány, 13 nebo přibližně jedna dávka každých 42 dnů (6 týdnů). Sekundární definice identifikovala období EID trvající ≥ 6 měsíců probíhající kdykoli v průběhu léčby, přičemž většina zahrnutých pacientů byla převedena na léčbu s EID po > 1 roce trvání léčby dle standardního způsobu dávkování (střední hodnota (medián) byla 25 infuzí). Odhady podle KM představující odhad doby do výskytu PML a pravděpodobnosti rozvoje PML pro EID oproti léčbě dle SID jsou uvedeny na Obrázku 3. Závěrem analýz bylo, že léčba s EID po období léčby dle SID je u pacientů s pozitivním nálezem protilátek proti viru JC spojena s nižším rizikem PML než léčba dle SID. Údaje týkající se účinnosti nebyly v tomto souboru dat k dispozici, což brání vyřčení jakýchkoli závěrů ohledně poměru přínosů a rizik pro EID. Ačkoli podle této analýzy může být riziko PML u pacientů léčených s EID nižší, pacienti léčení s EID mají být s ohledem na možnost výskytu PML sledováni podle stejných pokynů, jaké jsou poskytovány v případě pacientů léčených podle SID.

Obrázek 3: Odhad podle Kaplan-Meiera znázorňující odhad kumulativního rizika PML pro primární (A) a sekundární (B) analýzu EID



CI = interval spolehlivosti; EID = prodloužený interval dávkování; HR = hazard ratio (poměr rizik); PML = progresivní multifokální leukoencefalopatie; SID = standardní interval dávkování.

* Coxův model EID oproti SID zahrnuje věk, pohlaví, předchozí použití imunosupresivní terapie, skupinu EID/SID a kalendářní rok odpovídající zahájení léčby natalizumabem jako kovariáty.

† Počet subjektů, které se nadále účastnily studie a u kterých ke konci specifikovaného časového období nebyla zaznamenána PML.

‡ Kumulativní počet případů PML ke konci specifikovaného časového období.

Výsledky na základě modelových dat týkajících se účinnosti

Farmakokinetické (PK) modely, farmakodynamické (PD) modely a modely účinnosti vytvořené na základě údajů z klinických hodnocení provedených společností Biogen naznačují, že účinnost podávání dávky jednou za 6 týdnů je srovnatelná s dávkováním dle SID, pokud jsou pacienti převedeni na EID po ≥ 1 roce léčby dle SID [Chang 2020]. Podobně i publikace uvádějí, že léčba s delšími intervaly dávkování v klinické praxi měla podobnou účinnost u pacientů, kterým byla původně podávána dávka jednou za 4 týdny (Q4W) a následně byli převedeni na delší intervaly dávkování [Bomprezzi a Pawate 2014; Yamout 2018; Zhovtis Ryerson 2019]. Pro účely zkoumání rizika návratu aktivity onemocnění RS u pacientů s různou tělesnou hmotností (40–59 kg, 60–79 kg, 80–99 kg, 100–120 kg) a různými dávkovacími intervaly (Q5W, Q6W, Q7W a Q8W) byly vyvinuty modely PK/PD/účinnosti využívající údaje ($n = 175$) ze studie RESTORE [Fox 2014], které zahrnovaly pouze pacienty, kteří byli ≥ 1 rok léčeni dle SID a v předcházejícím roce u nich nedošlo k relapsu. Tyto modely naznačují, že riziko návratu aktivity onemocnění RS u pacientů, kteří jsou převedeni na delší intervaly dávkování, se zvyšuje s délkou intervalu dávkování (zejména ≥ 7 týdnů) a rostoucí tělesnou hmotností (zejména ≥ 80 kg) [Chang 2020]. Pro ověření těchto modelů nebyly dokončeny žádné prospektivní studie. Doporučuje se, aby lékaři sledovali všechny pacienty, u kterých dochází k převedení na delší interval dávkování a zejména pacienty s vyšší tělesnou hmotností (≥ 80 kg), zda nejeví jakékoli známky návratu aktivity onemocnění RS. Předchozí modely expozice a odpovědi [Muralidharan 2017] naznačují nižší účinnost v případě, že by pacienti zahájili léčbu natalizumabem v jiném dávkování než 300mg Q4W, avšak tyto modely nezahrnují výsledky spojené s počátečním dávkováním natalizumabu v intervalu Q4W a následným přechodem na delší intervaly dávkování.

2.6 Doporučené sledování pacientů

2.6.1 Testování na přítomnost protilátek proti viru JC

Testování séra na přítomnost protilátek proti viru JC poskytuje podpůrné informace pro stratifikaci rizika léčby natalizumabem. Před zahájením léčby natalizumabem se doporučuje vyšetření protilátek proti viru JC v séru. Pacienti s negativním nálezem protilátek proti viru JC mohou být přesto vystaveni riziku vzniku PML například z důvodu nové infekce JCV, fluktuace hladin protilátek či falešně negativního výsledku testu. U pacientů s negativním nálezem protilátek proti viru JC se doporučuje opakované vyšetření každých 6 měsíců. U pacientů s nízkou hodnotou indexu, kteří v minulosti nebyli léčeni IS, se doporučuje opakované vyšetření po dosažení 2 let léčby, aby se získaly informace k odpovídajícímu sledování pacienta pomocí MR.

V klinické studii STRATIFY-1 došlo přibližně u 11 % pacientů za rok ke změně serostatu z negativního na protilátky proti viru JC na pozitivní. Z reálných dat Unilabs vyplývá, že v testech druhé generace bylo zaznamenáno přibližně 12–16 % změn serostatu z negativního na protilátky na pozitivní v průběhu období o střední (mediánové) délce 12 měsíců. V klinické studii STRATIFY-2 došlo ke změně serostatu z negativního na protilátky na pozitivní přibližně u 6 % pacientů za rok.

Pacienti, u nichž se v kterémkoli časovém bodě prokáže, že jsou pozitivní na přítomnost protilátek proti viru JC, mají být považováni za pacienty se zvýšeným rizikem vzniku PML, a to bez ohledu na kterýkoli předchozí či následný výsledek testu protilátek.

Testování se má provádět pouze pomocí vhodného a validovaného testu, např. STRATIFY JCV® DxSelect™ [Lee 2013]. Test na přítomnost protilátek proti viru JC se nemůže používat ke stanovení diagnózy PML. Použití plazmaferézy / výměny plazmy (PLEX) nebo intravenózně podávaného imunoglobulinu (IVIg) může ovlivnit interpretaci výsledků testování přítomnosti protilátek proti viru JC v séru. Testování protilátek proti viru JC se u pacientů nemá provádět do 2 týdnů po výměně plazmy (PLEX), protože při tomto zákroku dochází k eliminaci protilátek ze séra, ani do 6 měsíců po léčbě IVIg (tj. 6 měsíců = 5× poločas imunoglobulinů).

2.6.2 Doporučený monitoring pomocí MR pro včasné zjištění PML

V klinické praxi se prokázalo, že MR je užitečným nástrojem pro monitorování pacientů s RS. MR může pomoci odlišit léze PML od lézí souvisejících s RS u pacientů, u nichž se během léčby rozvinou nové neurologické příznaky nebo známky. Časté sledování pomocí MR u pacientů s vysokým rizikem PML může vést ke včasné diagnostice PML a lepším klinickým výsledkům [Prosperini 2016; Scarpazza 2019; Wattjes 2015].

Souhrn doporučení je uveden níže:

1. Před zahájením léčby natalizumabem má být k dispozici jako reference aktuální (obvykle ne starší než 3 měsíce) kompletní vyšetření pomocí MR (Tabulka 1). Vyšetření pomocí MR je třeba opakovat nejméně jednou ročně. Lékaři mají každoročně vyhodnotit kompletní nález MR u všech pacientů léčených natalizumabem z hlediska jakýchkoli známek PML.
2. U pacientů se zvýšeným rizikem PML je třeba zvážit častější provedení vyšetření pomocí MR (např. každých 3 až 6 měsíců) za použití zkráceného protokolu (Tabulka 1). To zahrnuje následující pacienty:
 - pacienti, kteří mají všechny 3 rizikové faktory vzniku PML (tj. mají pozitivní nález protilátek proti viru JC a byli léčeni natalizumabem déle než 2 roky a v minulosti byli léčeni IS),
nebo

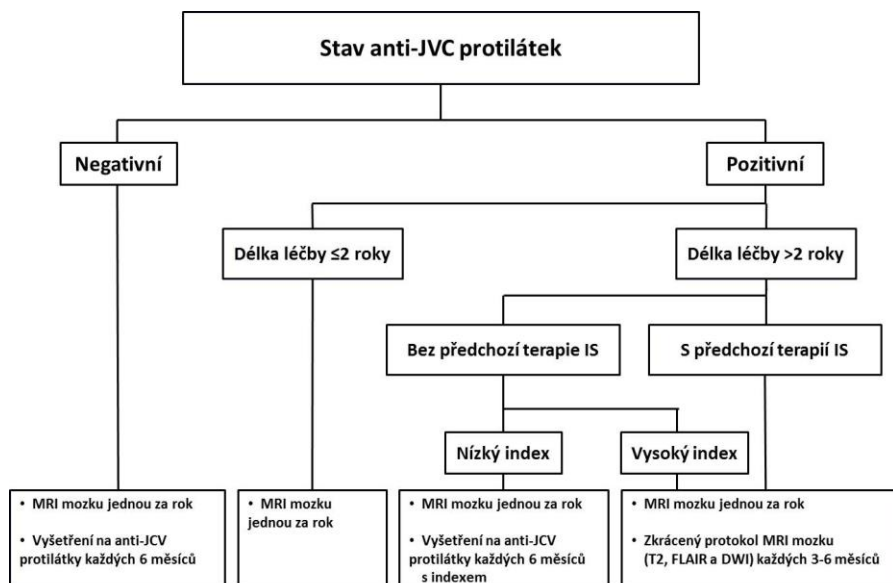
- pacienti, kteří nebyli v minulosti léčeni IS, ale mají vysoký index protilátek proti viru JC a jsou léčeni natalizumabem déle než 2 roky.

3. Vyšetření MR má být provedeno při prvních známkách jakýchkoli příznaků naznačujících možnou přítomnost PML.

Ze současných poznatků vyplývá, že riziko vzniku PML u pacientů léčených natalizumabem po dobu delší než 2 roky při hodnotě indexu menší nebo rovné 0,9 ($\leq 0,9$) je nízké a značně se zvyšuje při hodnotách indexu vyšších než 1,5. Tyto údaje je třeba brát v úvahu při rozhodování o monitorování pomocí MR, přičemž u pacientů s hodnotami indexu 0,9–1,5 se lékařům doporučuje individuální posouzení.

Souhrn doporučeného sledování pacientů je uveden na Obrázku 4.

Obrázek 4: Doporučené sledování pacientů



DWI = difúzně vážené zobrazení; FLAIR = z angl. fluid-attenuated inversion recovery; JCV = virus Johna Cunninghama; MR = zobrazení magnetickou rezonancí.

Tabulka 1: Protokoly MR

Síla pole skeneru > 1,5 T, tloušťka řezu ≤ 5 mm bez mezer a s pokrytím celého mozku. Axiální zobrazení ze subkalózní linie.

Úplný protokol MR ¹	Zkrácený protokol MR ²
<ul style="list-style-type: none"> • Sagitální a axiální 2D FLAIR nebo 3D FLAIR • Axiální FSE protonová hustota/T2 • Axiální DWI s ADC • Axiální SE T1-vážené obrazy před a po aplikaci kontrastní látky nebo 3D T1-vážené obrazy před a po aplikaci kontrastní látky • Injekce gadolinia (Gd) 0,1 mmol/kg během 30 sekund • 5minutová prodleva po aplikaci injekce kontrastní látky 	<ul style="list-style-type: none"> • Sagitální a axiální 2D FLAIR nebo sagitální 3D FLAIR v axiální a koronální rovině • Axiální FSE protonová hustota/T2 • Axiální DWI s ADC

¹ Vstupní a rutinní každoroční screening všech pacientů.

² Sledování bezpečnosti u vysoce rizikových pacientů.

2D = 2rozměrný; 3D = 3rozměrný; ADC = zdánlivý koeficient difuze; DWI = difúzně vážený obraz; FLAIR = z angl. fluid-attenuated inversion recovery; FSE = rychlé spin echo; Gd = gadolinium; MR = zobrazení magnetickou rezonancí; SE = spin echo.

Pokud jsou při vyšetření MR zjištěny léze naznačující PML, je třeba úplný protokol MR rozšířit tak, aby zahrnoval T1-vážené obrazy po aplikaci kontrastní látky, aby mohly být detekovány zánětlivé příznaky a možný současný výskyt PML a PML-imunorestitučního zánětlivého syndromu (IRIS) (zejména během následného kontrolního období). Rovněž se doporučuje, aby ošetřující lékař v žádosti o kontrolní vyšetření MR informoval radiologa, že v diferenciální diagnóze zvažuje PML nebo jiné oportunní infekce.

2.7 Diagnostika PML

Prohlášení o shodě týkající se diagnostických kritérií PML publikovaných Americkou neurologickou akademií vyžaduje klinické, radiografické a virologické nálezy nebo typické histopatologické nálezy a přítomnost JCV [Berger 2013]. Tato kritéria odstraňují potřebu biopsie mozku, ale vyžadují kompatibilní klinické a MR nálezy plus detekci JCV DNA v mozkomíšním moku (CSF) pomocí polymerázové řetězové reakce (PCR) pro definitivní diagnostiku PML. Na základě alternativního klasifikačního systému se však lékařům doporučuje, aby u pacientů s RS léčených natalizumabem byla diagnóza PML považována za potvrzenou při absenci klinických příznaků [Dong-Si 2014] (viz část 2.7.4).

V roce 2009 byla v České republice zahájena neinterventní observační studie TOP (Tysabri Observational Program), jejímž cílem je hodnocení dlouhodobé bezpečnosti přípravku TYSABRI a dopadu léčby na aktivitu a progresi onemocnění. Tato studie sloužila také jako národní registr pacientů léčených přípravkem TYSABRI. Ukončení zařazování pacientů do studie TOP bylo naplánováno na konec roku 2018. Pro další plnění podmínek uložených v rámci registrace léčivého přípravku TYSABRI ohledně sledování a po dohodě se Státním ústavem pro kontrolu léčiv (SÚKL) držitel rozhodnutí o registraci od 1. ledna 2019 sbírá informace o závažných nežádoucích účincích natalizumabu pacientů, kteří započali léčbu po 1. lednu 2019, prostřednictvím národního registru ReMuS. Národní registr pacientů TOP bude dále pokračovat ve sledování pacientů, kteří započali léčbu natalizumabem do 31. prosince 2018. Tito pacienti budou sledováni po dobu nejméně následujících 10

let. Informace z obou registrů budou jedenkrát ročně předávány SÚKL a budou obsaženy také v periodicky aktualizovaných zprávách o bezpečnosti přípravku všem kompetentním orgánům, včetně Evropské lékové agentury. SÚKL bude informován o všech případech PML. Proto je velmi důležité začlenit a vést dokumentaci všech pacientů léčených přípravkem TYSABRI zařazených do registru ReMuS. Získaná bezpečnostní data jsou nezbytná pro lékaře i pacienty a pro všeobecnou informovanost o bezpečnosti léčby. V každém z 15 RS center v České republice je hlavní zkoušející registru ReMuS. Hlavní zkoušející podá informace o tom, jak zařadit pacienta do registru ReMuS.

2.7.1 Důležitá upozornění

Všichni pacienti léčení natalizumabem mají být pravidelně klinicky sledováni, aby byla možná časná detekce změn neurologického stavu. **Pokud se u pacientů léčených natalizumabem objeví jakékoli nové neurologické příznaky, vždy je třeba jako diagnózu zvážit PML.**

Pacienti a jejich partneři a pečovatelé musí být informováni o příznacích, které mohou naznačovat časnou fázi PML (viz část 3.2, Příloha 3 a Příloha 4), a musí být poučeni o nutnosti sledovat tyto příznaky během léčby natalizumabem, a ještě přibližně dalších 6 měsíců po podání poslední dávky natalizumabu (PML byla hlášena až do 6 měsíců po podání poslední dávky natalizumabu u pacientů, u nichž nálezy v době ukončení léčby PML nenaznačovaly).

Ve všech případech, kde je indikováno další vyšetření změny neurologického stavu nebo změny v nálezu MR mozku, musí být podávání natalizumabu přerušeno a nesmí být obnoveno, dokud nebude s jistotou vyloučena jiná patologie než RS. Nepředpokládá se, že přerušeni léčby natalizumabem na krátkou dobu (dny nebo týdny) sníží terapeutickou účinnost přípravku, což vyplývá z farmakodynamiky (PD) léčiva (viz část 2.5). Léčbu natalizumabem je možné obnovit pouze tehdy, až bude zcela vyloučena diagnóza PML (v případě potřeby opakováním klinických, MR a laboratorních vyšetření, pokud přetrvává podezření na PML).

Rozhodnutí pozastavit léčbu natalizumabem může být založeno na výchozím klinickém stavu, nálezech MR, rozvoji příznaků nebo známek a/nebo odpovědi na léčbu kortikosteroidy.

V případě potvrzení PML musí být podávání natalizumabu trvale ukončeno.

2.7.2 Klinické posouzení

Jakékoli nové nebo opakující se neurologické příznaky je třeba rychle a pečlivě vyšetřit a zjistit související patologii. U pacientů, u nichž je aktivita RS po léčbě natalizumabem stabilní, tyto změny opodstatňují klinické podezření na PML (či jinou oportunní infekci). Je důležité si uvědomit, že přítomnost nových neurologických příznaků není pro stanovení diagnózy PML potřebná, jestliže existují jiné potvrzující důkazy a byly hlášeny případy asymptomatické PML. U asymptomatických pacientů jak s nízkým, tak i vysokým rizikem je třeba prostřednictvím MR pečlivě posoudit každou novou suspektní lézi, zejména pokud byl použit zkrácený protokol (viz část 2.7.3). V tabulce 2 jsou uvedeny klinické příznaky, které mohou napomoci odlišit léze RS od PML. Je třeba poznamenat, že tabulka nezahrnuje vše a že příznaky těchto onemocnění se mohou překrývat. **Lékaři si mají být vědomi toho, že klinické příznaky PML nebo jiných oportunních infekcí jsou obtížně odlišitelné od RS, zejména na počátku onemocnění PML.** Je důležité zaznamenat průběh a charakter dřívějších a současných příznaků a projevů, což usnadní péči o pacienty.

Tabulka 2: Klinické příznaky RS a PML

	Příznaky naznačující:	
	RS	PML
Nástup	Akutní	Subakutní
Rozvoj	<ul style="list-style-type: none"> • Během hodin až dnů • Normálně se stabilizuje • Mohou se vyřešit i spontánně bez terapie 	<ul style="list-style-type: none"> • Během týdnů • Progresivní
Klinické nálezy	<ul style="list-style-type: none"> • Diplopie • Parestézie • Paraparéza • Optická neuritida • Myelopatie 	<ul style="list-style-type: none"> • Afázie • Behaviorální či kognitivní změny a neuropsychologická alterace • Retrochiasmatické výpadky vizu • Výrazná slabost • Hemiparéza • Senzorické poruchy • Závrať • Epileptické záchvaty • Ataxie (v případě GCN)

GCN = neuronopatie granulárních buněk; MR = zobrazení magnetickou rezonancí; RS = roztroušená skleróza; PML = progresivní multifokální leukoencefalopatie.

Poznámka: PML může vykazovat další klinické příznaky, které nejsou uvedeny v této tabulce. PML lze detekovat pomocí MR před nástupem klinických příznaků. Klinické projevy RS a PML se mohou do určité míry překrývat.

Literatura: [Kappos 2011]

Jestliže je při diferenciální diagnostice zvažována PML, je třeba co nejdříve provést další vyšetření včetně MR (Tabulka 3), lumbální punkce a vyšetření CSF. Podávání natalizumabu má být přerušeno, dokud nebude přítomnost PML (nebo jiné oportunní infekce) vyloučena.

Příznaky JCV GCN jsou podobné příznakům PML (tj. cerebelární syndrom). V případě JCV GCN je na opakovaném MR mozku zjevná těžká progresivní cerebelární atrofie v průběhu několika měsíců a v mozkomíšním moku lze detekovat DNA viru JC. Léčbu natalizumabem je nezbytné přerušit, pokud existuje podezření na JCV GCN a/nebo PML, a trvale ukončit, pokud se diagnóza JCV GCN a/nebo PML potvrdí.

2.7.3 Odlišení PML od relapsu RS pomocí MR

Na vyšetření pacientů léčených natalizumabem byl navržen úplný protokol MR (Tabulka 1) s kontrastní látkou a bez kontrastní látky tak, aby bylo možné získat nejlepší možné zobrazení pro klinické rozhodování [Yousry 2006; Yousry 2012]. Na detekci PML je nejcitlivější sekvence FLAIR (z angl. fluid-attenuated inversion recovery) [Wattjes 2015]. Sekvence difúzně váženého zobrazení (DWI) mohou rovněž pomoci při rozlišování nových lézí od chronických plak RS a změn na MR obraze oproti předchozímu skenu [Mader 2003; Wattjes 2015]. Pro každý skener je třeba zvolit takové parametry sekvence MR, které umožní dobré zobrazení anatomie centrálního nervového systému (CNS) a vizualizaci lézí RS. Konzistentní používání standardního MR protokolu pomůže včas s rozpoznáním změn na snímku MR (Tabulka 3).

Další odborné informace o PML a její diferenciaci od RS pomocí MR poskytne medicínské oddělení místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci, společnosti Biogen (Czech Republic) s.r.o., Na Pankráci 1683/127, 140 00 Praha 4, tel.: +420 255 706 200, e-mail: medical-cz@biogen.com.

Tabulka 3: Parametry vizualizované na MR

Tato tabulka znázorňuje parametry, které je nutné zvážit při diferenciální diagnostice RS a PML.

Parametr	RS	PML
Lokalizace lézí	Fokálně, periventrikulárně nebo hluboko v bílé hmotě. Léze se nacházejí ve všech oblastech mozku, v očních nervech a v míše.	Asymetricky, fokálně nebo multifokálně. Subkortikálně či difúzně v bílé hmotě, kortikálně v šedé hmotě a hluboko v šedé hmotě, v mozkovém kmeni, ve středních cerebelárních stopkách. PML se nepozoruje v míše či očních nervech.
Tvar a ohraničení lézí	Vejcovité nebo ve tvaru plamene; ostré okraje, často perilesionální edém.	Nepřavidelný tvar, prstovité výstupky směrem ke kortexu. Neurčité ohraničení směrem k bílé hmotě, ostré ohraničení směrem k šedé hmotě.
Způsob rozšíření	Počáteční zvětšení v průběhu dnů nebo týdnů a jejich velikost se v průběhu několika měsíců zmenšuje.	Progresivní zvětšování velikosti.
Mass efekt	Velké akutní léze mohou mít mass efekt.	Bez mass efektu.
T2-vážené obrazy	Homogenní hyperintenzita s obklopujícím edémem.	Difúzní hyperintenzita, často s bodovými mikrocystickými inkluzemi. Perilesionální léze v okolí primárního ložiska (galaxie mléčné dráhy).
T1-vážené obrazy	Akutní léze: hypointenzní nebo izointenzní. Intenzita signálu se v čase zvyšuje.	Izointenzní až hypointenzní na začátku, přičemž intenzita signálu v čase klesá.
FLAIR zobrazení	Hyperintenzní, ostře ohraničené.	Hyperintenzní. Nejcitlivější sekvence na detekci PML.
Kontrastní vychytávání v akutních lézích	Homogenní nodulární, prstencové nebo otevřené prstencové vychytávání odpovídá tvaru a velikosti léze. Vymizení během 1–2 měsíců.	43 % lézí vykazuje vychytávání v době zobrazení. Nestejnorodý či nodulární vzhled. Vychytávání neodpovídá velikosti a tvaru léze. Zvýšené vychytávání s IRIS.
DWI	Akutní léze hyperintenzní. Chronické léze izointenzní.	Akutní léze hyperintenzní. Rozlišuje nové PML léze v oblastech chronického onemocnění bílé hmoty. Bez omezení na ADC.
Atrofie	Difúzní atrofie s progresivním onemocněním RS.	Encefalomalacie po PML-IRIS a difúzní mozková atrofie v postižených oblastech.

ADC = zdánlivý koeficient difuze; DWI = difúzně vážený obraz; FLAIR = z angl. fluid-attenuated inversion recovery; IRIS = imunorestituční zánětlivý syndrom; MR = zobrazení magnetickou rezonancí; RS = roztroušená skleróza; PML = progresivní multifokální leukoencefalopatie.

Reference: [Kappos 2011; Wattjes a Barkhof 2014; Yousry 2012]

2.7.4 Laboratorní vyšetření

Zjištění JCV DNA pomocí PCR v CSF potvrzuje diagnózu PML u pacientů s odpovídajícími a souvisejícími nálezy na MR. Negativní výsledek PCR na přítomnost JCV však nevyklučuje možnou diagnózu PML, obzvláště proto, že léze malého objemu jsou dány do souvislosti s nižším počtem kopií viru [Wijburg 2018]. Jestliže není v mozkomíšním moku JCV DNA detekována a přetrvává-li klinické podezření na PML či podezření na PML vyplývající z nálezů na MR i přes negativní výsledek vyšetření

přítomnosti JCV DNA (tj. nebylo detekováno) metodou PCR v místní či referenční laboratoři, doporučuje se provést opakovanou lumbální punkci. Jestliže není JCV DNA detekována v mozkomíšním moku ani po opakovaném vyšetření, je třeba zvážit provedení biopsie mozku na detekci JC viru, zejména jestliže výsledek vychází z testu s limitem detekce (LoD) vyšším než 11 kopií/ml.

Analýza musí být založena na metodologii kvantitativní PCR v reálném čase s cílem maximalizovat citlivost a specificitu detekce. Doporučuje se použít test s LoD nejméně 11 kopií/ml. Tato hladina detekce je diagnosticky relevantní, jelikož PML byla potvrzena u pacientů s nízkým počtem kopií v CSF.

Analýzu vzorků CSF je třeba provést v co nejkratší době, aby byla diagnostika PML možná. Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) není v pozici, která by jej opravňovala certifikovat jednotlivé laboratoře. MAH však má povědomost o centrální laboratoři (Unilabs, Kodaň, Dánsko), která nabízí analýzu PCR v reálném čase specifickou pro detekci JCV DNA v CSF.

Analýza PCR v reálném čase používaná v laboratoři Unilabs byla vyvinuta a kvalifikována oddělením Translational Sciences společnosti Biogen a následně převedena do laboratoře Unilabs za účelem provedení validace a zavedení do klinické praxe.

PCR vyšetření CSF na přítomnost JCV DNA je např. možné realizovat v následujících laboratořích:

TOPELEX s.r.o.

Sokolovská 810/304, 190 00 Praha 9

Tel.: +420 266 006 118, mobil nonstop: +420 724 978 303, e-mail: likvor@likvor.cz, www.likvor.cz

Laboratoř společnosti TOPELEX může mít specifické požadavky na zacházení se vzorkem – prosíme, informujte se před odebráním vzorku na výše uvedených kontaktech. Laboratoř používá RealStar®, JCV PCR Kit 1.2 nebo 1.0. Laboratoř udává limit detekce 12,9 IU/ml při izolaci 500 µl likvoru nebo 6,45 IU/ml při izolaci 1000 µl likvoru. Nebylo provedeno žádné přímé srovnání citlivosti testů prováděných v laboratoři TOPELEX s laboratoří NIH (National Institute of Health, USA) nebo Unilabs.

Společnost Biogen nezajišťuje přepravu vzorku do laboratoře TOPELEX v Praze.

Informace o postupu při odběru vzorků, zacházení se vzorky a o přepravě vzorků do centrální laboratoře Unilabs Vám poskytne medicínské oddělení místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci, společnosti Biogen (Czech Republic) s.r.o., Na Pankráci 1683/127, 140 00 Praha 4, tel.: +420 255 706 200, e-mail: medical-cz@biogen.com.

2.8 Léčba PML

Imunitní rekonstituce

Dostupné údaje naznačují, že včasné rozpoznání PML je důležité pro optimální klinický výsledek [[Clifford 2015](#); [Kappos 2019](#)].

Bylo hlášeno, že plazmaferéza (PLEX) a/nebo imunoabsorpce (IA) vedou k rychlému odstranění natalizumabu z těla za účelem zrychlení obnovy imunologického sledování CNS. Nicméně na základě retrospektivní analýzy pacientů léčených natalizumabem nebyl mezi pacienty, kteří podstoupili PLEX, a těmi, kteří ji nepodstoupili, pozorován žádný rozdíl z hlediska dvouletého přežití od stanovení diagnózy PML [[Kappos 2019](#)]. Lékaři mají při zvažování použití PLEX k léčbě PML postupovat s lékařskou rozvahou. Pokud se PLEX použije, pak musí být pacienti pečlivě sledováni z hlediska možného rozvoje IRIS (viz část 2.8.1), ke kterému dochází téměř u všech pacientů léčených pomocí PLEX, a zdá se, že se objevuje rychleji než u pacientů, kteří nejsou léčeni pomocí PLEX [[Carruthers a Berger 2014](#); [Clifford 2010](#)].

Antivirotika a jiná adjuvantní léčba

Žádná klinická hodnocení dosud neprokázala příznivý vliv antivirotik při léčbě PML. Hlášení z praxe informující o výsledcích léčby PML spojených s použitím antivirotik, včetně meflochinu, mirtazapinu a filgrastimu, jsou různorodé a neumožňují doporučení konkrétního léčebného postupu [Kappos 2019; Williamson and Berger 2017].

2.8.1 Léčba imunorestitučního zánětlivého syndromu

IRIS se vyskytuje téměř u všech pacientů s PML léčených natalizumabem po vysazení tohoto léčivého přípravku nebo jeho eliminaci z oběhu. IRIS je považován za důsledek obnovy funkce imunitního systému u pacientů s PML, což může vést k závažným neurologickým komplikacím a může končit úmrtím. V průběhu zotavování z PML je třeba sledovat rozvoj IRIS a aplikovat vhodnou léčbu souvisejícího zánětu. Podezření na IRIS vzniká především tehdy, jestliže pacienti s PML vykazují příznaky klinického zhoršení, doprovázené obvykle, avšak ne vždy, vychytáváním gadolinia PML lézemi s mass efektem nebo bez něj na MR mozku. Klinické zhoršení je důsledkem lokální zánětlivé reakce, včetně otoku, a projevuje se zhoršením neurologických příznaků včetně hemiparézy, ataxie, poruch řeči a zraku, kognitivních změn / změn v chování a záchvatů (v závislosti na lokalizaci IRIS). Mohou se objevit závažné následky včetně kómatu a úmrtí. Přestože by se dalo očekávat, že množství JCV v CSF se při IRIS sníží, je rovněž možné, že vzhledem k narušení hematoencefalické bariéry a uvolnění JC viru z buněk rozložených během IRIS se jeho množství může zvýšit.

Může být nevyhnutelné nasadit léčbu na potlačení aktivní imunitní reakce, aby se zabránilo potenciálnímu poškození, které může IRIS způsobit [Elston and Thaker 2009]. Poněvadž se může jednat o život ohrožující stav, vyžaduje si léčbu na jednotce intenzivní péče. Pro včasné zjištění IRIS je po provedení výměny plazmy (PLEX) nebo imunoabsorpce (IA) vhodné pravidelné klinické sledování pacientů včetně vyšetření MR. Diagnóza a léčba IRIS je kontroverzní záležitostí a neexistuje konsensus, jak tento stav léčit. Bylo však navrženo, že k léčbě IRIS by mohly být užitečné kortikosteroidy, zejména u pacientů se závažným až život ohrožujícím IRIS [Clifford 2015]. V literatuře se uvádí následující terapeutické režimy dávkování kortikosteroidů pro léčbu IRIS:

- 1) prednison, perorálně, 1,5 mg/kg/den po dobu 2 týdnů s postupným snižováním dávek po dobu 2 měsíců,
- 2) methylprednisolon, intravenózně (1 g/den po dobu 3 nebo 5 dní), s přechodem na perorální léčbu se snižováním dávek po dobu 2 měsíců, [Williamson and Berger 2017].

Jestliže v průběhu snižování dávek kortikosteroidů dojde k dalšímu zhoršování stavu, které je považováno za důsledek pokračujících nebo nových zánětlivých reakcí, může být zapotřebí další léčba vyššími dávkami kortikosteroidů.

Profylaktická léčba kortikosteroidy se v současné době nedoporučuje [Antoniol 2012; Scarpazza 2017].

2.9 Prognóza PML

Zvýšená míra přežití pacientů při PML po léčbě natalizumabem byla dána do souvislosti s mladším věkem při stanovení diagnózy PML, nižší mírou postižení funkčních schopností před diagnostikou PML, nižším zatížením JCV při stanovení diagnózy PML a více lokalizovaným zapojením mozku na MR při stanovení diagnózy [Dong-Si 2015]. Kromě toho bylo zaznamenáno, že asymptomatictí pacienti s diagnózou PML vykazovali delší míru přežití a méně postižení funkčních schopností než pacienti s projevem příznaků s diagnózou PML [Dong-Si 2014; Prosperini 2016]. Informace o výsledcích souvisejících s PLEX naleznete v části 2.8.

Asymptomatická PML (v porovnání se symptomatickou PML)

Byly hlášeny případy asymptomatické PML, přičemž prvotní podezření vzniklo na základě nálezů MR, a později byla PML potvrzena pozitivním výsledkem testu na přítomnost JCV DNA v CSF.

- Asymptomatictí pacienti s PML měli kratší dobu od podezření na PML do stanovení diagnózy PML v porovnání se symptomatickými pacienty s PML (střední hodnota 11 dní oproti 30 dnům).
- Kromě toho měli asymptomatictí pacienti s PML lokalizovanější PML na MR mozku v době podezření v porovnání se symptomatickými pacienty s PML.
- Byl pozorován vyšší podíl asymptomatických pacientů s PML, kteří na snímku MR vykazovali unilobární léze PML v době stanovení diagnózy, v porovnání se symptomatickými pacienty s PML (56,2 % versus 36,9 %).
- Naopak 18,8 % asymptomatických pacientů mělo rozšířenou PML na snímku MR ve srovnání se 40,8 % symptomatických pacientů.

V porovnání se symptomatickými pacienty měli asymptomatictí pacienti s PML také vyšší míru přežití (92,2 % oproti 73,1 %).

2.10 PML diagnostikovaná po ukončení léčby natalizumabem

Výskyt PML byl hlášen po ukončení léčby natalizumabem. Pacienti a lékaři musí nadále pozorně sledovat jakékoli nové známky a příznaky, které mohou naznačovat PML, přibližně dalších 6 měsíců po ukončení léčby. V rámci monitoringu je nutné brát v úvahu i přechod na jinou léčbu modifikující onemocnění RS, která je spojena s rizikem vzniku PML.

K 7. srpnu 2020 bylo hlášeno 102 potvrzených případů PML u pacientů, u nichž došlo k nástupu PML více než 4 týdny po aplikaci poslední infuze natalizumabu. Z celkového počtu 102 případů, u nichž je známá doba od podání poslední infuze do rozvoje PML, nastala většina (80,0 %) buď do 3 měsíců od podání poslední infuze, nebo dříve, a 101 případů (99 %) nastalo do 6 měsíců od podání poslední infuze.

3. ODBORNÉ PORADENSTVÍ

Vzhledem ke zvyšujícímu se riziku vzniku PML v závislosti na délce léčby má odborný lékař spolu s pacientem opětovně přehodnocovat přínosy a rizika léčby natalizumabem. Pacient má být znovu po 24 měsících informován o rizicích PML souvisejících s natalizumabem a společně se svými partnery a pečovateli má být poučen o časných známkách a příznacích PML. Pacienti, kteří léčbu natalizumabem končí, mají být rovněž informováni, že případy PML se vyskytly u pacientů v období až do 6 měsíců po poslední dávce natalizumabu. Za takové situace je třeba pokračovat ve stejném protokolu monitorování po dobu přibližně 6 měsíců po ukončení léčby natalizumabem.

Pacienti mají být rovněž informováni o zvýšeném riziku oportunních infekcí.

Vzory Formuláře o zahájení léčby, Formuláře o pokračování v léčbě a Formuláře o ukončení léčby jsou uvedeny v Příloze 4.

Monitorování pacientů je od 1. ledna 2019 zajištěno prostřednictvím národního registru ReMuS, který zabezpečuje kontinuitu sledování bezpečnosti začleňováním pacientů léčených přípravkem TYSABRI a vedením příslušné dokumentace (viz str. 13, 14). Získaná bezpečnostní data jsou nezbytná pro lékaře i pacienty a pro všeobecnou informovanost o bezpečnosti léčby. V každém z 15 RS center v České republice je hlavní zkoušející registru ReMuS. Hlavní zkoušející podává informace o tom, jak zařadit pacienta do registru ReMuS.

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>.

Adresa pro zaslání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, e-mail: farmakovigilance@sukl.cz.

Prosíme, do hlášení uvádějte přesný obchodní název a číslo šarže biologického léčiva.

Hlášení může být také zasláno společnosti Biogen (Czech Republic) s.r.o. na adresu:

Biogen (Czech Republic) s.r.o.
Na Pankráci 1683/127, 140 00 Praha 4
E-mail: cz-safety@biogen.com
Tel.: +420 255 706 217

Upozornění: Název a číslo šarže podaného léčivého přípravku musí být jasně vyznačeno v pacientově dokumentaci.

3.1 Informování pacientů o přínosech a rizicích

Příbalová informace (PIL), která je obsažena v každém balení natalizumabu, vysvětluje jak přínosy, tak i rizika jazykem, který je pro pacienty dobře srozumitelný (u pacientů s RS to potvrdily testy srozumitelnosti, tzv. patient readability testing). PIL je rovněž součástí tohoto edukačního balíčku (Příloha 2). Lékař by se měl seznámit s PIL dříve, než bude s pacientem probírat léčbu natalizumabem.

Lékaři mají informovat pacienty o tom, že je důležité dávky natalizumabu podávat bez přerušování, zejména v průběhu prvních měsíců léčby.

Lékaři mají poučit těhotné ženy o používání natalizumabu v průběhu těhotenství, přičemž je třeba brát v úvahu klinický stav pacientky. Diskuze o přínosech a rizicích léčby má rovněž zahrnovat hledisko možného návratu aktivity onemocnění po přerušování léčby natalizumabem a potřebu sledování možného

výskytu hematologických abnormalit u novorozenců pacientek, kterým byl v průběhu třetího trimestru těhotenství podáván natalizumab.

V Příloze 4 jsou uvedeny lokálně schválené vzory pro:

- Formulář o zahájení léčby přípravkem TYSABRI,
- Formulář o pokračování v léčbě přípravkem TYSABRI po 24 měsících léčby,
- Formulář o ukončení léčby přípravkem TYSABRI,

které specificky popisují riziko PML spojené s léčbou natalizumabem a důležitost monitorování PML.

Tyto formuláře musí být poskytnuty pacientům spolu s příslušným poučením, a to:

- před zahájením léčby,
- po konzultaci s pacientem po 24 měsících léčby,
- a po ukončení léčby,

aby byli pacienti podrobně informováni o riziku PML.

Tyto formuláře podepíše lékař a pacient. Lékař si ponechá 1 kopii těchto formulářů a 1 kopii předá pacientovi.

3.2 Karta pacienta

Pacienti musí obdržet Kartu pacienta, kterou je třeba vyplnit a nosit stále při sobě.

Partneři a jejich pečovatelé mají být rovněž obeznámeni s informacemi uvedenými v Kartě pacienta. Karta pacienta obsahuje také doporučení pro pacienty, aby si Kartu ponechali ještě dalších 6 měsíců po poslední dávce natalizumabu, protože známky a příznaky naznačující oportunní infekce včetně PML (např. změny nálady, chování, paměti, motorická slabost, poruchy řeči a komunikace) se mohou vyskytnout až do 6 měsíců po ukončení léčby. Pacienti a jejich partneři a pečovatelé mají nahlásit jakékoli podezřelé změny neurologického stavu během tohoto období.

Na Kartě je volné místo na doplnění kontaktních údajů, které mohou pacienti použít v případě dotazů a k nahlášení událostí souvisejících s léčbou. Tuto část vyplní lékař při vystavení Karty.

Karty pacienta (viz Příloha 3) jsou součástí edukačního balíčku pro lékaře. Další karty lze objednat u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci, kontaktní údaje jsou uvedeny v edukačním balíčku.

3.3 Formuláře o léčbě

Formuláře o léčbě (viz Příloha 4) jsou součástí edukačního balíčku pro lékaře. Další formuláře lze objednat u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci, kontaktní údaje jsou uvedeny v edukačním balíčku.

4. POUŽITÁ LITERATURA

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 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.

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. PŘÍLOHY

PŘÍLOHA 1. SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU (SPC)

Tysabri 300 mg koncentrát pro infuzní roztok

Tysabri 150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

PŘÍLOHA 2. PŘÍBALOVÁ INFORMACE (PIL)

Tysabri 300 mg koncentrát pro infuzní roztok

Tysabri 150 mg injekční roztok v předplněné injekční stříkačce

PŘÍLOHA 3. KARTA PACIENTA

PŘÍLOHA 4. FORMULÁŘ O ZAHÁJENÍ LÉČBY, FORMULÁŘ O POKRAČOVÁNÍ V LÉČBĚ, FORMULÁŘ O UKONČENÍ LÉČBY

