Edukační materiály

Natalizumabum

TYSABRI 300 mg koncentrát pro infuzní roztok

INFORMACE PRO LÉKAŘE*
A
POKYNY K LÉČBĚ
PACIENTŮ S ROZTROUŠENOU SKLERÓZOU
PŘÍPRAVKEM TYSABRI

Verze 16: 21. června 2017

*Léčbu přípravkem TYSABRI má zahajovat a sledovat specializovaný lékař se zkušenostmi v diagnostice a léčbě neurologických onemocnění ve střediscích s rychlým přístupem k MRI.

▼Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

OBSAH

1 ÚVOD 3

2 OPORTUNNÍ INFEKCE VČETNĚ PROGRESIVNÍ MULTIFOKÁLNÍ LEUKOENCEFALOPATIE (PML) 3

2.1 Infekce včetně oportunních infekcí spojené s TYSABRI 3

2.2 Léčba potenciálních oportunních infekcí 3

2.3 Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) 4

2.3.1 Epidemiologie 4

2.3.2 Patologie 4

2.3.3 Diagnostika 5

2.4 Rizikové faktory pro vznik PML 5

2.5 Doporučené sledování pacientů 8

3 DIAGNOSTIKA PML 12

3.1 Všeobecné zásady 12

3.2 Klinické rozlišení mezi PML a relapsem RS 12

3.3 Odlišení PML od relapsu RS pomocí MRI 15

3.4 Laboratorní rozlišení mezi PML a relapsem RS 18

4 LÉČBA PML 21

4.1 Imunorestituční zánětlivý syndrom (IRIS) 21

5 PROGNÓZA 22

6 PML DIAGNOSTIKOVANÁ PO UKONČENÍ LÉČBY NATALIZUMABEM 23

7 NEŽÁDOUCÍ REAKCE SPOJENÉ S INFUZEMI 24

7.1 Hypersenzitivita 24

7.2 Léčba hypersensitivních reakcí spojených s infuzí v klinické praxi 24

7.3 Jiné nežádoucí reakce spojené s infuzemi 24

7.4 Protilátky proti natalizumabu v klinické praxi 25

8 INFORMACE PRO PACIENTY 25

8.1 Informování pacientů o přínosech a rizicích 26

8.2 Karta pacienta 26

9 POUŽITÁ LITERATURA 27

10 PŘÍLOHY 29

10.1 Příloha 1: Souhrn údajů o přípravku (SPC) 29

10.2 Příloha 2: Příbalová informace (PIL) 29

10.3 Příloha 3: Karta pacienta 29

10.4 Příloha 4: Formuláře o zahájení léčby, pokračování v léčbě a ukončení léčby 29

1 ÚVOD

Tyto pokyny byly vypracovány s cílem zajistit bezpečné a účinné používání přípravku TYSABRI a jsou určeny pro lékaře, kteří zahajují léčbu a dohlížejí na její průběh. Informace obsažené v těchto pokynech je potřeba používat společně se Souhrnem údajů o přípravku. Dokument je doplněn o Formuláře o zahájení léčby, pokračování v léčbě a ukončení léčby přípravkem TYSABRI (Příloha 4).

Balíček pro lékaře také zahrnuje příbalovou informaci (PIL) a Kartu pacienta (Přílohy 2 a 3).

Doporučujeme, aby lékaři obeznámili s důležitými částmi tohoto dokumentu radiology zahrnuté do diferenciální diagnostiky PML.

Tyto pokyny se primárně zaměřují na PML, která je v současné době nejzávažnějším nežádoucím účinkem postihujícím pacienty léčené přípravkem TYSABRI. Jejich cílem je poskytnout lékařům praktické rady, které nejsou uvedené v SPC.

2 OPORTUNNÍ INFEKCE VČETNĚ PROGRESIVNÍ MULTIFOKÁLNÍ LEUKOENCEFALOPATIE (PML)

Lékaři předepisující tento léčivý přípravek mají vzít na vědomí možnost výskytu PML a jiných oportunních infekcí během léčby přípravkem TYSABRI. Případy PML byly hlášeny také u pacientů až 6 měsíců po podání poslední dávky přípravku TYSABRI. Pacienty, jejich partnery a ošetřovatele je rovněž potřeba poučit o příznacích, které mohou naznačovat počínající PML, a dále o tom, že těmto příznakům je potřeba věnovat zvýšenou pozornost ještě přibližně 6 měsíců po ukončení léčby (viz kapitola 8.2, Příloha 3: Karta pacienta a Příloha 4: Formuláře o zahájení léčby, pokračování v léčbě a ukončení léčby).

V případě podezření na oportunní infekci se musí léčba přípravkem TYSABRI přerušit do doby, dokud na základě dalších vyšetření nebude možné takovou infekci vyloučit.

2.1 Infekce včetně oportunních infekcí spojené s TYSABRI

V klinických studiích s RS byl hlášen případ průjmu vyvolaného prvoky rodu *Cryptosporidium*. V klinických studiích u pacientů s Crohnovou nemocí byly hlášeny případy dalších oportunních infekcí, přičemž některé z nich byly smrtelné. V těchto studiích byla současně podávána jiná léčiva včetně imunosupresiv. Po uvedení léku na trh byly hlášeny občasné případy dalších oportunních infekcí v souvislosti s používáním přípravku TYSABRI, jako například riziko vzniku encefatilidy a meningitidy způsobených viry herpes simplex a varicella zoster.

2.2 Léčba potenciálních oportunních infekcí

Všichni pacienti léčení přípravkem TYSABRI, u kterých se projevují příznaky infekcí, mají být důkladně vyšetřeni. Je potřeba včas zvážit vyšetření u specializovaného lékaře, který má zkušenosti s vyšetřováním a léčbou oportunních infekcí.

V případech závažných infekcí se musí vynaložit veškeré úsilí na určení původce. Při podezření na oportunní infekci se musí léčba zastavit.

2.3 Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML)

2.3.1 Epidemiologie

Progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) je subakutně se rozvíjející infekční onemocnění centrálního nervového systému (CNS), které je způsobeno virem JC (JCV). Byly hlášeny případy jejího vzniku jako následku imunosupresivní léčby pacientů s autoimunitními poruchami a u příjemců parenchymových orgánových transplantátů.

Z analýzy dvoustupňového testu na přítomnost protilátek proti viru JC (STRATIFY JCV) 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 et al., 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. Obecně prevalence protilátek proti viru JC nebyla ovlivněna předchozím používáním imunosupresiv, předchozí expozicí TYSABRI nebo délkou expozice TYSABRI.

2.3.2 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 MRI.

Příznaky odráží multifokální obraz demyelinizace. V pokročilých stádiích infekce s rozsáhlými lézemi je téměř vždy přítomno vizuální, motorické a kognitivní zhoršení a běžná je i kortikální slepota, výrazná slabost, jako je hemiparéza, a poruchy chování. Mezi další příznaky patří senzorické deficity, závratě a záchvaty (Berger et al, 1998). Tyto příznaky a sledování jejich vývoje mohou pomoci odlišit nástup PML od typických příznaků relapsu RS, může však docházet i k překrývání příznaků.

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). Příznaky JCV GCN jsou podobné příznakům PML (tj. cerebelární syndrom). V případě JCV GCN je na opakovaném MRI mozku zjevná těžká progresivní cerebelární atrofie v průběhu několika měsíců a v mozkomíšním moku lze detekovat DNA JC viru. Podobně jako při výskytu nových neurologických příznaků naznačujících možný vznik PML je nezbytné léčbu přípravkem TYSABRI přerušit, pokud existuje podezření na JCV GCN a/nebo PML, a trvale ukončit, pokud se JCV GCN a/nebo PML potvrdí.

2.3.3 Diagnostika

EFNS vydala pokyny pro diagnostiku a léčbu neurologických komplikací infekce HIV včetně PML (Portegies, 2004). Diagnostická kritéria uvádíme dále.

Pomalu progredující fokální neurologické deficity s asymetrickými abnormalitami bílé hmoty na MRI naznačují přítomnost PML. Léze jsou obvykle lokalizovány subkortikálně s prstovými výčnělky směrem ke kůře bez „mass“ efektu. Léze jsou hypointenzní na T1-vážených MRI sekvencích, hyperintenzní na T2-vážených a FLAIR (z ang. fluid-attenuated inversion recovery) zobrazení, hyperintenzní na DWI (difúzně vážený obraz) a obecně se nesytí kontrastní látkou.

Detekce JCV DNA v mozkomíšním moku pomocí PCR významně podporuje stanovení diagnózy, protože má senzitivitu 72 až 100 % a specificitu 92 až 100 % (Cinque et al., 1997). Pokud je vyšetření cerebrospinálního moku metodou PCR negativní, doporučuje se jej opakovat. Použití vysoce citlivého PCR testu na zjištění přítomnosti JCV DNA je důležité (např. s limitem detekce (LoD) 10 kopií/ml), protože u mnoha případů potvrzené PML se prokázal nízký počet kopií. Konečným potvrzujícím vyšetřením zůstává biopsie mozku, ale pozitivní výsledek vyšetření cerebrospinálního moku metodou PCR je přijatelným důkazem. MRI je citlivým paraklinickým nástrojem pro detekci symptomatické a asymptomatické PML u pacientů léčených natalizumabem. (Wattjes a Barkhof, 2014). Měl by být k dispozici výsledek MRI vyšetření ze začátku léčby jako reference, který pomůže při diferenciaci mezi PML a jinými neurologickými onemocněními, např. RS lézemi.

Podrobný diagnostický algoritmus je popsán v bodě 3 tohoto dokumentu.

2.4 Rizikové faktory pro vznik PML

- **Přítomnost protilátek proti viru JC.** 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, když se pozitivní výsledek testu použije v kombinaci s dalšími identifikovanými rizikovými faktory popsanými níže.
- **Trvání léčby.** Riziko PML se zvyšuje s délkou léčby přípravkem TYSABRI, zvláště trvá-li déle než 2 roky.
- **Předchozí imunosupresivní (IS) léčba.**

U pacientů, kteří mají všechny tři rizikové faktory pro vznik PML (tj. jsou pozitivní na protilátky proti viru JC a byli léčeni natalizumabem déle než 2 roky a v minulosti byli léčeni imunosupresivy), je riziko vzniku PML vyšší. U léčených pacientů, kteří byli pozitivně testováni na protilátky proti viru JC a kteří v minulosti nebyli léčeni imunosupresivy, 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 (≤ 0,9) je nízké a značně se zvyšuje při hodnotách indexu vyšších než 1,5.

Bez ohledu na to, zda jsou či nejsou přítomné rizikové faktory pro vznik PML, je nutné u všech pacientů 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 léčby (po jednotlivých letech léčby) a v příslušných případech stratifikuje riziko dle hodnoty indexu.

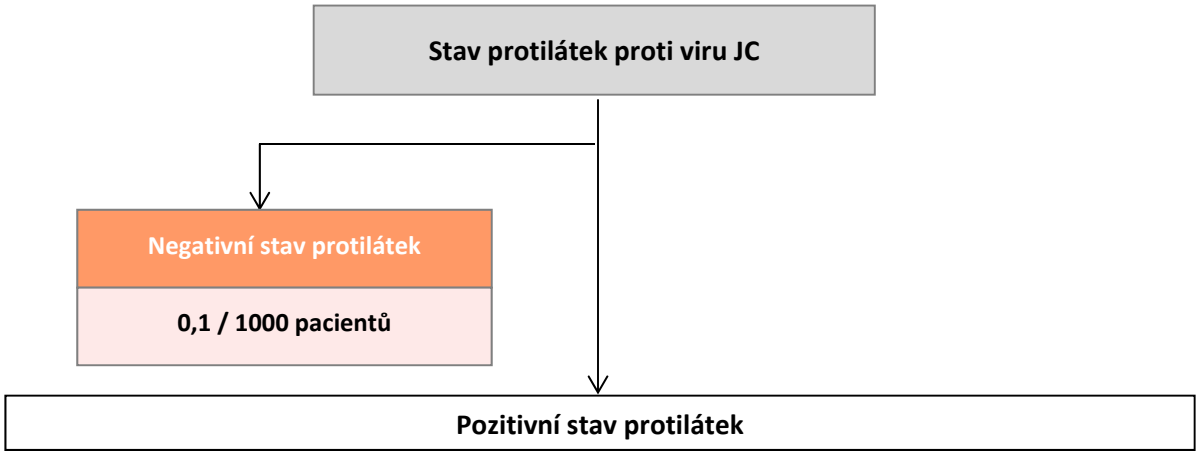
- **U pacientů s negativním nálezem protilátek proti viru JC:** odhad rizika PML vychází z postmarketingových dat získaných od přibližně 125 000 pacientů , kde odhadovaná incidence PML je 0,1/1000. Pacienti s negativním nálezem protilátek proti viru JC mohou být přesto vystaveni riziku vzniku PML v důsledku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

- U pacientů s pozitivním nálezem protilátek proti viru JC byly odhady rizika odvozeny pomocí statistické metody Life-Table na základě společné kohorty 21 696 pacientů, kteří byli zařazeni do klinických studií STRATIFY-2, TOP, TYGRIS a STRATA. Odhad rizika na základě metody Life-Table je progresivní v ročních intervalech (např. odhad rizika odpovídající období 25-36 měsíců užívání natalizumabu představuje riziko PML odhadované na následující rok pro pacienty léčené přípravkem TYSABRI po dobu 24 měsíců). Zohledněna byla individuální délka léčby všech pacientů včetně těch, kteří byli vyřazeni (např. z důvodu ukončení léčby).

- U pacientů s pozitivní nálezem protilátek proti viru JC, kteří v minulosti neužívali imunosupresiva: index může dále stratifikovat riziko PML u pacientů léčených přípravkem TYSABRI. Vyšší index protilátek proti viru JC souvisí s vyšším rizikem vzniku PML.

- U pacientů s pozitivním nálezem protilátek proti viru JC, kteří v minulosti užívali imunosupresiva: u těchto pacientlů 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, kde použití imunosupresiv v minulosti zahrnovalo následujících 5 imunosupresivních terapií: mitoxantron, methotrexát, azathioprin, cyklofosfamid a mykofenolát mofetil. Přesný mechanizmus, na základě kterého těchto 5 imunosupresivních terapií vede ke zvýšenému riziku vzniku PML, 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.

Obrázek 1: Algoritmus odhadů rizika PML

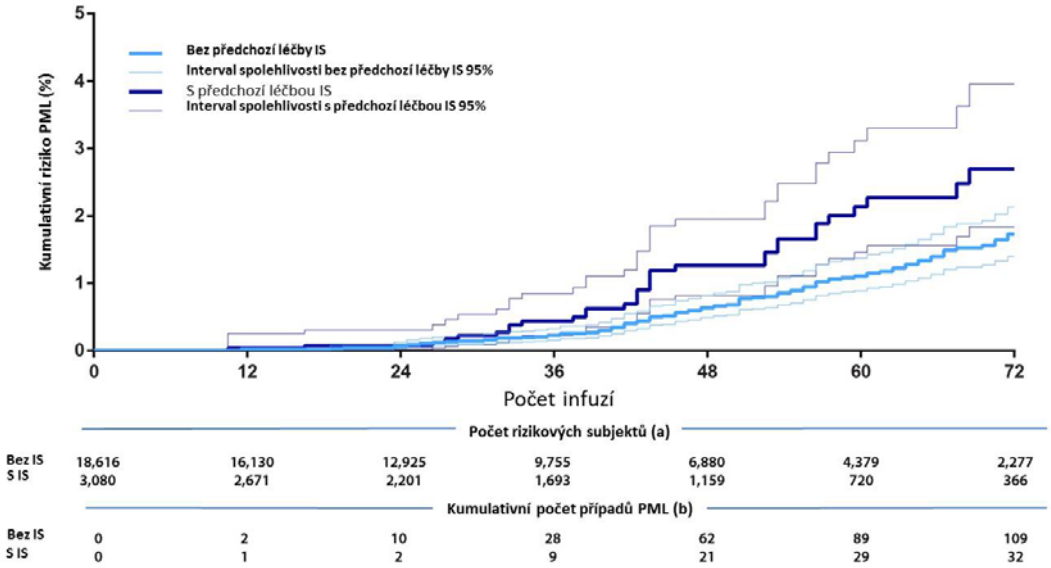


Expozice Natalizumabem	Odhad rizika vzniku PML na 1000 pacientů				
	Pacienti bez předchozí terapie IS				Pacienti s předchozí terapií IS
	Bez hodnoty indexu	Index protilátek ≤ 0,9	Index protilátek > 0,9 ≤ 1.5	Index protilátek > 1,5	
1-12 měsíců	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 měsíců	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 měsíců	2	0,2	0,8	3	4
37-48 měsíců	4	0,4	2	7	8
49-60 měsíců	5	0,5	2	8	8
61-72 měsíců	6	0,6	3	10	6

Odhady rizika vzniku PML u pacientů s pozitivním nálezem protilátek proti viru JC byly odvozeny pomocí statistické metody Life-Table na základě společné kohorty 21 696 pacientů, kteří byli zařazení do klinických studií STRATIFY-2, TOP, TYGRIS a STRATA. Další stratifikace rizika PML dle intervalu indexu protilátek proti viru JC u pacientů, kteří nebyli v minulosti léčeni imunosupresivy, byla odvozena z kombinace celkového ročního rizika a distribuce indexu protilátek. Odhady rizika vzniku PML u pacientů s pozitivním nálezem protilátek proti viru JC, kteří byli v minulosti léčeni imunosupresivy, vychází z údajů klinických studií přípravku TYSABRI, kde použití imunosupresiv v minulosti zahrnovalo následující imunosupresivní terapie: mitoxantron, methotrexát, azathioprin, cyklofosfamid a mykofenolát mofetil. Riziko vzniku PML u pacientů s negativním nálezem protilátek proti viru JC bylo odhadnuto na základě postmarketingových dat získaných od přibližně 125 000 pacientů léčených přípravkem TYSABRI.

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 TRATIFY-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



POZN 1: Počet případů PML po 72 infuzích: bez předchozí IS = 11, s předchozí IS = 4. U pacientů, u kterých nejsou údaje o stavu anti-JCV protilátek a o skutečnosti zda podstoupili či nepodstoupili předchozí terapii IS k dispozici, byla užita metoda mnohonásobné imputace. (a) Průměrný počet subjektů zahrnutých do studie , kteří na konci specifikovaného časového údobí neměli událost během mnohonásobných imputací. (b) Kumulativní počet případů PML na konci specifikovaného časového údobí.

ZDROJ: TYSABRIMS/PRAC-ART20/POOLED/F-TTPML-KN-PRIORIS-MI5-V2.SAS

2.5 Doporučené sledování pacientů

Testování na přítomnost protilátek proti viru JC

Testování sérové hladiny protilátek proti viru JC poskytuje podpůrné informace pro stratifikaci rizika léčby přípravkem TYSABRI. Doporučuje se vyšetření protilátek proti viru JC v séru před zahájením léčby nebo u pacientů již léčených, u kterých je stav protilátek neznámý. 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.

- Doporučuje se opakované testování pacientů s negativním nálezem protilátek proti viru JC každých 6 měsíců.
- U pacientů s nízkou hodnotou indexu, kteří v minulosti nebyli léčeni imunosupresivy, se doporučuje opakované vyšetření každých 6 měsíců po dosažení 2 let léčby, aby se získaly informace k odpovídajícímu sledování pacienta pomocí MRI.

V klinické studii STRATIFY-1 byla přibližně u 11 % pacientů v průběhu roku zaznamenána změna sérologie protilátek proti viru JC z negativního výsledku na pozitivní. Podle údajů Unilabs z reálné praxe bylo při testech druhé generace hlášeno přibližně 12 - 16 % případů změny protilátek v séru z negativního stavu na pozitivní za rok (medián trvání 12 měsíců). Během klinické studie STRATIFY-2 se přibližně u 6 % pacientů změnil za rok stav protilátek proti JC viru v séru z pozitivního na negativní. V

dostupné longitudinální studii STRATIFY-2 byla u pacientů, u kterých se změnil stav protilátek v séru z pozitivního na negativní, střední hodnota hladiny posledního indexu před negativním výsledkem testu protilátek 0,44 (25. kvartil = 0,34; 75. kvartil = 0,55), což se blížilo hodnotě mezního indexu 0,4. Výsledky další longitudinální studie navíc prokázaly, že u 1 ze 13 séropozitivních pacientů došlo k návratu k séronegativitě. Většinou se jednalo o pacienty s titrem ≤0,6, což je hodnota blížící se meznímu bodu pro určení pozitivity či negativity.

Pacienti, u nichž se v kterémkoliv časovém bodě prokáže, že jsou pozitivní na protilátky proti viru JC, se mají považovat za pacienty se zvýšeným rizikem vzniku PML, a to bez ohledu na kterýkoliv předchozí či následný výsledek testu protilátek.

Testování se má provádět pouze pomocí vhodného a validovaného testu, např. STRATIFY JCV. Test na přítomnost protilátek proti viru JC se nemůže používat ke stanovení diagnózy PML. Testování protilátek proti viru JC se nemá provádět během výměny plazmy nebo ještě alespoň dva týdny po výměně plazmy, protože při tomto zákroku dochází k odstranění protilátek ze séra.

Doporučený monitoring pomocí MRI

Souhrn doporučení je uveden níže:

a) **Před zahájením léčby se doporučuje provést aktuální vyšetření pomocí MRI (obvykle ne starší jak 3 měsíce). MRI je třeba provádět nejméně jednou ročně.** Lékaři mají každoročně vyhodnotit MRI nález u asymptomatických pacientů z hlediska příznaků PML.

b) **U pacientů se zvýšeným rizikem PML je třeba zvážit častější MRI vyšetření každé 3 – 6 měsíců za použití zkráceného protokolu.** To zahrnuje:

- pacienty, kteří mají všechny tři rizikové faktory vzniku PML (tj. mají pozitivní nález protilátek proti viru JC **a** byli léčeni déle než 2 roky **a** v minulosti byli léčeni imunosupresivy),

  nebo

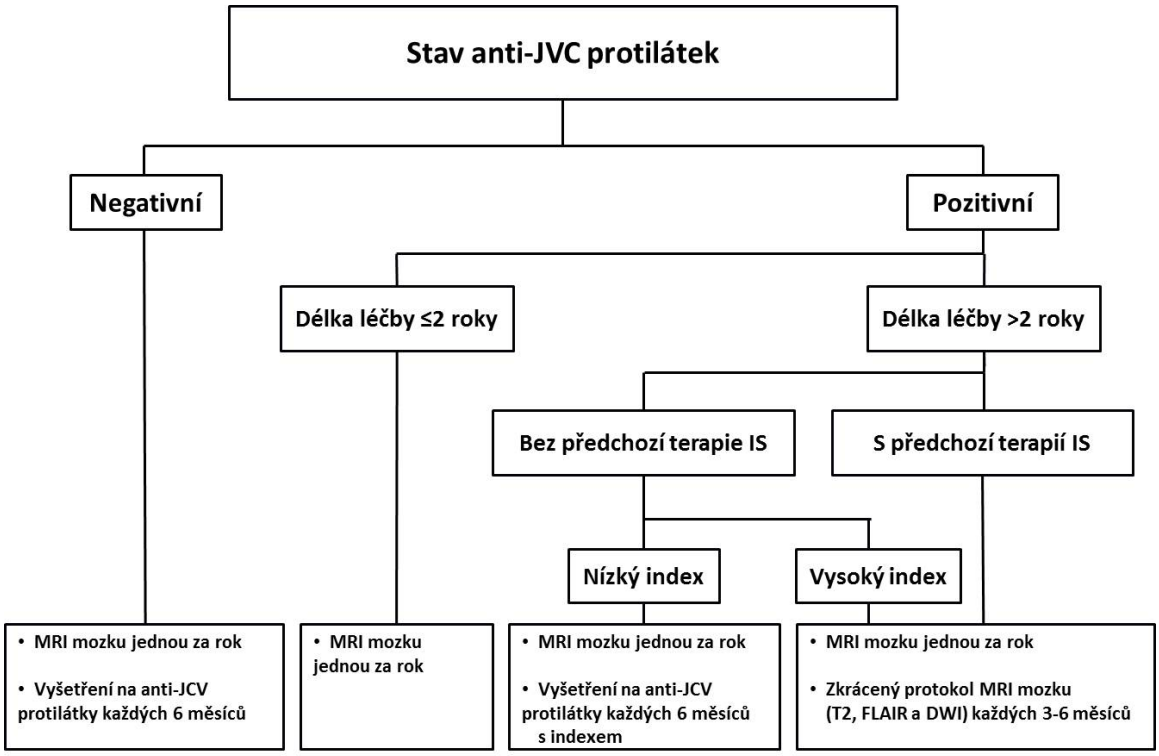
- pacienty, kteří nebyli v minulosti léčeni imunosupresivy, ale mají vysoký index protilátek proti viru JC a jsou léčeni déle než 2 roky.

Ze současných poznatků vyplývá, že riziko vzniku PML u pacientů léčených po dobu delší než 2 roky při hodnotě indexu menší nebo rovné 0,9 (≤ 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 MRI, přičemž u pacientů s hodnotami indexu 0,9 – 1,5 se lékařům doporučuje individuální posouzení.

U pacientů, kteří byli v minulosti léčeni imunosupresivy, existuje zvýšené riziko vzniku PML. Nebyly provedeny žádné studie hodnotící účinnost a bezpečnost přípravku TYSABRI při převedení pacientů z DMT s imunosupresivním účinkem. Není známo, zda u pacientů převedených z těchto terapií na přípravek TYSABRI existuje zvýšené riziko PML, proto mají být tito pacienti častěji sledováni (tj. podobně jako pacienti převedení z imunosupresiv).

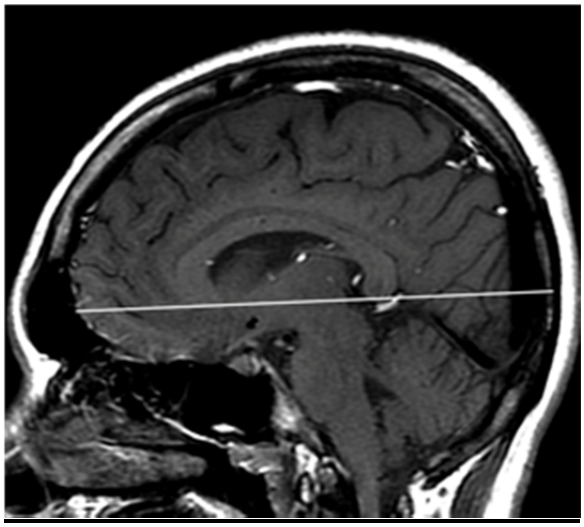
Souhrn doporučeného sledování pacientů je uveden na Obrázku 3.

Obrázek 3: Doporučené sledování pacientů



Standardní protokol MRI mozku (pro vstupní a rutinní každoroční screening všech pacientů):

- ***Síla pole skeneru >1,0 T, tloušťka řezu <5 mm bez mezer a s pokrytím celého mozku***
- ***Axiální zobrazení ze subkalózní linie***



Úplný MRI protokol
Sagitální a axiální 2D FLAIR nebo 3D FLAIR
Axiální FSE PD/T2
Axiální DWI
Axiální T1W spin echo sekvence před a po aplikaci kontrastní látky
Injekce gadolinia 0,1 mmol/kg během 30 sekund
5 minutová prodleva po aplikaci injekce kontrastní látky

Častější MRI u pacientů s vyšším rizikem se má provádět s použitím zkráceného protokolu. (FLAIR/T2-vážené a difúzně vážené zobrazení [DWI]).

Zkrácený protokol MRI (MRI screening) na sledování bezpečnosti u vysoce rizikových pacientů
Sagitální a axiální 2D FLAIR
Axiální FSE PD/T2W
Axiální DWI

Jestliže léze zjištěné pomocí MRI naznačují PML, je třeba provést úplný MRI protokol se zvýrazněním kontrastní látkou.

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

3 DIAGNOSTIKA PML

Zahrnuje rozlišení mezi příznaky/lézemi PML a příznaky/lézemi RS dle klinického stavu a výsledků MRI vyšetření.

3.1 Všeobecné zásady

Při poskytování péče pacientům s RS léčených přípravkem TYSABRI je třeba zvažovat následující body:

- Pacienti, jejich partneři a ošetřovatelé musí být informováni o příznacích, které mohou naznačovat časnou fázi PML (viz bod 8.2, Příloha 3 Karta pacienta a Příloha 4 Formuláře o zahájení léčby, pokračování v léčbě a ukončení léčby) a musí být poučeni o nutnosti sledovat tyto příznaky během léčby přípravkem TYSABRI a ještě přibližně dalších 6 měsíců po podání poslední dávky přípravku TYSABRI (PML byla rovněž hlášena až do 6 měsíců po podání poslední dávky přípravku TYSABRI 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 MRI mozku, musí být podávání natalizumabu přerušeno a nesmí být obnoveno, dokud nebude s jistotou vyloučena jiná patologie než RS. Nepředpokládá se, že přerušení léčby přípravkem TYSABRI na krátkou dobu (dny nebo týdny) sníží terapeutickou účinnost přípravku, což vyplývá z farmakodynamiky léčiva.**
- Rozhodnutí pozastavit léčbu přípravkem TYSABRI v jakémkoliv stádiu má být založeno na výchozím klinickém stavu, nálezech MRI, rozvoji příznaků nebo projevů a/nebo odezvě na léčbu kortikosteroidy.
- **V případě potvrzení PML musí být podávání přípravku TYSABRI trvale ukončeno.**
- **Léčbu je možné obnovit pouze tehdy, až bude vyloučena diagnóza PML (v případě potřeby opakováním klinických, MRI a laboratorních vyšetření, pokud přetrvává podezření na PML).**

3.2 Klinické rozlišení mezi PML a relapsem RS

Následující návod a algoritmus (Obrázek 4) popisuje navrhovaný postup při klinickém hodnocení nových nebo zhoršujících se neurologických příznaků u pacientů s RS léčených natalizumabem.

Nové nebo opakující se neurologické příznaky je třeba pečlivě vyšetřit a posoudit související patologii, např. RS nebo PML. Je důležité si uvědomit, že přítomnost nových neurologických příznaků není pro stanovení diagnózy PML potřebná, jestliže jsou nálezy na MRI konzistentní s PML a v centrálním nervovém systému (v mozkomíšním moku nebo v mozkové tkáni) je přítomný JC virus. Byly hlášeny případy asymptomatické PML. U asymptomatických pacientů jak s nízkým, tak i vysokým rizikem je třeba při hodnocení nálezu z MRI v rámci doporučeného monitoringu rizika PML pečlivě posoudit každou novou suspektní lézi. Zejména pokud byl použit zkrácený protokol (viz následující část Odlišení PML od relapsu RS pomocí MRI). V tabulce 1 jsou uvedeny klinické příznaky,

které pomáhají odlišit RS od PML. Je třeba poznamenat, že tabulka nezahrnuje vše a že příznaky obou těchto onemocnění se mohou ve velké míře překrývat. Lékaři si mají být vědomi toho, že klinický obraz PML nebo jiných oportunních infekcí je obtížně odlišitelný od RS, zejména na počátku onemocnění. Je důležité zaznamenat průběh a charakter dřívějších a současných příznaků a projevů, což usnadní péči o pacienty

Tabulka 1: Klinické příznaky RS a PML

	Příznaky naznačující:	
	RS[1]	**PML[2]**
Nástup	Akutní	Subakutní
Rozvoj	• Během hodin až dnů • Normálně se stabilizuje • Mohou se vyřešit i spontánně bez terapie	• Během týdnů • Progresivní
Klinické nálezy	• Diplopie • Parestézie • Paraparéza • Optická neuritida • Myelopatie	• Afázie • Behaviorální či kognitivní změny a neuropsychologická alterace • Retrochiazmatické výpadky vizu • Hemiparéza • Epileptické záchvaty • Ataxie (v případě GCN)

Literatura: Kappos *et al,* 2011

Jestliže nelze na základě klinického stavu vyloučit PML, je třeba co nejdříve provést další vyšetření včetně MRI (Obrázek 5, Tabulka 2) a/nebo lumbální punkce a vyšetření mozkomíšního moku (CSF) (Obrázek 6). Konečná diagnóza PML se má stanovit pouze na základě vyhodnocení klinického stavu, nálezu na MRI a prokázání přítomnosti DNA JC viru v centrálním nervovém systému (CNS).

Obrázek 4: Klinické hodnocení



[1] Viz Tabulka 1.
[2] Viz Tabulka 1.
[3] Lékaři musí kromě PML zvážit i jinou patologii než RS, zejména oportunní infekce.
[4] Relapsy je třeba léčit podle obvyklé klinické praxe. O krátkodobé léčbě steroidy lze uvažovat v případech, kdy je z klinických důvodů PML nepravděpodobná. Nedostatečná odezva na steroidy má být důvodem k dalšímu vyšetření.
[5] Klinické nálezy je třeba porovnat s klinickým obrazem* zaznamenaným na začátku této epizody.
[6] Jestliže v klinickém obrazu na začátku nebo během dalšího sledování klinického stavu přetrvává podezření na jinou patologii než RS, musí se podávání **VŠECH dalších infuzí** přerušit, dokud nebudou PML nebo jiné oportunní infekce definitivně vyloučeny.

Literatura: Kappos et al., 2011.

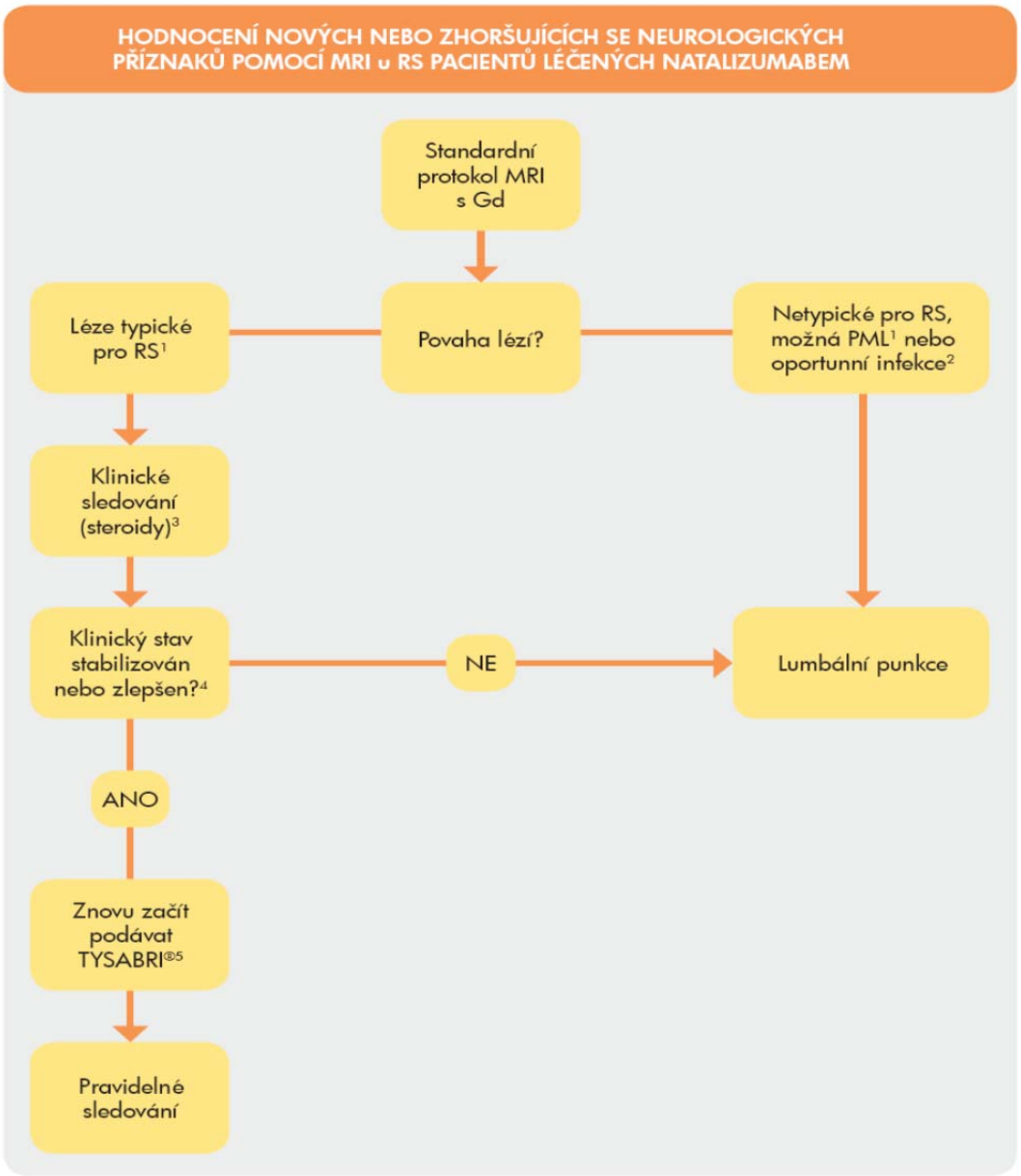
3.3 Odlišení PML od relapsu RS pomocí MRI

Na vyšetření pacientů byl navržen standardizovaný MRI protokol s kontrastní látkou a bez kontrastní látky tak, aby bylo možné získat nejlepší možné zobrazení jako pomůcku pro klinické rozhodování (Yousry et al., 2006, Yousry 2012). Na detekci PML je nejcitlivější sekvence FLAIR (Wattjes et al., Nat. Rev. Neurol. 2015). Sekvence difuzně váženého zobrazení (DWI) mohou rovněž pomoci při rozlišování nových lézí od chronických plak RS a změn na MRI obraze oproti předchozímu skenu (Wattjes et al., 2015; Mader et al., 2003). Pro každý skener je třeba zvolit takové parametry sekvence MRI, které umožní dobré zobrazení anatomie centrálního nervového systému (CNS) a vizualizaci lézí RS. Konzistentní používání standardního MRI protokolu pomůže včas rozpoznat změny na MRI obraze (Tabulka 2).

Další odborné informace o PML a její diferenciaci od RS pomocí MRI 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.

Obrázek 5: Hodnocení na základě MRI (viz kapitola 3.1).

Pokud na základě klinického stavu vznikne podezření na PML a vyšetření pomocí MRI není ihned dostupné, je třeba co nejdříve provést laboratorní vyšetření, např. lumbální punkci, za účelem vyloučení PML.



[1] Viz Tabulka 2. Porovnání se vstupním snímkem před zahájením léčby může pomoci při interpretaci MRI nálezu.
[2] Lékaři musí kromě PML zvážit i jinou patologii než RS, zejména oportunní infekce.
[3] Relapsy je třeba léčit podle obvyklé klinické praxe. O krátkodobé léčbě steroidy lze uvažovat v případech, kdy je z klinických důvodů PML nepravděpodobná. Nedostatečná odezva na steroidy má být důvodem k dalšímu vyšetření.
[4] Klinické nálezy je třeba porovnat s klinickým obrazem* zaznamenaným na začátku této epizody.
[5] O obnovení léčby přípravkem TYSABRI je možné uvažovat pouze tehdy, až budou na základě klinických nálezů a/nebo dalších vyšetření definitivně vyloučeny **PML nebo jiné oportunní infekce**.

Zdroj: Kappos et al, 2011

Tabulka 2: Parametry vizualizované na MRI
Tyto parametry je nutné zvážit při diferenciální diagnóze RS a PML.

Parametr	**Roztroušená skleróza**	**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.	Nepravidelný 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.	Hyperintenzivní. 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, kde může dojít ke splývání s chronickou Waldenströmovou makroglobulinemií. Bez omezení na ADC.
Atrofie	Difúzní atrofie s progresivním onemocněním RS.	Encefalomalacie po PML-IRIS a difúzní mozková atrofie v postižených oblastech.

(Zdroj: Kappos 2011; Yousry 2012; Wattjes & Barkhof 2014)

3.4 Laboratorní rozlišení mezi PML a relapsem RS

Algoritmus (Obrázek 6) poskytuje návod, jak je možné sloučit laboratorní vyšetření s hodnocením klinického stavu a posouzením nálezů na MRI.

Zjištění JCV DNA pomocí PCR v mozkomíšním moku u symptomatických či asymptomatických pacientů, u kterých jsou nálezy na MRI konzistentní s PML, potvrzuje diagnózu PML. Negativní výsledek PCR na přítomnost JCV však nevylučuje možnou diagnózu PML. V závislosti na klinickém obrazu a dostupnosti MRI má být včas provedeno vyšetření mozkomíšního moku (CSF). Jestliže není v mozkomíšním moku JCV DNA detekována a přetrvává-li významné klinické podezření na PML, je třeba 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 doporučených 10 kopií/ml (viz níže) a přetrvává-li vysoké podezření s ohledem na klinický stav a nálezy na MRI.

Vyšetření CSF na přítomnost JCV DNA

Analýza musí být založena na metodologii kvantitativní PCR v reálném čase s cílem maximalizovat citlivost a specificitu detekce. Doporučuje se použít test s limitem detekce (LoD) nejméně 10 kopií/ml. Tato hladina detekce je diagnosticky relevantní, jelikož PML byla potvrzena u pacientů s nízkým počtem kopií v CSF.

Jestliže na základě klinického stavu nebo MRI vyšetření podezření na PML přetrvává i přes negativní výsledek vyšetření přítomnosti JCV DNA (tj. nebylo detekováno) metodou PCR v místní nebo referenční laboratoři, a zejména pokud výsledek vychází z testu s limitem detekce (LoD), který je méně citlivý než doporučovaných 10 kopií/ml, doporučuje se provést další test na vyšetření přítomnosti JCV DNA (s týmž nebo čerstvým vzorkem CSF).

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) není v pozici, která by jej opravňovala certifikovat jednotlivé laboratoře. MAH však má povědomost o dvou centrálních laboratořích (Focus Diagnostics, Cypress, Kalifornie a Unilabs, Kodaň, Dánsko), které nabízejí analýzu PCR v reálném čase specifickou pro detekci JCV DNA v mozkomíšním mozku.

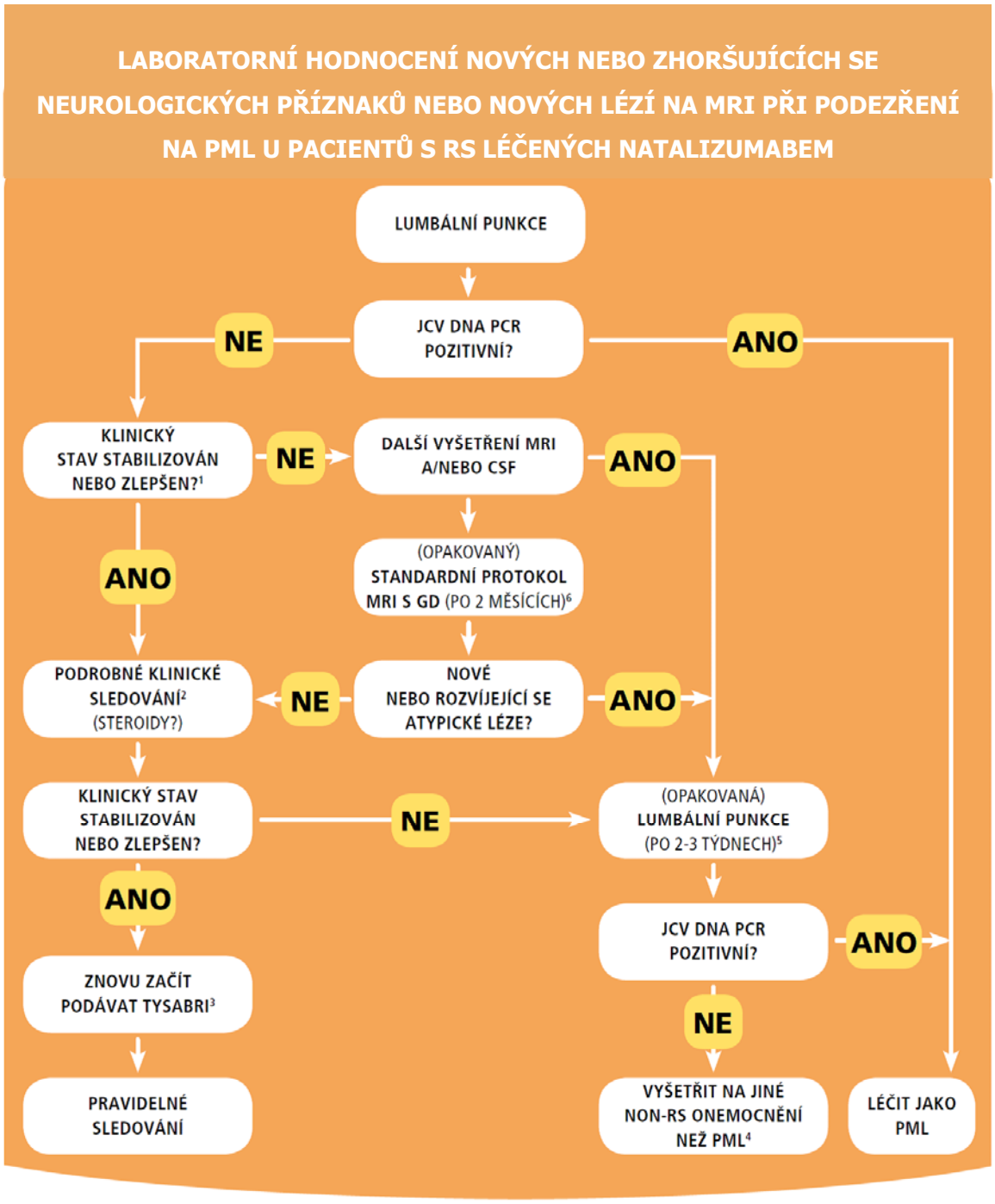
Analýza PCR v reálném čase používaná v laboratoři Unilabs byla vyvinuta a kvalifikována oddělením Translational Sciences společnosti Biogen a následně převedena do laboratoře Unilabs za účelem provedení validace a zavedení do klinické praxe. Analýza PCR v reálném čase v laboratoři Unilabs má limit detekce (LoD) 10 kopií/ml. Přímé (head-to-head) porovnání citlivosti testů používaných v laboratořích Unilabs a NIH (National Institute of Health v USA) nebylo provedeno. V literatuře publikované NIH byla však dvě hodnocení citlivosti popsána jako podobná, jelikož při vývoji testu byly použity podobné virové standardy a kontroly.

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 non-stop: +420 724 978 303, likvor@likvor.cz.
www.likvor.cz
Laboratoř může mít specifické požadavky na zacházení se vzorkem – prosíme, informujte se před odebráním vzorku. Laboratoř používá RealStar®, JCV PCR Kit 1.2 nebo 1.0. Laboratoř udává limit detekce 12,9 kopií/ml při izolaci 500 µl likvoru. Nebylo provedeno žádné přímé srovnání citlivosti testů prováděných v laboratoři Topelex s laboratoří NIH nebo Unilabs (viz níže).

Informace o postupu při odběru vzorků, zacházení se vzorky a o přepravě vzorků do centrální laboratoře 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. Společnost Biogen nezajišťuje přepravu vzorku do laboratoře Topelex v Praze.

Obrázek 6: Laboratorní diferenciace (viz kapitola 3.1).



[1] Klinické nálezy je třeba porovnat s klinickým obrazem zaznamenaným na začátku této epizody.
[2] Důkladná klinická kontrolní vyšetření se mají opakovat alespoň každé dva týdny. Relapsy je třeba léčit podle obvyklé klinické praxe. O krátkodobé léčbě steroidy lze uvažovat v případech, kdy je z klinických důvodů PML nepravděpodobná. Nedostatečná odezva na steroidy má být důvodem k dalšímu vyšetření.
[3] O obnovení léčby přípravkem TYSABRI je možné uvažovat pouze tehdy, až budou na základě klinických nálezů a/nebo dalších vyšetření definitivně vyloučeny PML nebo jiné oportunní infekce.

[4] Lékaři musí kromě PML zvážit i jinou patologii než RS, zejména oportunní infekce, nebo zvážit provedení biopsie mozku pro potvrzení/vyloučení přítomnosti JC viru.
[5] Jestliže přetrvávají výrazné klinické příznaky, je třeba vyšetření urychleně zopakovat.
[6] Nebo i dříve, vyžaduje-li si to klinický stav pacienta.

4 LÉČBA PML

Použití antivirotik, jako jsou cidofovir a cytarabin, nevedlo ke zlepšení výsledků u pacientů s PML (Hall 1998; Aksamit 2001; Marra 2002; Gasnault 2001).

Rekonstituce imunity (obnovení normálních imunitních funkcí) se ukazuje jako nejúčinnější léčba, přičemž důkazy vycházejí ze dvou oblastí výzkumu. První oblastí je HIV, kde v případě výskytu PML u neléčeného pacienta může zavedení HAART zvrátit průběh nemoci a vést k lepšímu výsledku. Druhý důkaz se vztahuje k výskytu PML u pacientů po transplantaci; jestliže je možné u těchto pacientů snížit imunosupresi, může to přinést lepší výsledek.

Dostupné údaje naznačují, že včasné rozpoznání a léčba PML může výsledek léčby zlepšit (Antinori et al., 2003; Berenguer et al., 2003; Clifford et al., 1999; Crowder et al., 2005; Geschwind et al., 2001; Shitrit et al., 2005). Rozpoznání PML v raném stádiu a ukončení léčby přípravkem TYSABRI umožňuje rekonstituci imunity, což přispělo k přežití pacienta s RS v případě, který popsala Langer-Gould a kolegové (2005). Ve studii s 12 pacienty s RS byl hodnocen vliv výměny plasmy (PLEX) na clearance a farmakodynamiku natalizumabu. Odhadované celkové množství odstraněného léčiva po 3 výměnách plasmy (v rozmezí 5 - 8 dní) bylo přibližně 70 - 80 % (Khatri et al., 2009). V porovnání s těmito výsledky byla pozorována přibližně 40% redukce v důsledku samotného ukončení podávání přípravku (bez výměny plasmy) za podobně dlouhou dobu sledování. Tyto údaje rovněž naznačují, že k důslednějšímu snížení koncentrace natalizumabu pod subterapeutické hladiny bude možná zapotřebí provést další cykly výměny plasmy (celvkem až 5 během 10 dní). To může být prospěšné pro rychlejší obnovení imunokompetence, což by mohlo případně napomoci zvládnutí infekce JC virem. Není známo, zda výměna plasmy nebo imunoadsorpce na odstranění natalizumabu a urychlení obnovy imunity jsou klinicky prospěšné. Než bude možné učinit jakékoli jednoznačné závěry o klinickém přínosu tohoto zákroku, bude třeba provést analýzu dalších případů společně s hodnocením dlouhodobého klinického stavu pacientů po výměně plasmy nebo imunoadsorpci. Lékaři si kromě toho musí být vědomi jednoho důsledku imunitní rekonstituce v procesu zotavování se z PML: než se projeví klinické zlepšení, může se rozvinout tzv. imunorestituční zánětlivý syndrom (IRIS, viz níže) spojený se zhoršením klinického stavu. Tento klinický stav byl pozorován ve většině případů PML hlášených po uvedení přípravku na trh.

4.1 Imunorestituční zánětlivý syndrom (IRIS)

Klinické neurologické zhoršení u pacientů s PML a/nebo JCV GCN může být způsobeno destrukcí tkáně v centrálním nervovém systému infekcí JC virem nebo intracerebrální imunitní zánětlivou reakcí známou jako imunorestituční zánětlivý syndrom (IRIS), ke které dochází při obnově imunitní funkce. 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 MRI 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 komatu a úmrtí. Přestože by se dalo očekávat, že množství viru JC v CSF se při IRIS sníží, je rovněž možné, že vzhledem k narušení hematoencefalické bariéry (HEB) a uvolnění JC viru z buněk rozložených během IRIS se jeho množství může zvýšit.

U HIV pozitivních pacientů se IRIS obvykle objeví do 2 až 3 měsíců od zahájení léčby HAART. U pacientů léčených přípravkem TYSABRI se IRIS projevil v rozmezí dní až několika týdnů po odstranění TYSABRI výměnou plasmy (PLEX) nebo imunoadsorpcí (IA). Ačkoli zánětlivá reakce po imunorestituci může být nezbytným krokem k odstranění buněk infikovaných virem JC, bude pravděpodobně nevyhnutelné nasadit léčbu na potlačení aktivní imunitní reakce, aby se zabránilo potenciálnímu poškození, které může IRIS způsobit (Talan, 2009; Elston a Thacker, 2009). Poněvadž se může jednat o život ohrožující stav, vyžaduje si léčbu na jednotce intenzivní péče. Pro včasné zjištění IRIS je po provedení výměny plasmy (PLEX) nebo imunoadsorpce (IA) vhodné pravidelné klinické sledování pacientů včetně MRI vyšetření. 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 (Tan et al., 2009; Clifford et al, 2010). V literatuře se uvádí následující terapeutický režim pro případ 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.

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. Jelikož vědecké a medicínské poznatky týkající se diagnostických kritérií a léčby IRIS se rychle vyvíjejí, prosím, kontaktujte medicínské oddělení místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci, které disponuje aktuálními informacemi o nejnovějších doporučeních pro léčbu IRIS.

5 PROGNÓZA

Včasná diagnóza, monitorování klinického stavu, monitorování pomocí MRI, ukončení léčby přípravkem TYSABRI a výměna plazmy (PLEX) mohou zmírnit důsledky PML u postižených pacientů léčených přípravkem TYSABRI.

Z 582 potvrzených případů PML po uvedení přípravku na trh hlášených celosvětově k 7. srpnu 2015 pocházelo 173 případů z klinických nebo observačních studií a 409 případů bylo hlášeno spontánně. Míra přežití u potvrzených případů PML hlášených po uvedení

přípravku na trh je 77 % (448 z 582 pacientů přežilo), tudíž míra mortality je 23 % (134 z 582 pacientů zemřelo).

Asymptomatická PML (v porovnání se symptomatickou PML)

Byly hlášeny případy asymptomatické PML, přičemž prvotní podezření vzniklo na základě MRI nálezů, a později byla PML potvrzena pozitivním výsledkem testu na přítomnost JCV DNA v CSF. K 4. červnu 2015 bylo 62 z 566 potvrzených případů PML (10,9 %) klinicky asymptomatických v době stanovení diagnózy PML, která byla primárně zjištěna pomocí MRI. Následné sledování se uskutečnilo u 48 z 62 případů (77,4 %) s průměrnou a střední délkou trvání 12,4 měsíců a 11,8 měsíců (v rozmezí 1 až 33,6 měsíců). V době poslední kontroly bylo naživu až 95 % (59/62) pacientů a u 3 pacientů mělo onemocnění fatální výsledek. V době analýzy byly u 63 % (39/62) pacientů s asymptomatickým nástupem k dispozici údaje ze sledování za časové období minimálně 6 měsíců. Ze 48 pacientů, o kterých byly k dispozici údaje z následného sledování, většina (70,8 %; 34/48) byla bez klinických příznaků, zatímco 29,1 % (14/48) pacientů se stalo symptomatickými následně po stanovení diagnózy PML. U pacientů, kteří se stali symptomatickými, byla střední délka doby od prvního podezření na základě nálezu na MRI do nástupu příznaků 17 dnů (průměr 32,2 dnů, rozmezí 1 až 151).

- Asymptomatičtí pacienti s PML měli kratší dobu od podezření na PML do stanovení diagnózy PML v porovnání se symptomatickými pacienty s PML (střední hodnota 28 dní oproti 53 dnům).
- Kromě toho měli asymptomatičtí pacienti s PML lokalizovanější PML na MRI mozku v době podezření v porovnání se symptomatickými pacienty s PML.
- Byl pozorován vyšší podíl asymptomatických pacientů s PML, kteří na snímku MRI vykazovali unilobární léze PML v době stanovení diagnózy v porovnání se symptomatickými pacienty s PML (60 % versus 37 %).
- Naopak 16 % asymptomatických pacientů mělo rozšířenou PML na snímku MRI ve srovnání se 40 % symptomatických pacientů.

Zdá se, že v porovnání se symptomatickými pacienty je u asymptomatických pacientů nárůst postižení po stanovení diagnózy PML v průběhu času menší, jak naznačuje skóre EDSS a vyšší Karnofského skóre (symptomatičtí pacienti však měli mírně vyšší stupeň postižení před PML v porovnání s asymptomatickými pacienty). Asymptomatičtí pacienti s PML měli také vyšší míru přežití v porovnání se symptomatickými pacienty (95 % oproti 74 %).

6 PML DIAGNOSTIKOVANÁ PO UKONČENÍ LÉČBY NATALIZUMABEM

- I když většina případů PML se vyskytla během léčby přípravkem TYSABRI, byly hlášeny i případy zjištěné více než 4 týdny po podání poslední infúze.
- Z celkového počtu 566 potvrzených případů PML hlášených k 4. červnu 2015 byl nástup PML znám u 98 % (555) pacientů.
- U sedmdesáti čtyř (13 %) pacientů došlo k nástupu PML více než 4 týdny po podání poslední infúze.
- Osm (11 %) z těchto pacientů bylo asymptomatických, přičemž původní podezření na PML bylo založeno na nálezu z MRI.

- Devět (12 %) pacientů zemřelo a 65 (88 %) pacientů bylo v době provádění analýzy naživu.
- Expozice přípravkem TYSABRI byla v rozsahu od 8 do 90 měsíců (průměrná hodnota 43 a střední hodnota (medián) 42,5), přičemž většina pacientů (81 %; 60/74) byla léčená déle než 24 měsíců.
- Interval mezi podáním poslední infúze a nástupem PML se pohyboval v rozmezí 1 až 6 měsíců, přičemž průměrná hodnota činila 2,1 měsíce a střední hodnota (medián) 1,8 měsíce. Většina případů (88 %; 65/74) se vyskytla do 3 měsíců po podání poslední infúze.

Jelikož byl výskyt PML hlášen po ukončení léčby u pacientů, u nichž nebyly v době ukončení léčby zjištěny nálezy naznačující PML, pacienti a lékař musí nadále pozorně sledovat jakékoliv nové projevy a příznaky, které mohou naznačovat PML, a pacienty je třeba nadále monitorovat podle stejného MRI protokolu, spojeného s jejich úrovní rizika vzniku PML, přibližně dalších 6 měsíců po ukončení léčby. V rámci monitoringu je nutné brát v úvahu i přechod na jinou léčbu modifikující RS, která je spojena se známým nebo potenciálním rizikem vzniku PML.

7 NEŽÁDOUCÍ REAKCE SPOJENÉ S INFUZEMI

7.1 Hypersenzitivita

K hypersenzitivním reakcím obvykle došlo během podávání infuze nebo v průběhu 1 hodiny po ukončení infuze.

7.2 Léčba hypersensitivních reakcí spojených s infuzí v klinické praxi

Musí být k dispozici prostředky pro zvládnutí hypersenzitivních reakcí.

Po naředění se má infuze podávat přibližně 1 hodinu a u pacientů se musí během podávání infuze a až do 1 hodiny po ukončení podávání infuze sledovat možný výskyt projevů a příznaků hypersenzitivních reakcí. V případě hypersenzitivní reakce během infuze (např. kopřivka se systémovými příznaky či bez nich, anafylaxe) má být podávání přípravku okamžitě přerušeno a má se zajistit vaskulární přístup pro neodkladnou léčbu a podávání tekutin. Okamžité hypersenzitivní reakce je třeba léčit podle jejich závažnosti a standardního léčebného postupu v daném zdravotnickém zařízení. U pacientů, kteří prodělali hypersenzitivní reakci, musí být léčba přípravkem TYSABRI trvale ukončena.

7.3 Jiné nežádoucí reakce spojené s infuzemi

Ve dvouletých kontrolovaných klinických studiích s pacienty s RS byla událost související s infuzním podáním přípravku definována jako nežádoucí příhoda, která se vyskytuje během podávání infuze nebo do 1 hodiny po ukončení infuze. K tomu došlo u 23,1 % pacientů s RS léčených přípravkem TYSABRI (placebo: 18,7 %). Tyto případy zahrnovaly závratě, nauseu, kopřivku a ztuhlost. Tyto příhody měly obvykle mírný průběh, ustoupily po ukončení podávání infuzí a nevyžadovaly přerušení léčby.

7.4 Protilátky proti natalizumabu v klinické praxi

Jestliže přibližně po 6 měsících léčby dojde k poklesu účinnosti nebo přetrvávají-li nežádoucí reakce spojené s podáváním infuzí (u pacientů s hypersenzitivními reakcemi je potřeba ukončit léčbu), je nutné soustředit pozornost na perzistentní protilátky. V těchto případech je potřeba vyšetřit přítomnost protilátek, a pokud opakovaný test nejméně po 6 týdnech potvrdí pozitivní výsledek, je třeba léčbu ukončit, protože perzistentní protilátky jsou spojovány s významným snížením účinnosti přípravku TYSABRI a se zvýšenou incidencí hypersenzitivních reakcí. Pacienti, kteří byli po úvodní krátké expozici na přípravek TYSABRI (1-2 infuze) delší období bez léčby, jsou vystaveni vyššímu riziku tvorby protilátek proti natalizumabu a/nebo hypersenzitivitě, jakmile se podávání dávek obnoví. Proto se má vyšetřit přítomnost protilátek proti natalizumabu a pokud bude nález pozitivní i při opakovaném testu nejméně po 6 týdnech, pacient nemá pokračovat v léčbě přípravkem TYSABRI.

Vyšetření protilátek proti natalizumabu je možné realizovat v následující laboratoři:

Neurologisches Routinelabor
Medical University Innsbruck
Innrain 66, 2. Stock
A-6020 Innsbruck
Austria
Tel.: +43-512 504 24264
Fax: +43-512 504 24266
E: neuro.labor@uki.at
http://www.i-med.ac.at/neurologie/patienten/liquor.html.

8 INFORMACE PRO PACIENTY

Lékaři musí informovat pacienty o přínosech a rizicích přípravku TYSABRI a předat jim před zahájením léčby Kartu pacienta (viz Příloha 3) a dále je pravidelně informovat o riziku vzniku PML. Vzhledem ke zvyšujícímu se riziku vzniku PML v závislosti na délce léčby má odborný lékař spolu s pacientem opětovně přehodnocovat přínosy a rizika léčby. Pacient má být znovu po 24 měsících informován o rizicích PML souvisejících s přípravkem TYSABRI a společně se svými ošetřovateli má být poučen o časných projevech a příznacích PML. Pacienti, kteří končí léčbu přípravkem TYSABRI, mají být rovněž informováni, že případy PML se vyskytly u pacientů v období až do 6 měsíců po poslední dávce přípravku. Za takové situace je třeba pokračovat ve stejném protokolu monitorování po dobu přibližně šesti měsíců po ukončení léčby. Vzory formulářů o zahájení léčby, pokračování v léčbě a ukončení léčby jsou uvedeny v Příloze 4.

Monitorování pacientů je zajištěno zřízením národního registru TOP, který zahrne i všechny pacienty účastnící se neintervenční observační studie TOP (TYSABRI Observational Program). Proto je velmi důležité začlenit a vést dokumentaci všech pacientů léčených přípravkem TYSABRI již ve studii TOP. 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 studie/registru TOP. Hlavní zkoušející podá informace o tom, jak zařadit pacienta do studie/registru TOP.

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 zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: 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
Email: medical-cz@biogen.com Tel.: +420 255 706 200

8.1 Informování pacientů o přínosech a rizicích

Lékaři mají předat pacientům PIL a informovat pacienty o tom, že je důležité dávky přípravku TYSABRI užívat bez přerušení, zejména v průběhu prvních měsíců léčby (viz bod 7.1 Hypersenzitivita).

Lékaři mají poučit těhotné ženy o používání přípravku 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 přerušení léčby 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:

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

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

Tyto informace mají být poskytnuty pacientům:

- před zahájením léčby,
- po 24 měsících léčby,
- a po ukončení léčby,

aby byli pacienti podrobně informovaní o riziku PML.

8.2 Karta pacienta

Pacienti musí obdržet Kartu pacienta.

Karta pacienta připomíná pacientům, že vzhledem k riziku PML spojeném s přípravkem TYSABRI se musí obrátit na svého lékaře, pokud se domnívají, že se jejich RS zhoršuje, nebo pokud si oni nebo jejich rodinní příslušníci všimnou nových příznaků, jako například změny nálady a chování, poruchy paměti, motorické slabosti, potíží s řečí a komunikací. Partneři a ošetřovatelé 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 přípravku TYSABRI, protože projevy a příznaky naznačující PML se mohou vyskytnout až do 6 měsíců po ukončení léčby. Pacienti a jejich ošetřovatelé mají nahlásit jakékoliv 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 balíčku pro lékaře. Další karty lze objednat u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci, kontaktní údaje jsou uvedeny v balíčku.

9 POUŽITÁ LITERATURA

Aksamit AJ. Treatment of non-AIDS progressive multifocal leukoencephalopathy with cytosine arabinoside. J Neurovirol 2001;7:386-390.

Agnihotri SP. JCV GCN in a natalizumab-treated MS patient is associated with mutations of the VP1 capsid gene. Neurology 2014; 83: 727-32.

Antinori A, Cingolani A, Lorenzini P, et al.. Clinical epidemiology and prolonged survival of progressive multifocal leucoencephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: Data from the Italian registry investigative neuroAIDS (IRINA). J Neurovirol 2003; 9 Suppl 1:47-53.

Berenguer J, Miralles P, Arrizabalanga J et al.. Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. Clinical Infectious Diseases 36: 2003, 9:228-235.

Berger JR, Pall L, Lanska D et al. PML in patients with HIV infection. J Neurovirol 1998; 4:59–68.

Bozic C, Subramanyam M, Richman S, Zhang A, Ticho B. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. European Journal of Neurology 2014; 21: 299–304.

Cinque P, Scarpellini P, et al.. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction. AIDS 1997; 11:1–17.

Clifford DB, Yiannoutsos C, Glicksman M, et al.. HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Neurology 1999; 52:623-5.

Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, Arendt G, Giovanonni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. Lancet Neurology 2010:9; 438-46.

Crowder CD, Gyure KA, Drachenberg CB, et al.. Successful outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in a renal transplant patient. Am J Transplant 2005; 5:1151-1158.

Elston JW and H Thaker. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. International Journal of STD and AIDS 2009; 20:221-224.

Gasnault J, Kousignian P, Kahraman M, et al.. Cidofovir in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a monocenter observational study with clinical and JC virus load monitoring. J Neurovirol 2001; 7:375-381.

Geschwind MD et al.. The relative contributions of HAART and alpha-interferon for therapy of progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. Journal of Neurovirology 2001; 7(4):353-357.

Hall CD, Dafni U, Simpson D, et al.. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trial Groups 243 Team. N Engl J Med 1998; 338:1345-1351.

Kappos et al.. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient monitoring and selection. Lancet Neurol 2011; 10:745-758.

Kean JM, Rao S, Wang M, Garcea RL. Seroepidemiology of human polyomaviruses. PLoS Pathog 2009; 5(3):e1000363.

Khatri BO, Man S, Giovannoni G, et al.. The effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. Neurology 2009; 72:402-409.

Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, Vyse A, Minor P, Brown DWG, Miller E. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. J Med Virol 2003 Sep; 71(1):115-23.

Langer-Gould A, Atlas S. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient Treated with Natalizumab. N Engl J Med 2005; 353:375-81.

Mader I, Herrlinger U, Klose U, Schmidt F, Küker W. Progressive multifocal leukoencephalopathy: analysis of lesion development with diffusion-weighted MRI. Neuroradiology 2003; 45:717-21.

Marra CM, Rajicic N, Barker DE, et al.. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. AIDS 2002; 16:1791-1797. Erratum in AIDS 2002; 17:281.

Portegiesa P,Solodb L. Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. Eur J Neurol 2004; 11:297–304.

Schippling S, Kempf C, Büchele F, Jelcic I, Bozinov O, Bont A, Linnebank, M., Sospedra, M., Weller, M., Budka, H. and Martin, R. (2013), JC virus granule cell neuronopathy and GCN–IRIS under natalizumab treatment. Ann Neurol., 74: 622–626. doi: 10.1002/ana.23973.

Shitrit D, Lev N, Bar-Gil-Shitrit A, Kramer MR. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. Transpl Int 2005; 17:658-65.

Talan J. HAART therapy for HIV-AIDS prompts PML and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. Neurology Today, 2009 Feb, 8-9.

Tan K, Roda R, Ostrow L et al.. PML-IRIS in patients with HIV infection. Clinical manifestations and treatment with steroids. Neurology 2009; 72:1458-1464.

Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. Current Opin Neurol 2014 Jun; 27 (3): 260-71.

Wattjes MP, Rovira À, Miller D, Yousry TA, Sormani MP, de Stefano MP, Tintoré M, Auger C, Tur C, Filippi M, Rocca MA, Fazekas F, Kappos L, Polman C, Frederik Barkhof, Xavier Montalban; MAGNIMS study group. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-establishing disease prognosis and monitoring patients. Nat Rev Neurol. 2015 Oct; 11(10):597-606.

Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, Curfman B, Miszkiel K, Mueller-Lenke N, Sanchez E, Barkhof F, Radue EW, Jäger HR, Clifford DB. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. N Engl J Med 2006 Mar 2; 354(9):924-33.

Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, Gass A, Richert ND, Radue EW, Filippi M. MRI pattern in natalizumab-associated progressive multifocal Leukoencephalopathy. Ann. Neurol. 2012 Nov; 72(5):779-87. DOI: 10.1002/ana.23676.

10 PŘÍLOHY

10.1 Příloha 1: Souhrn údajů o přípravku (SPC)

10.2 Příloha 2: Příbalová informace (PIL)

10.3 Příloha 3: Karta pacienta

10.4 Příloha 4: Formuláře o zahájení léčby, pokračování v léčbě a ukončení léčby