



INFORMACIJE ZA LIJEČNIKE* I SMJERNICE ZA LIJEČENJE BOLESNIKA S MULTIPLOM SKLEROZOM KOJI PRIMAJU LIJEK TYSABRI (natalizumab)

*TYSABRI u terapiju smije propisati i nadgledati njegovu primjenu samo liječnik specijalist, iskusan u dijagnostici i liječenju neuroloških stanja, u centrima u kojima je osiguran pravodobni pristup snimanju magnetskom rezonancijom (MR-om).

Informacije za liječnike i Smjernice za liječenje bolesnika s multiplom sklerozom predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka Tysabri u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka.

▼ Ovaj lijek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbjednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo ovog lijeka.

SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU

- Liječenje TYSABRIJEM trebaju započeti i neprekidno nadgledati specijalizirani liječnici s iskustvom u dijagnozi i liječenju neuroloških stanja, u ustanovama gdje postoji stalan pristup uređaju za magnetsku rezonanciju (MR).
- Informacija da je s TYSABRIJEM moguća pojava atipičnih/oportunističkih infekcija, posebno PML, koja uključuje:
 - Oportunističke infekcije (osim PML-a):
 - TYSABRI povećava rizik od razvoja encefalitisa, meningitisa i akutne retinalne nekroze (ARN-a) izazvane virusima herpes simplex i varicella zoster.
 - Smjernice za probir na ARN.
 - Rizik za PML raste s produljenjem trajanja liječenja te da liječenje u trajanju duljem od 24 mjeseca nosi dodatni rizik i ostale čimbenike povezane s povećanim rizikom za PML
 - Prisutnost anti-JCV protutijela
 - Razina odgovora protutijela (indeks) za bolesnike bez imunosupresivnog liječenja u anamnezi
 - Liječenje imunosupresivima prije primjene TYSABRIJA
- Stratifikacija rizika za pojavu PML-a temeljem identificiranih čimbenika rizika i predstavljanje rizika od PML-a u određenom vremenskom intervalu liječenja, kao i kumulativni rizik za PML
- Algoritam procjena rizika od PML-a objedinjuje rizik od PML-a po statusu anti-John-Cunninghamov virus (JCV) antitijela, prethodnoj upotrebi imunosupresiva (IS-a) te trajanju liječenja (u godinama liječenja) te stratificira rizik po vrijednosti indeksa kada je to primjenjivo.
- Preporuka za snimanje bolesnika MR-om po sljedećem rasporedu:
 - Unutar 3 mjeseca prije početka primanja TYSABRIJA
 - Svake godine tijekom liječenja TYSABRIJEM
 - Češća snimanja MR-om (npr. svakih 3 do 6 mjeseci) za bolesnike s većim rizikom od PML-a.
 - Pri prvoj naznaci simptoma koji ukazuju na mogućnost PML-a.
- Opis MR protokola za početni, rutinski probir i u slučaju sumnje na PML
- Testiranje na anti-JCV protutijela, učestalost testiranja, tumačenje kvalitativnih i kvantitativnih rezultata, seroprevalencija JCV protutijela i stope serokonverzije tijekom vremena
- Dijagnoza i prognoza simptomatskog i asimptomatskog PML-a
 - diferencijacija između PML-a i multiple skleroze
 - rano otkrivanje i intervencija mogu poboljšati ishod

SADRŽAJ

1. UVOD	4
2. OPORTUNISTIČKE INFEKCIJE, UKLJUČUJUĆI PML	5
2.1. Definicija	5
2.2. Infekcije herpes virusima	5
2.3. Progresivna multifokalna leukoencefalopatija	5
2.3.1. Epidemiologija	5
2.3.2. Etiologija	6
2.3.3. Patologija	6
2.3.4. PML kod bolesnika liječenih lijekom TYSABRI	6
2.3.5. Čimbenici rizika za PML	6
2.3.6. Produljenje intervala doziranja radi smanjenja rizika od PML-a	9
2.3.7. Preporučeno nadziranje bolesnika	11
2.3.7.1. Testiranje na anti-JCV protutijela	11
2.3.7.2. Preporučeno MR praćenje radi ranog otkrivanja PML-a	11
2.3.8. Dijagnoza PML-a	13
2.3.8.1. Opća načela	13
2.3.8.2. Klinička procjena	14
2.3.8.3. Razlučivanje PML-a od recidiva MS-a magnetskom rezonancijom (MR)	15
2.3.8.4. Laboratorijske pretrage	16
2.3.9. Zbrinjavanje PML-a	17
2.3.9.1. Liječenje imunorekonstitucijskog upalnog sindroma	17
2.3.10. Prognoza	18
2.3.11. PML dijagnosticiran nakon prekida liječenja lijekom TYSABRI	19
3. EDUKACIJSKE SMJERNICE	19
3.1. Informiranje bolesnika o koristima i rizicima	20
3.2. Kartica s upozorenjem za bolesnika	20
4. LITERATURA	21
5. DODACI	21

POPIS TABLICA

Tablica 1:	Protokoli MR snimanja	13
Tablica 2:	Klinička obilježja MS-a i PML-a	14
Tablica 3:	Obilježja MR nalaza	18

POPIS SLIKA

Slika 1:	Algoritam procjene rizika od PML-a	7
Slika 2:	Kumulativni rizik od PML-a tijekom vremena za bolesnike koji su pozitivni na anti-JCV protutijela, stratificirane po prethodnom IS-u	9
Slika 3:	Kaplan-Meirove procjene kumulativnog rizika od PML-a za analize primarnog (A) i sekundarnog (B) EID-a	10
Slika 4:	Preporučeno MR praćenje	12

1. UVOD

Ove smjernice namijenjene su liječnicima koji propisuju TYSABRI i nadgledaju njegovu primjenu u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje lijeka u promet, kako bi se osigurala njegova sigurna i učinkovita primjena. Dokument sadrži informacije kojima se treba koristiti zajedno s onima u Sažetku opisa svojstava lijeka (engl. *Summary of Product Characteristics, SmPC*) (Dodatak 1) i podržan je i obrascima za početak liječenja, nastavak liječenja i trajni prekid liječenja (engl. *Treatment Initiation, Continuation and Discontinuation Forms*) (Dodatak 4). Te smjernice osiguravaju dodatne mjere za smanjenje rizika; primarne smjernice pogledajte u Sažetku opisa svojstava lijeka.

Paket za liječnike uključuje i kopiju Upute o lijeku (engl. *Patient Leaflet, PL*) te **Karticu s upozorenjem za bolesnika** (engl. *Patient Alert Card*) (Dodatak 2 i 3).

Preporučuje se da liječnici koji propisuju i nadgledaju liječenje lijekom TYSABRI podijele mjerodavna poglavlja ovog dokumenta s radiolozima uključenima u diferencijalnu dijagnostiku progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML-a).

Dokument sa smjernicama korištenja usmjeren je primarno na PML, koji trenutno predstavlja najvažniju neželjenu reakciju koja pogađa bolesnike liječene lijekom TYSABRI i pruža praktični savjet liječnicima koji se ne nalazi u Sažetku opisa svojstva lijeka (SmPC).

Druge važne sigurnosne informacije vezane za primjenu lijeka TYSABRI i informacije vezane za odabir bolesnika prikladnih za liječenje lijekom TYSABRI u potpunosti su opisane u Sažetku opisa svojstava lijeka (SmPC) te bi liječnici trebali osigurati da se ovaj dokument sa smjernicama primjenjuje zajedno sa SmPC-om.

2. OPORTUNISTIČKE INFEKCIJE, UKLJUČUJUĆI PML

Liječnici koji propisuju lijek moraju biti svjesni mogućnosti da se pri liječenju lijekom TYSABRI mogu javiti PML i druge oportunističke infekcije, te događaje trebaju imati na umu pri diferencijalnoj dijagnostici svih infekcija koje se jave u bolesnika liječenih lijekom TYSABRI. Slučajevi PML-a također su prijavljeni u bolesnika do 6 mjeseci nakon uzimanja zadnje doze lijeka TYSABRI. Bolesnike te njihove partnere/partnerice i skrbnike također treba upoznati sa simptomima koji mogu upućivati na rani PML i savjetovati ih da nastave biti oprezni otprilike 6 mjeseci nakon trajnog prekida liječenja lijekom TYSABRI ([vidjeti poglavlje 3.2, Dodatak 3 i Dodatak 4](#)).

Posumnja li se na oportunističku infekciju, potrebno je prekinuti primjenu lijeka TYSABRI dok se daljnjom obradom bolesnika ne isključi infekcija.

2.1. Definicija

Oportunistička infekcija definira se kao ona prouzročena organizmom koji općenito ne izaziva bolest ili izaziva blagu, odnosno samoograničavajuću, bolest u ljudi čiji imunološki sustav funkcionira uredno, ali izaziva značajniju bolest kod ljudi s oslabljenim imunitetom.

2.2. Infekcije herpes virusima

TYSABRI povećava rizik od pojave encefalitisa, meningitisa i akutne retinalne nekroze uzrokovanih herpes simpleks i varicela zoster virusima:

- Encefalitis, meningitis: nakon stavljanja lijeka u promet bilo je prijava ozbiljnih, po život opasnih i nekad slučajeva sa smrtnim ishodom u bolesnika s multiplom sklerozom (MS-om) koji su liječeni lijekom TYSABRI.
- Akutna retinalna nekroza: to je rijetka fulminantna, potencijalno zasljepljujuća virusna infekcija mrežnice. U postmarketinškom razdoblju, uočeni su rijetki slučajevi akutne retinalne nekroze u bolesnika koji primjenjuju TYSABRI; neki slučajevi su se pojavili kod bolesnika s herpes infekcijama središnjeg živčanog sustava (SŽS-a) (npr. herpes meningitis i encefalitis). Bolesnike kod kojih se javljaju simptomi na oku poput smanjene oštine vida, crvenilo oka i bol u oku treba uputiti na pregled mrežnice radi utvrđivanja akutne retinalne nekroze.

2.3. Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

2.3.1. Epidemiologija

PML je subakutna, progresivna infektivna bolest SŽS-a prouzročena John Cunningham virusom (JCV-om). Opisana je od 1930-ih godina, a termin je prvi put korišten 1958. g. Prvi put je opisana kao rijetka komplikacija limfoproliferativnih bolesti u bolesnika srednje dobi i starijih. Također su prijavljeni slučajevi nastali kao posljedica liječenja bolesnika s autoimunim poremećajima te primatelja transplanata solidnih organa imunosupresivima (IS-ovima).

Ispitivanje prevalencije u kojoj se koristio test na serumska anti-JCV protutijela (STRATIFY JCV) na više od 6000 bolesnika s dijagnozom MS-a pokazala je prevalenciju anti-JCV protutijela od oko 55%. Prevalencija anti-JCV protutijela u EU je zabilježena u rasponu od 48,8% do 69,5% u Europskoj uniji u presječnoj (cross sectional) studiji bolesnika s MS-om, bez obzira na liječenje. U populaciji MS bolesnika, prevalencija anti-JCV protutijela raste s dobi i niža je u žena nego u muškaraca u svim ispitivanim skupinama. Ovi rezultati su u skladu s literaturnim podacima iz literature za zdravu populaciju koristeći dobivenim pomoću slične metodologije. Općenito, na prevalenciju anti-JCV protutijela nije utjecalo prethodno uzimanje IS-ova ili prethodno uzimanje lijeka TYSABRI, kao niti trajanje izloženosti lijeku TYSABRI.

2.3.2. Etiologija

PML zahvaća subkortikalnu bijelu tvar, a uzrokuje ju ponovna aktivacija JCV-a, ljudskog poliomavirusa. Smatra se da do početne infekcija JCV-om dolazi tijekom ranog djetinjstva, nakon čega se virus primarno zadržava u bubrezima. Infekcija arhetipskim virusom ne izaziva bolest. Međutim, smatra se da mutacije u nekodirajućem području, a potom kapsidnom protein-kodirajućem području virusne deoksiribonukleinske kiseline (DNK) vode do patogenog oblika koji može prodrijeti u mozak i inficirati SŽS. U kombinaciji s kompromitiranim imunološkim sustavom (npr. infekcijom virusom humane imunodeficijencije [HIV-om], sistemskom imunosupresijom, upotrebom antineoplastičnih sredstava ili nekim zloćudnim bolestima) može doći do reaktivacije tog neurotropičnog virusa, što za posljedicu ima PML.

2.3.3. Patologija

Replikacija JCV-a u mozgu izaziva litičku infekciju oligodendrocita s posljedičnom široko rasprostranjenom destrukcijom mijelina. U subkortikalnoj bijeloj tvari nastaju mikroskopske lezije koje se povećavaju te se mogu stapati, poprimajući karakterističan izgled na snimci magnetskom rezonancijom (MR-om).

Osim oligodendrocita, JCV može također inficirati i cerebelarne zrnate neurone što rezultira razvojem neuronopatije zrnatih stanica (engl. *Granule cell neuronopathy*, GCN) prouzročenih JCV-om. JCV GCN je povezana s mutacijama C-završetka JCV VP1 gena koji kodira glavni protein kapside. JCV GCN se može pojaviti sam ili u kombinaciji s PML-om. Postoje vrlo rijetke prijave JCV GCN-a u bolesnika koji su primali TYSABRI.

2.3.4. PML kod bolesnika liječenih lijekom TYSABRI

Tijekom produljenih predregistracijskih ispitivanja prijavljena su 2 slučaja PML-a kod bolesnika s MS-om, a cjelokupna sigurnosna evaluacija otkrila je još 1 dodatni slučaj u kliničkom ispitivanju, kod bolesnika s Crohnovom bolesti. U postmarkentinškom okruženju rizik od PML-a je dobro karakteriziran unutar prvih 6 godina liječenja s identifikacijom različitih razina rizika od PML-a u različitim podskupinama bolesnika (vidjeti poglavlje 2.3.5).

2.3.5. Čimbenici rizika za PML

Sljedeći čimbenici rizika su povezivani s razvojem PML-a za vrijeme terapije lijekom TYSABRI:

- **Prisutnost anti-JCV protutijela u krvi ili serumu.** Bolesnici koji su pozitivni na anti-JCV protutijela imaju povećani rizik od razvoja PML-a u usporedbi s bolesnicima koji su negativni na anti-JCV protutijela. Međutim, PML se pojavljuje samo kod malog broja anti-JCV pozitivnih bolesnika jer je JCV infekcija samo jedan od nekoliko elemenata potrebnih za razvoj PML-a. Test na anti-JCV protutijela je najkorektniji za stratifikaciju PML rizika kada se pozitivan rezultat testa kombinira s drugim identificiranim čimbenicima rizika opisanima u nastavku teksta.
- **Vrijeme trajanja liječenja.** Rizik od PML-a se povećava s duljinom trajanja terapije lijekom TYSABRI, naročito nakon 2 godine.
- **Prethodno liječenje IS-ovima.** Bolesnici koji u svojoj povijesti bolesti navode liječenje imunosupresivima prije početka liječenja lijekom TYSABRI, imaju također povećan rizik od razvoja PML-a.

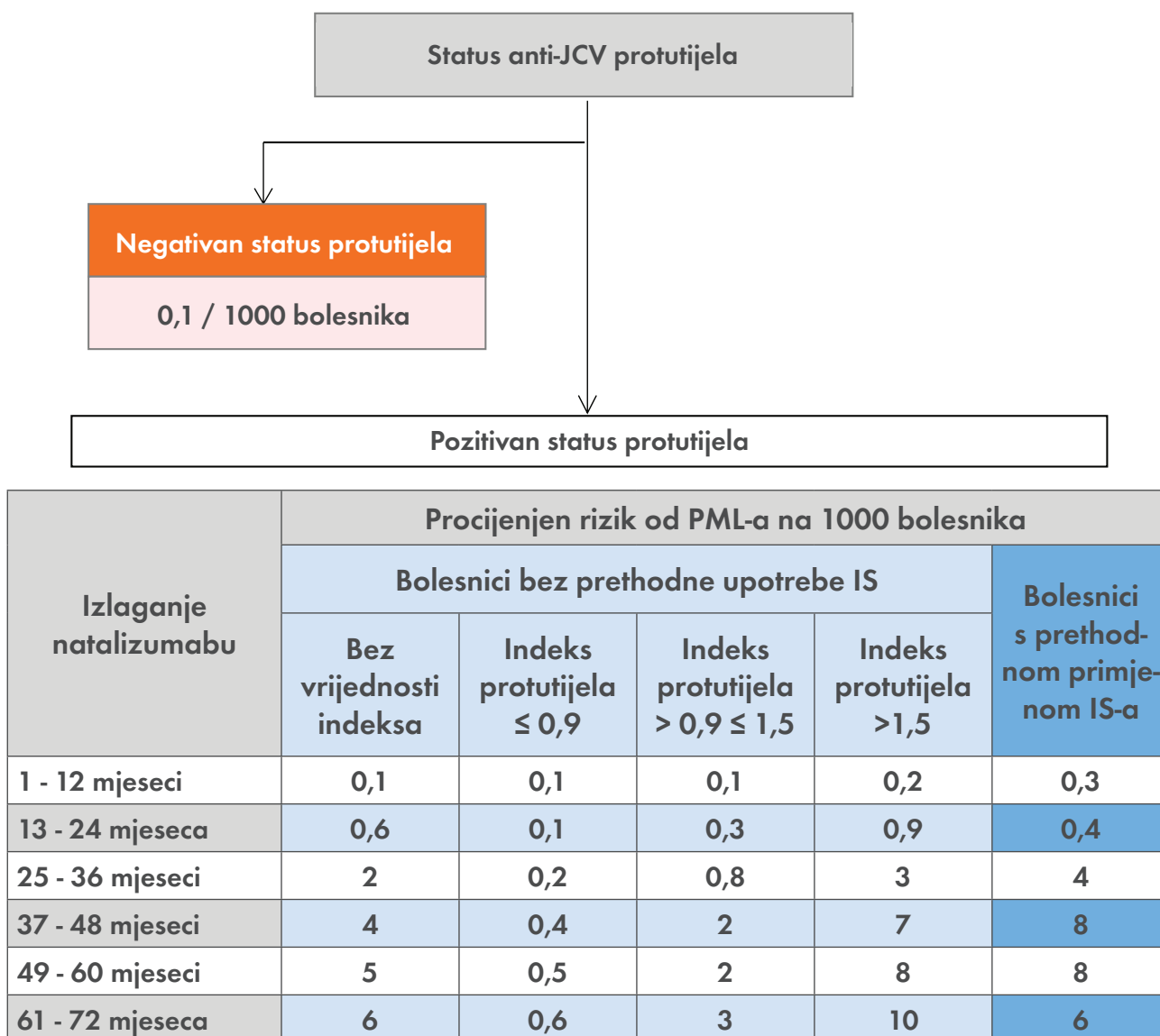
Bolesnici kod kojih su prisutna sva 3 čimbenika rizika za PML (tj. da su pozitivni na anti-JCV protutijela, da su uzimali TYSABRI terapiju više od 2 godine i da su prethodno uzimali terapiju IS-ovima), imaju veći rizik za razvoj PML-a. U bolesnika koji su pozitivni na anti-JCV protutijela i liječeni su TYSABRI terapijom, a nisu prethodno primali terapiju IS-ovima, razina anti-JCV protutijela (indeks) povezana je s razinom rizika od PML-a (tj. rizik je viši kod onih s višim indeksom protutijela naspram onih s nižim indeksom). Trenutno dostupni dokazi upućuju na to da je rizik od PML-a nizak ako je indeks jednak ili manji od 0,9 i povećava se znatno iznad 1,5 za bolesnike koji su liječeni lijekom TYSABRI dulje od 2 godine [Ho, 2017].

Bez obzira na prisutnost ili odsutnost čimbenika rizika za PML treba održavati povećani klinički nadzor i oprez s obzirom na PML za svakog bolesnika liječenog TYSABRI terapijom i tijekom 6 mjeseci nakon prekida terapije.

Algoritam procjene rizika od PML-a (Slika 1) sumira rizik od PML-a prema statusu anti-JCV protutijela, prijašnjeg korištenja IS-a i trajanja liječenja lijekom TYSABRI (po godini liječenja) i stratificira ovaj rizik po vrijednosti indeksa, kada je to primjenjivo.

- Za bolesnike negativne na anti-JCV protutijela: Procjene rizika od PML-a se temelje na postmarketingškim podacima od otprilike 125 000 bolesnika izloženih lijeku TYSABRI gdje je procijenjena incidencija PML-a za bolesnike negativne na anti-JCV protutijela od 0,1/1000. Bolesnici negativni na anti-JCV protutijela još uvijek mogu imati rizik od PML-a iz razloga kao što su nova JCV infekcija, varirajući status protutijela ili lažno negativan rezultat testa.
- Kod bolesnika pozitivnih na anti-JCV protutijela: Procjene rizika dobivene su primjenom metode Life tablice koja se temelji na podacima udružene skupine od 21 696 bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima STRATIFY-2, TOP, TYGRIS i STRATA. Procjene rizika prema metodi Life tablice gledaju unaprijed u godišnjim intervalima (npr. procjena rizika koja odgovara razdoblju od 25 do 36 mjeseci izloženosti lijeku TYSABRI je rizik od PML-a procijenjen za iduću godinu za bolesnike liječene 24 mjeseca). U obzir su uzete pojedinačne duljine liječenja svakog bolesnika s uračunatim pojedinačnim ispadanjima (npr. zbog prekida liječenja).
- Za bolesnike koji su pozitivni na anti-JCV protutijela i koji nisu prethodno primali terapiju IS-ovima: Indeks može dalje stratificirati rizik od PML-a u bolesnika liječenih TYSABRI® terapijom. Viši indeks anti-JCV protutijela je povezan sa povećanim rizikom od PML-a.
- Za bolesnike koji su pozitivni na anti-JCV protutijela i koji su prethodno uzimali imunosupresive (IS): Ti su bolesnici u povećanom riziku od PML-a jer se prethodna upotreba IS-a prepoznaje kao neovisan čimbenik rizika od PML-a. Procjene rizika od PML-a za ovu populaciju bolesnika se temelje na podacima iz kliničkih ispitivanja s lijekom TYSABRI u kojima se prethodna upotreba IS-a sastojala od korištenja sljedećih 5 IS lijekova: mitoksantron, metotreksat, azatioprin, ciklofosamid i mikofenolat mofetil. Točan mehanizam kojim ovih 5 IS lijekova dovode do povećanog rizika od PML-a je nepoznat. U bolesnika s prethodnom primjenom IS-a aktualni podaci ne pokazuju povezanost između višeg indeksa i rizika od PML-a. Postojeće biološko objašnjenje za ovaj učinak je nepoznato.

Slika 1: Algoritam procjene rizika od PML-a



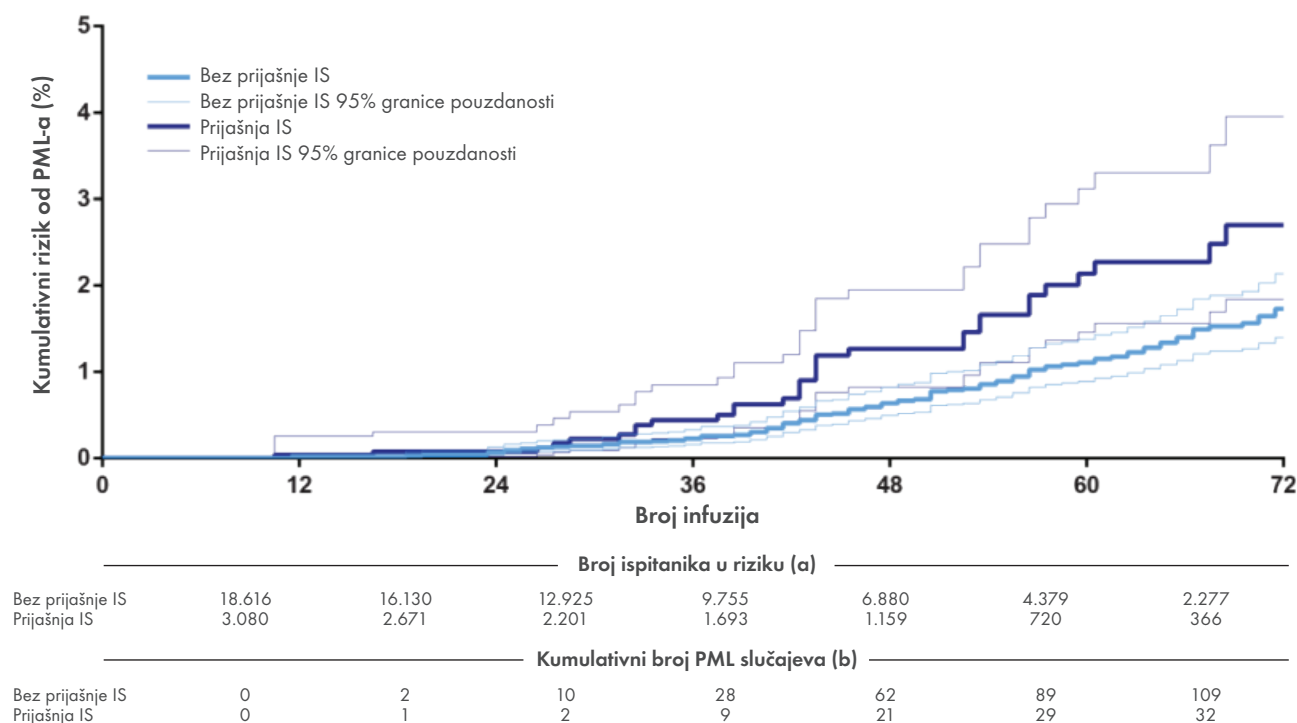
IS = imunosupresiv; JCV = John Cunningham virus; PML = progresivna multifokalna leukoencefalopatija

Procjene rizika od PML-a u bolesnika s anti-JCV protutijelima izvedene su pomoću metode tablice života na temelju udružene kohorte od 21 696 bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima STRATIFY-2, TOP, TYGRIS i STRATA. Dodatna stratifikacija rizika od PML-a po intervalu indeksa anti-JCV protutijela za bolesnike koji prethodno nisu primili IS izvedena je iz kombinacije ukupnog godišnjeg rizika s distribucijom indeksa protutijela.

Procjene rizika od PML-a u bolesnika s anti-JCV protutijelima koji su prethodno izloženi IS-u temelje se na kliničkim podacima za TYSABRI gdje se prethodna primjena IS-a sastojala od sljedećih IS terapija: mitoksantrona, metotreksata, azatioprina, ciklofosfamida i mikofenolat mofetila. Rizik od PML-a u bolesnika bez anti-JCV protutijela procijenjen je na temelju podataka nakon puštanja lijeka u promet na približno 125 000 bolesnika izloženih lijeku TYSABRI. Izloženost je prikazana do razdoblja od 72 mjeseca jer su podaci za više od 6 godina oskudni.

Osim toga, neki liječnici mogu smatrati Kaplan Meier (KM) krivulju korisnom jer daje vizualni prikaz kumulativnog rizika od PML-a tijekom vremena korištenjem analize vrijeme-događaj (Slika 2). U KM krivulji, procjena rizika od PML-a za određenu vremensku točku predstavlja ukupni kumulativni rizik do te vremenske točke (na primjer, u vremenskoj točki od 48 mjeseci, procjena rizika na KM krivulji predstavlja ukupan rizik do 48 mjeseci, a ne rizik između 24 mjeseca i 48 mjeseci). Kao na Slici 1 podaci za te analize su također dobiveni iz udružene kohorte od 21 696 bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima STRATIFY-2, TOP, TYGRIS i STRATA te se također uzima u obzir pojedina duljina liječenja svakog bolesnika s uračunatim pojedinačnim ispadanjima (npr. zbog prekida liječenja).

Slika 2: Kumulativni rizik od PML-a tijekom vremena za bolesnike koji su pozitivni na anti-JCV protutijela, stratificirane po prethodnom IS-u



IS = imunosupresiv; JCV = John Cunninghamov virus; PML = progresivna multifokalna leukoencefalopatija

Napomena: broj slučajeva PML-a nakon 72 infuzije: bez prethodnog IS-a = 11, s prethodnim IS-om = 4.

Za bolesnike za koje nedostaju podaci o statusu anti-JCV protutijela i/ili prethodnom primanju IS-a status se imputira pomoću metodologije višestruke imputacije.

(a) Prosječan broj ispitanika u ispitivanju koji nisu imali događaj na kraju navedenog razdoblja preko više imputacija.

(b) Kumulativni broj slučajeva PML-a na kraju navedenog razdoblja.

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

2.3.6. Produljenje intervala doziranja radi smanjenja rizika od PML-a

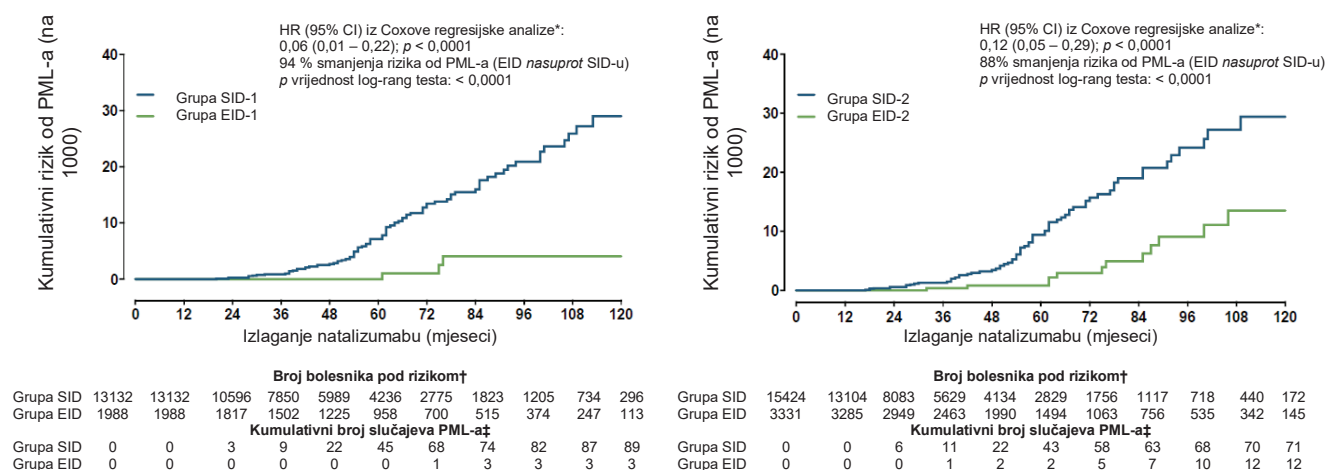
Treba napomenuti da je jedini odobreni interval doziranja za TYSABRI primjena 300 mg intravenskom infuzijom jednom u 4 tjedna. Vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka, poglavlje 4.2 (Doziranje i način primjene za trenutno odobreno doziranje).

Trenutno važeći podaci upućuju na značajno smanjenje rizika od PML-a u bolesnika s anti-JCV protutijelima koji su liječeni TYSABRI terapijom u prosječnom intervalu doziranja od približno 6 tjedana u usporedbi s odobrenim režimom doziranja svaka 4 tjedna (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka, poglavlje 5.1 [Farmakodinamički učinci]). U skladu sa Sažetkom opisa svojstava lijeka, poglavlje 4.4 (Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi), pri produljenju intervala doziranja TYSABRI terapije potreban je oprez jer nisu provedena nikakva prospektivna randomizirana kontrolirana klinička ispitivanja za procjenu djelotvornosti doziranja u intervalima od 6 tjedana te nije utvrđen omjer koristi i rizika ni za koji interval doziranja osim za onaj svaka 4 tjedna. U jednom prospektivnom, randomiziranom, kontroliranim kliničkom ispitivanju ('NOVA' study [109MS329], <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>; <https://clinicaltrials.gov>, NCT03689972) trenutačno se ispituje djelotvornost, podnošljivost i sigurnost produljenja intervala doziranja na svakih 6 tjedana u bolesnika koji su ≥ 1 godine stabilni pri doziranju svaka 4 tjedna.

Sažetak rezultata o produljenom intervalu doziranja na temelju informacija iz stvarnog svijeta

Radi usporedbe rizika od PML-a između bolesnika koji su primali odobrenu dozu i onih koji su primali dozu u produljenim intervalima (EID), godine 2017. provedena je unaprijed određena, retrospektivna analiza bolesnika s anti-JCV protutijelima koji su primali TYSABRI u Sjedinjenim Američkim Državama. Budući da nije postojao konsenzus o jedinstvenom definiranju prakse EID-a, unaprijed su postavljene 3 definicije kako bi obuhvatile različite prakse liječenja, ali slučajevi PML-a uočeni su samo za primarnu i sekundarnu definiciju. Primarna definicija određivala je razdoblja EID-a temeljena na zadnjih 18 mjeseci primjene lijeka TYSABRI. Kasnije analize pokazale su da je većina bolesnika na EID-u primala odobrenu dozu za vrijeme prvih 18 mjeseci primjene lijeka TYSABRI. Srednji broj infuzija bolesnika na EID-u koje su primali na početku ili nakon početka definiranog EID razdoblja bio je između 12 i 17 infuzija za vrijeme primarne i sekundarne definicije. Sekundarna definicija određivala je razdoblja EID-a od ≥ 6 mjeseci u bilo kojem trenutku tijekom povijesti liječenja, pri čemu je većina obuhvaćenih bolesnika na EID-u prešla na EID nakon > 1 godine odobrene doze (medijan od 25 doza). Za obje definicije bolesnici na EID-u imali su prosječne intervale doziranja od približno 6 tjedana. Kaplan-Meierove procjene vremena do PML-a i rizika od PML za EID nasuprot odobrenoj dozi prikazane su na Slici 3. Zaključak je analize da je liječenje bolesnika s anti-JCV protutijelima EID-om, nakon razdoblja liječenja odobrenim intervalom doziranja, povezano sa statistički i klinički značajno nižim rizikom od PML-a u odnosu na liječenje odobrenom dozom. U tom skupu podataka nisu bili dostupni podaci o djelotvornosti, što je onemogućilo bilo kakve zaključke u pogledu omjera koristi/rizika za EID. Iako rizik od PML-a za bolesnika na EID-u može biti niži, u njih je potrebno nadzirati PML prema istim smjernicama kao i u bolesnika koji primaju odobrenu dozu (Sažetak opisa svojstava lijeka, poglavlje 4.4 [Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi]).

Slika 3: Kaplan-Meierove procjene kumulativnog rizika od PML-a za analize primarnog (A) i sekundarnog (B) EID-a



CI = interval pouzdanosti; EID = produljeni interval doziranja; HR = omjer rizika; PML = progresivna multifokalna leukoencefalopatija; SID = standardni interval doziranja

*Coxov model SID-a nasuprot EID-u kao kovarijable obuhvaća dob, spol, prethodnu primjenu terapije imunosupresivima, grupu EID/SID te kalendarsku godinu početka TYSABRI terapije.

†Broj bolesnika koji su i dalje bili u ispitivanju i nisu imali PML na kraju navedenog razdoblja.

‡Kumulativni broj slučajeva PML-a na kraju navedenog razdoblja.

Rezultati iz podataka o modeliranju djelotvornosti

Prethodni modeli izlaganja/odgovora upućivali su na to da bi djelotvornost bila manja u bolesnika koji su započeli TYSABRI terapiju u dozama različitim od 300 mg svaka 4 tjedna. Neovisne publikacije izvještavaju o djelotvornosti liječenja pri duljim intervalima doziranja u kliničkoj praksi provedenih u populacijama bolesnika koji su inicijalno primali doze u intervalima od 4 tjedna pa naknadno prešli na dulje intervale doziranja. Ažurirana modeliranja farmakokinetičkih (PK)/farmakodinamičkih (PD) svojstava/djelotvornosti iz podataka kliničkih ispitivanja koja je provodio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet upućuju na to da je djelotvornost doziranja u intervalima od 6 tjedana sličnija odobrenoj dozi ako bolesnici prijeđu na doziranje u intervalima od 6 tjedana nakon ≥ 1 godine liječenja odobrenom dozom. Radi istraživanja rizika od povratka aktivnosti MS-a za bolesnike različite tjelesne težine (40 - 59 kg, 60 - 79 kg, 80 - 99 kg, 100 - 120 kg) i intervala doziranja (jednom svakih 5 tjedana, jednom svakih 6 tjedana, jednom svakih 7 tjedana i jednom svakih 8 tjedana) razvijena su modeliranja PK-a/PD-a/djelotvornosti iz podataka iz ispitivanja RESTORE ($n = 175$), koje je obuhvaćalo samo bolesnike koji su ≥ 1 godine liječeni odobrenom dozom bez recidiva u prethodnoj godini. Ta modeliranja upućuju na to da se rizik od povratka aktivnosti MS-a za bolesnike koji prelaze na dulje intervale doziranja povećava s porastom tjelesne težine (osobito ≥ 80 kg) i duljine intervala doziranja (osobito ≥ 7 tjedana) [Chang, 2019]. Za validaciju tih modeliranja nisu provedena nikakva prospektivna ispitivanja. Preporučuje se da liječnici u svih bolesnika koji promijene intervale doziranja prate potencijalne znakove povratka aktivnosti MS-a na isti način na koji bi ih pratili u bolesnika koji prijeđu na neku drugu terapiju te da se referiraju na informacije u Sažetku opisa svojstava lijeka i ovom dokumentu. Češće praćenje preporučuje se za bolesnike veće tjelesne težine (≥ 80 kg) ili s duljim intervalima doziranja (≥ 7 tjedana).

2.3.7. Preporučeno nadziranje bolesnika

2.3.7.1. Testiranje na anti-JCV protutijela

Testiranje seruma na anti-JCV protutijela daje dodatne potporne informacije za stratifikaciju rizika terapije lijekom TYSABRI. Preporučuje se testiranje na serumsku anti-JCV protutijela prije početka liječenja TYSABRI terapijom ili kod bolesnika koji primaju TYSABRI s nepoznatim statusom protutijela. Bolesnici negativni na anti-JCV protutijela još uvijek mogu biti u riziku od PML-a zbog razloga kao što je nova infekcija JCV-om, varirajući status protutijela ili lažno negativni rezultati testa. Preporučuje se ponovno testirati bolesnike negativne na anti-JCV protutijela i bolesnike s niskim indeksom koji nisu prethodno uzimali IS svakih 6 mjeseci nakon što prođu 2 godine liječenja zbog informiranja o odgovarajućem MR nadzoru bolesnika.

Za bolesnike koji u bilo kojem trenutku imaju pozitivan test na anti-JCV protutijela treba smatrati da imaju povećan rizik od razvoja PML-a, neovisno od bilo kojih prijašnjih ili naknadnih rezultata testiranja na protutijela.

Testiranje treba provoditi isključivo prikladnim i validiranim testom, kao npr. STRATIFY JCV[®] DxSelect[™]. Test na anti-JCV protutijela se ne treba koristiti za postavljanje dijagnoze PML-a. Testiranje na anti-JCV protutijela se ne bi trebalo provoditi za vrijeme izmjene plazme ili najmanje 2 tjedna nakon izmjene plazme (PLEX) zbog uklanjanja protutijela iz seruma.

2.3.7.2. Preporučeno MR praćenje radi ranog otkrivanja PML-a

U kliničkoj praksi MR snimanje se pokazalo korisnim alatom za praćenje bolesnika s MS-om. Može pomoći u razlikovanju lezija PML-a od MS plakova u bolesnika koji razviju nove neurološke simptome ili znakove kad su na terapiji. Često praćenje MR-om u bolesnika s visokim rizikom od PML-a može dovesti do ranije dijagnoze PML-a i boljih kliničkih ishoda. Preporuke za MR nadzor su sumirane u nastavku:

a) Prije početka liječenja TYSABRI terapijom treba biti dostupan nedavni (obično ne stariji od 3 mjeseca) potpuni MR snimak (Tablica 1) kao referenca te ga treba ponavljati barem jednom godišnje. U svih bolesnika koji primaju TYSABRI liječnici trebaju analizirati potpune godišnje MR snimke radi traženja bilo kakvih znakova PML-a.

b) U bolesnika s većim rizikom od PML-a treba razmotriti češća MR snimanja (npr. svakih 3-6 mjeseci) pomoću skraćenog MR protokola (Tablica 1).

To uključuje sljedeće:

- Bolesnike koji imaju sva 3 čimbenika rizika za PML (tj. imaju pozitivna anti-JCV protutijela, primaju TYSABRI terapiju dulje od 2 godine i primali su prethodno terapiju IS-om)

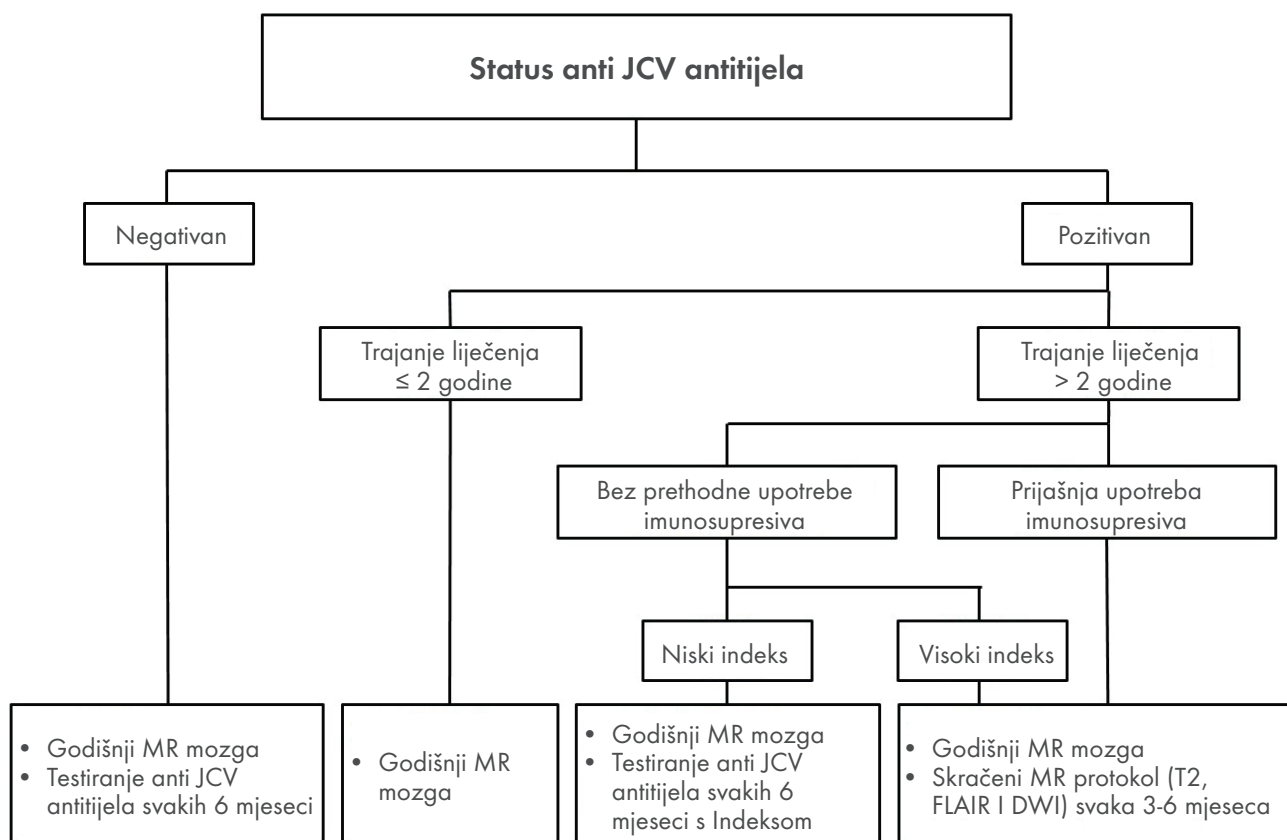
ili

- Bolesnike koji imaju visok indeks anti-JCV protutijela i primali su više od 2 godine TYSABRI terapiju, ali nemaju prethodnu povijest terapije IS-om.

Trenutni dokazi upućuju na to da je rizik od PML-a nizak kada je vrijednost indeksa jednaka ili ispod 0,9, a znatno se povećava kod vrijednosti iznad 1,5 kod bolesnika koji primaju TYSABRI dulje od 2 godine. Pri donošenju odluka o MR nadzoru treba uzeti u obzir navedene činjenice s time da se za bolesnike s vrijednostima indeksa između 0,9 i 1,5 preporučuje slobodna liječnička prosudba u donošenju ove odluke.

Sažetak preporučenog praćenja je prikazan na Slici 4.

Slika 4: Preporučeno MR praćenje



DWI = difuzno pondirano snimanje;

FLAIR = potiskivanje signala tekućine u inverznoj sekvenciji;

JCV = John-Cunninghamov virus;

MRI = snimanje magnetskom rezonancijom.

Tablica 1: Protokoli MR snimanja:

Jačina polja skenera > 1,5 T, debljina sloja ≤ 5 mm, bez praznina te s pokrivenosti cijelog mozga. Aksijalne slike propisane od subkalosalne linije.

Kompletni protokol MR snimanja (osnovni i redoviti godišnji pregledi za sve bolesnike)	Skraćeni protokol MR snimanja (praćenje sigurnosti u visoko rizičnih bolesnika)
<ul style="list-style-type: none"> • Sagitalni i aksijalni 2D FLAIR ili 3D FLAIR • Aksijalna FSE PD/T2 • Aksijalni DWI s ADC-om • Aksijalni SE T1-pondirani predkontrastni i postkontrastni ili 3D T1-pondirani predkontrastni i postkontrastni • Injekcija Gd 0,1 mmol/kg kroz 30 sekundi • 5 min razmaka nakon injekcije kontrasta 	<ul style="list-style-type: none"> • Sagitalni i aksijalni 2D FLAIR ili sagitalni 3D FLAIR s aksijalnim i koronalnim reformatom • Aksijalna FSE PD/T2 • Aksijalni DWI s ADC-om

2D = dvodimenzionalni; 3D = trodimenzionalni; ADC = pojavni koeficijent difuzije; DWI = difuzno pondirano snimanje; FLAIR = potiskivanje signala tekućine u inverznoj sekvenciji; FSE = brzi spin echo; Gd = gadolinij; MRI = snimanje magnetskom rezonancijom; SE = spin echo.

Ako su otkrivene MR lezije koje upućuju na PML, kompletni MR protokol treba proširiti i na kontrastom poboljšano T1 pondirano snimanje za otkrivanje upalnih značajki i moguću podudarnost PML-a i imunorekonstitucijskog upalnog sindroma povezanog s PML-om, osobito tijekom praćenja. Također se preporučuje da uz zahtjev za MR praćenje liječnici koji liječe obavijeste radiologa da u diferencijalnoj dijagnozi treba razmotriti PML ili druge oportunističke infekcije.

2.3.8. Dijagnoza PML-a

Izjava o konsenzusu o dijagnostičkim kriterijima za PML koju je objavio American Academy of Neurology (Američka neurološka akademija) zahtijeva kliničke, radiografske i virološke nalaze ili tipične histopatološke nalaze te prisutnost JCV-a [Berger, 2013]. Ti prijašnji kriteriji ukidaju potrebu za biopsijom mozga, ali za definitivnu dijagnozu PML-a zahtijevaju kompatibilne kliničke nalaze i nalaze MR-a te otkrivanje DNK JCV-a u cerebrospinalnoj tekućini (CSF) lančanom reakcijom polimeraze (PCR); međutim, na temelju alternativnog klasifikacijskog sustava liječnicima se savjetuje da se u bolesnika s MS-om liječenih TYSABRI terapijom dijagnoza PML-a može smatrati potvrđenom i bez prisutnosti kliničkih simptoma (vidjeti poglavlje 2.3.8.4).

Sve sumnje na neželjeno dejstvo lijeka prijavite Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CALIMS) pomoću odgovarajućih obrazaca dostupnih na internetskim stranicama

www.calims.me na jedan od sljedećih načina:

- **Poštom (ili lično) na adresu:** Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore, Bul. Ivana Crnojevića 64a, 81000 Podgorica
- **Telefonom:** +382 (20) 310 280; +382 (20) 310 281; +382 (20) 310 580
- **Faksom:** +382 (20) 310 581
- **Elektronskom poštom na adresu:** nezeljenadejstva@calims.me
- **Pomoću aplikacije za on-line prijavu**

Dodatno, sumnju na neželjena dejstva možete takođe prijaviti nosiocu dozvole za lijek u Crnoj Gori, kompaniji Glosarij d.o.o., na e-mail: info@glosarij.me

2.3.8.1. Opća načela

Sve bolesnike liječene TYSABRI terapijom treba redovito klinički pratiti kako bi se omogućilo rano otkrivanje promjena neurološkog statusa. **Razvije li se u bolesnika koji primjenjuje TYSABRI bilo koji novi neurološki simptom, PML treba uvijek uzeti u obzir kao dijagnozu.**

Bolesnici te njihovi partneri i skrbnici moraju biti obaviješteni o simptomima koji bi se mogli pojaviti, a

indikativni su za ranu fazu PML-a (vidjeti poglavlje 3.2, Dodatak 3 i Dodatak 4) te ih je potrebno savjetovati o tome da je radi simptoma potreban oprez dok bolesnik prima TYSABRI terapiju, i također otprilike 6 mjeseci nakon zadnje doze lijeka TYSABRI (PML je prijavljen i do 6 mjeseci nakon zadnje doze lijeka TYSABRI u bolesnika koji nisu imali nalaze koji upućuju na PML u trenutku prestanka uzimanja lijeka).

U svim slučajevima u kojima je indicirana daljnja obrada zbog promjena neurološkog statusa ili promjena u MR-u mozga TYSABRI treba privremeno obustaviti i ne uvoditi ponovno dok se sa sigurnošću ne isključi patologija koja nije povezana s MS-om. Znajući PD lijeka, ne očekuje se da bi privremena obustava TYSABRI terapije u kratkom trajanju (nekoliko dana ili tjedana) narušila njegovu terapeutsku djelotvornost (vidjeti poglavlje 2.3.6). TYSABRI se smije ponovno uvesti samo ako se pouzdano isključi dijagnoza PML-a (bude li potrebno, ponavljanjem kliničke obrade, MR-a i laboratorijskih pretraga ako i dalje bude postojala sumnja na PML).

Odluka o privremenom prekidu primjene lijeka TYSABRI može se temeljiti na inicijalnoj kliničkoj slici, MR nalazima, razvoju simptoma ili znakova i/ili odgovoru na liječenje kortikosteroidima.

Potvrdi li se PML, TYSABRI treba trajno isključiti iz liječenja.

2.3.8.2. Klinička procjena

Svi novi ili recidivirajući neurološki simptomi moraju se hitno i pažljivo evaluirati kako bi se potvrdila podležća patologija, a u bolesnika čiji je MS pod kontrolom, takve promjene opravdavaju sumnju na PML (ili neku drugu oportunističku infekciju). Važno je napomenuti da prisutnost novonastalih neuroloških simptoma nije potrebna za dijagnozu PML-a (u okruženju drugih potvrđenih dokaza), a prijavljeni su i slučajevi asimptomatskog PML-a. U asimptomatskih bolesnika s visokim i niskim rizikom, svaku novu sumnjivu leziju kod preporučene MR procjene za praćenje rizika od PML-a treba pažljivo procijeniti, osobito kada je proveden skraćeni protokol (vidjeti poglavlje 2.3.8.3). Tablica 2. naglašava kliničke značajke koje mogu pomoći pri razlikovanju MS-a od PML-a. Treba napomenuti da u tablici nisu navedena sva obilježja te da među simptomima ta dva klinička stanja može biti velikih preklapanja. **Liječnici moraju biti svjesni da će kliničke značajke PML-a i drugih oportunističkih infekcija možda biti teško razlučiti od MS-a, naročito u ranom stadiju razvoja.** Važno je znati anamnestičke podatke i obilježja ranijih i trenutnih simptoma i znakova jer će to olakšati zbrinjavanje bolesnika koji se liječe TYSABRI terapijom.

Tablica 2: Klinička obilježja MS-a i PML-a

	Obilježja koja upućuju na:	
	MS ¹	PML ²
Početak	Akutni	Subakutni
Razvoj	<ul style="list-style-type: none"> Tijekom sati i dana Normalno se stabiliziraju Spontano prolaze čak i bez liječenja 	<ul style="list-style-type: none"> Tijekom tjedana Progresivni
Klinička slika	<ul style="list-style-type: none"> Diplopija Parestezija Parapareza Optički neuritis Mijelopatija 	<ul style="list-style-type: none"> Afazija Promjene ponašanja ili kognitivne promjene i neuropsihološke promjene Retrokijazmalni vidni deficit Hemipareza Napadaji Ataksija (za GCN)

GCN = neuronopatija granularnih stanica; MRI = snimanje magnetskom rezonancijom; MS = multipla skleroza; PML = progresivna multifokalna leukoencefalopatija

Napomena: PML se može očitovati i drugim kliničkim značajkama koje nisu navedene u ovoj tablici. PML je moguće otkriti MR snimanjem prije pojave kliničkih značajki.

Ako se u diferencijalnoj dijagnozi u obzir uzima i PML, treba što prije obaviti daljnju obradu, uključujući MR (Tablica 3.) i lumbalnu punkciju te pretrage CSF-a. Doziranje lijeka TYSABRI treba obustaviti dok se ne isključi PML (ili neka druga oportunistička infekcija).

Simptomi PML-a odražavaju multifokalan uzorak demijelinizacije. U uznapredovalim je stadijima infekcije gotovo uvijek prisutno pogoršanje vidnih, motoričkih i kognitivnih funkcija, a česte su rasprostranjene veličine lezija, kortikalna sljepoća, naglašena slabost (npr. hemipareza) te biheioralne smetnje. Drugi simptomi obuhvaćaju senzorne deficite, vertigo i epileptične napadaje.

Ti simptomi, kao i njihov razvoj, mogu pomoći pri diferencijaciji nastupa PML-a od tipičnih simptoma recidiva MS-a, ali može biti i nekih preklapanja.

Simptomi JCV GCN-a slični su simptomima PML-a (tj. cerebelarni sindrom). U JCV GCN-u serijske MR snimke mozga pokazuju ozbiljnu progresivnu cerebelarnu atrofiju tijekom nekoliko mjeseci, a u CSF-u se detektira DNK JCV-a. Slično razvoju novih neuroloških simptoma koji sugeriraju PML, terapiju lijekom TYSABRI potrebno je obustaviti ako se posumnja na JCV GCN i/ili PML te trajno prekinuti ako se ta sumnja potvrdi.

2.3.8.3. Razlučivanje PML-a od recidiva MS-a magnetskom rezonancijom (MR)

Za dobivanje najboljih mogućih slika neophodnih za donošenje kliničke odluke, odnosno za pomoć u donošenju kliničke odluke, pri praćenju bolesnika koji se liječe lijekom TYSABRI, preporučuje se kompletni MR protokol (Tablica 1), po mogućnosti s kontrastom i bez njega. Potiskivanje signala tekućine u inverznoj sekvenciji (FLAIR) je najosjetljivija sekvenca za otkrivanje PML-a. *Diffusion-weighted* sekvenca snimanja mogu također biti od pomoći u razlikovanju novih lezija od kroničnih MS plakova i MR promjena u odnosu na prethodna skeniranja. Sekvencijske parametre MR-a za svaki MR uređaj treba odabrati tako da se dobije najbolji mogući prikaz anatomije SŽS-a i prikaz MS lezija. Dosljedno pridržavanje standardnog MR protokola pomoći će u prepoznavanju ranih promjena MR nalaza (Tablica 3).

Tablica 3: Obilježja MR nalaza

U tablici su prikazana obilježja MR nalaza koja treba uzeti u obzir pri diferencijalnoj dijagnostici MS-a i PML-a

Obilježje	Multipla skleroza	PML
Lokacija lezija	Fokalno, periventrikularno ili duboko u bijeloj tvari. Lezije se mogu nalaziti u svim područjima mozga, optičkim živcima i kralježničkoj moždini.	Asimetrične, fokalne, ili multifokalne. Subkortikalna ili difuzna bijela tvar, kortikalna siva tvar i duboko siva tvar, moždano deblo, srednje peteljke malog mozga, PML nije uočen u leđnoj moždini ni u optičkim živcima.
Oblik i granice lezija	Elipsasti ili plamenasti oblik; oštri rubovi, čest perilezijski edem.	Neppravilna oblika, prstenasta projekcija prema korteksu. Slabo izraženi rubovi prema bijeloj tvari, oštra granica prema sivoj tvari.
Način širenja	Inicijalno se povećavaju tijekom narednih dana ili tjedana, a slijedi smanjenje veličine kroz mjesec.	Progresivno povećanje u veličini.
Prisutnost masenog učinka	Velike akutne lezije mogu pokazivati maseni učinak.	Nema masenog učinka.
T2 snimke	Homogeni hiperintenzitet s okolnim edemom.	Difuzni hiperintenzitet, često s inkluzijama mikrocističnih punktata. Perilezijski noduli u blizini primarne lezije (galaksija mliječnog puta)

Obilježje	Multipla skleroza	PML
T1 snimke	Akutne lezije: hipointenzivne ili izointenzivne; intenzitet signala s vremenom raste	Izointenzivna do hipointenzivna na početku, intenzitet signala se smanjuje s vremenom
FLAIR snimke	Hiperintenzivne, oštro ograničene.	Hiperintenzivne, najosjetljivija sekvenca za detekciju PML-a.
S pojačanjem kontrasta u akutnim lezijama	Homogeni nodularni prsten ili otvoreno prstenasto pojačanje, odgovara obliku i veličini lezije, povlačenje kroz 1-2 mjeseca.	43% lezija pokazuje pojačanje u vrijeme pojavljivanja nehomogenog ili nodularnog izgleda. Pojačanje ne odgovara obliku ili veličini lezije. Pojačanje povećano uz IRIS.
DWI	Akutne lezije hiperintenzivne. Kronične lezije izointenzivne.	Akutne lezije su hiperintenzivne. Razlikuje nove PML lezije unutar zona kronične WM bolesti. Nema ograničenja na ADC.
Atrofija	Difuzna atrofija s progresivnom MS bolešću.	U pogođenim područjima post PML-IRIS encefalomalacija i difuzna atrofija mozga.

ADC = pojavni koeficijent difuzije; DWI = difuzno ponderano snimanje; FLAIR = potiskivanje signala tekućine u inverznoj sekvenciji; IRIS = imunorekonstitucijski upalni sindrom ; MRI = snimanje magnetskom rezonancijom; MS = multipla skleroza; PML = progresivna multifokalna leukoencefalopatija

2.3.8.4. Laboratorijske pretrage

Dijagnoza PML-a potvrđuje se detekcijom JCV DNK-a PCR-om u CSF-u simptomatskih ili asimptomatskih bolesnika s MR nalazima koji odgovaraju PML-u. Međutim, negativni JCV PCR nalaz ne isključuje moguću dijagnozu PML-a, osobito zato jer su lezije malog volumena povezane s nižim brojem kopija virusa. Ako JCV DNK nije otkriven u CSF-u, a klinički ili MR-om potaknuta sumnja na PML i dalje bude prisutna unatoč tome što je rezultat PCR-a u lokalnom ili referentnom laboratoriju negativan na JCV DNK, preporučuje se ponoviti lumbalnu punkciju. Biopsija mozga za otkrivanje JCV-a dolazi u obzir kao opcija ako JCV DNK nije otkriven u ponovljenom pregledu CSF-a, a posebice ako se rezultat temelji na testu ograničene osjetljivosti s limitom detekcije (LoD) višim od 11 kopija/mL.

Analizu treba obaviti kvantitativnom PCR metodom u realnom vremenu (engl. quantitative real time PCR), kako bi se omogućilo najveću osjetljivost i specifičnost detekcije, s time da se preporučuje korištenje testa s LoD-om od najmanje 11 kopija/mL. Ova razina detekcije je dijagnostički relevantna jer je PML potvrđen u bolesnika s niskim brojem kopija u cerebrospinalnom likvoru.

Uzorke CSF-a treba analizirati što je prije moguće kako bi se olakšala dijagnoza PML-a. Nositelj odobrenja (MAH) ne može certificirati nijedan laboratorij. No MAH-u je poznat središnji laboratorij (Unilabs, Kopenhagen, Danska) s mogućnošću provođenja PCR metode u realnom vremenu specifične za detekciju JCV DNK-a u CSF-u.

Test u realnom vremenu u Unilabs-u je razvijen i kvalificiran u „Translational Sciences“ odjelu, koji se nalazi unutar MAH-a, te je prosljeđen Unilabs-u na validaciju i kliničku primjenu. Taj test u realnom vremenu u Unilabs-u ima LoD od 11 kopija/mL.

CSF analiza JCV DNK sastoji se u uzimanju uzoraka i slanja na sljedeću adresu:

Unilabs a.s. Nygaardsvej 32
DK-2100 Copenhagen O
Denmark

Uz slanje uzoraka koristi se odgovarajući obrazac koji je potrebno ispuniti i poslati zajedno s uzorcima. Više o testiranju i postupcima liječnik može pronaći na internet stranici Unilabs-a:

www.stratifyjcv.com

Sve potankosti o postupku skupljanja, rukovanja i slanja uzoraka u središnji laboratorij možete dobiti na e-mail: medical.affairs@medis.si.

2.3.9. Zbrinjavanje PML-a

Imunološka rekonstitucija

Dostupni podaci sugeriraju da je rano prepoznavanje PML-a važno za optimalni klinički ishod [Clifford, 2015] te da, čim se posumnja na PML, treba smjesta obustaviti TYSABRI [Clifford, 2015]. Zabilježena je i brza eliminacija lijeka TYSABRI iz tijela pomoću PLEX-a i/ili imunoadsorpcije (IA) s ciljem ubrzane obnove imunološkog nadzora SŽS-a [Clifford, 2015]. Preporučuje se pažljivo razmotriti potrebu za PLEX-om te, ako se koristi, bolesnike treba pomno pratiti u pogledu razvoja IRIS-a (vidjeti poglavlje 2.3.9.1), koji pogađa gotovo sve bolesnike liječene PLEX-om zbog PML-a povezanog s lijekom TYSABRI te se čini da se događa češće nego u bolesnika koji nisu liječeni PLEX-om [Carruthers and Berger 2014]. Temeljeno na retrospektivnoj analizi bolesnika liječenih natalizumabom od kada je odobreno, nije uočena razlika u dvogodišnjem preživljenju nakon dijagnosticiranja PML-a između bolesnika koji su primili PLEX i koji nisu. Liječnici bi trebali koristiti medicinsku procjenu pri razmatranju primjene PLEX-a za liječenje PML-a.

Protivirusni i drugi adjuvantni lijekovi

Dosad niti jedno kliničko ispitivanje nije pokazalo korisne učinke protivirusnih sredstava u zbrinjavanju PML-a. Meflokin, antimalarični kinolon, dokazano inhibira replikaciju JCV-a u staničnim kulturama, a postoje anegdotalna izvješća o njihovoj primjeni u liječenju PML-a s povoljnim ishodima. Međutim, retrospektivne analize nisu uspjele dokazati korist. Štoviše, međunarodno randomizirano kliničko ispitivanje liječenja PML-a meflokinom prekinuto je ranije nakon što preliminarne analize nisu dokazale in vivo protivirusnu aktivnost na JCV ni učinak na kliničku onesposobljenost, parametre MR snimke ili preživljenje; međutim, budući da je većina bolesnika bila HIV pozitivna, smisljena analiza bolesnika s PML-om koji nije povezan s HIV-om nije bila moguća.

Mirtazapin je antagonist 5HT_{2A} receptora serotonina koji se uvelike koristi za liječenje psihijatrijskih poremećaja. In vitro ispitivanja dokazala su da JCV koristi 5HT_{2A} receptor serotonina i sijalilirane oligosaharide za ulazak u stanicu te da antagonisti 5HT_{2A} receptora serotonina mogu inhibirati infekciju JCV-om u humanim glijalnim stanicama. Stoga je za liječenje PML-a korišten mirtazapin na temelju toga što bi mogao spriječiti širenje virusa. No, postoje i in vitro dokazi da PML-mutirajući i divlji tipovi JCV-a koriste alternativne nesijalilirane putove kojima inficiraju stanice. Kao i s meflokinom, anegdotalna izvješća upućuju na korist od mirtazapina u liječenju PML-a povezanog s lijekom TYSABRI. Međutim, retrospektivnim se analizama korist nije mogla dokazati, iako autori 1 analize upućuju na to da bi mirtazapin mogao povećati preživljenje kod s TYSABRI terapijom povezanog PML-a na temelju povećane stope jednogodišnjeg preživljenja u 16 bolesnika liječenih mirtazapinom u usporedbi s prethodno prijavljenom stopom jednogodišnjeg preživljenja u 336 bolesnika u kojih liječenje mirtazapinom nije procijenjeno.

Za liječenje s TYSABRI terapijom povezanog PML-a koristio se faktor stimuliranja kolonije granulocita. U jednom medicinskom centru 17 bolesnika tretirano je filgrastimom da bi se potaknula imunološka aktivacija. Osmero bolesnika primilo je i PLEX, a IRIS je prijavljen u većine bolesnika u ispitivanju. Funkcijski su ishodi bili mješoviti.

Primjena drugih protivirusnih sredstava prijavljena je u izvješćima o pojedinačnim slučajevima ili serijski s malim brojem slučajeva PML-a povezanog s lijekom TYSABRI.

2.3.9.1. Liječenje imunorekonstitucijskog upalnog sindroma

Kliničko neurološko pogoršanje kod bolesnika s PML-om i/ili JCV GCN-om može biti prouzročeno JCV-posredovanim uništenjem tkiva SŽS-a ili nakon obnove imunološke funkcije intracerebralnom imunološkom upalnom reakcijom, poznatom pod nazivom imunorekonstitucijski upalni sindrom (IRIS). Na IRIS se općenito sumnja kad bolesnici s PML-om pokažu znakove kliničkog pogoršanja te je obično, ali ne i uvijek, praćeno gadolinijskim povećanjem PML lezija, s ili bez masenog učinka, na MR-u mozga.

Kliničko pogoršanje je rezultat lokalne upalne reakcije, uključujući edem, a manifestira se kao pogoršanje neuroloških simptoma uključujući hemiparezu, ataksiju, abnormalnosti u govoru, smetnje vida, kognitivne promjene i promjene u ponašanju te napadaje (ovisno o lokaciji IRIS-a). Moguće su i teške posljedice, uključujući komu i smrt. Iako bi se moglo očekivati da će se količina JCV-a u cerebrospinalnom likvoru smanjiti u okruženju IRIS-a, također se može i povećati zbog pucanja krvno-moždane barijere i otpuštanja JCV-a iz stanica liziranih tijekom IRIS-a.

U bolesnika liječenih lijekom TYSABRI IRIS se javio unutar nekoliko dana do nekoliko tjedana nakon uklanjanja lijeka TYSABRI PLEX-om ili IA-om. Iako upalna reakcija nakon imunološke rekonstitucije može biti nužan korak za uklanjanje JCV-om inficiranih stanica, liječenje aktivne imunološke reakcije može postati neophodno radi prevencije potencijalne štete prouzročene IRIS-om, što može biti po život opasno i stoga može zahtijevati liječenje u jedinici intenzivnog liječenja. Stoga, nakon PLEX-a ili IA-a, redovito kliničko praćenje bolesnika, uključujući MR nadzor, može biti korisno za rano otkrivanje IRIS-a. Dijagnoza i liječenje IRIS-a je kontroverzno pitanje i ne postoji konsenzus vezan uz liječenje. Međutim, u zadnje vrijeme sugerira da bi kortikosteroidi mogli biti korisni u liječenju IRIS-a, posebice u bolesnika s teškim do po život ugrožavajućim IRIS-oma [Clifford 2015; Scarpazza 2017a]. Sljedeći režimi liječenja IRIS-a steroidima su opisani u literaturi:

1. Oralni prednizon u dozi od 1,5 mg/kg/dan x 2 tjedna s postupnim smanjenjem doze tijekom 2 mjeseca
2. Intravenski metilprednizolon (1 g/dan kroz 3 ili 5 dana) s postupnim smanjenjem oralne doze tijekom 2 mjeseca

Ako se dogodi daljnje pogoršanje tijekom postupnog smanjenja doze steroida te je procijenjeno da je to zbog nastavljanja ili novih upalnih reakcija, mogla bi biti nužna dodatna kura viših doza steroida. Profilaktičko liječenje steroidima trenutno nije preporučljivo. [Scarpazza, 2017a]. Budući da se znanstvene i medicinske spoznaje, uključujući dijagnostičke kriterije i liječenje IRIS-a, brzo razvijaju, molimo da se obratite na e-mail: medical.affairs@medis.si za najnovije informacije o preporukama za liječenje.

Druga liječenja

Bilo je nekih izvješća o upotrebi maraviroka, koji blokira upalu tkiva posredovanu C-C kemokinskim receptorom tipa 5, u svrhu prevencije i liječenja IRIS-a u bolesnika s PML-om povezanim s lijekom TYSABRI. Međutim, njihov učinak na klinički ishod je osporavan. Dodatno, randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje maraviroka u HIV-pozitivnih bolesnika nije uspjelo pokazati zaštitu od IRIS-a nakon početka antiretroviralne terapije.

IRIS se u bolesnika s PML-om povezanim s lijekom TYSABRI pokušavao usporiti i liječiti i intravenskim imunoglobulinima. Međutim, podaci su ograničeni na samo nekoliko izvješća o slučajevima, a klinički ishodi su nekonzistentni.

S IRIS-om su povezani i epileptički napadaji pa se pri liječenju bolesnika od IRIS-a preporučuje uzeti u obzir i taj rizik. Mirtazapin i meflokin mogu smanjiti prag za epileptičke napadaje, a preventivno liječenje antiepilepticima u nekim se slučajevima pokazalo korisnim [Hoepner, 2014].

Budući da se znanstvene i medicinske spoznaje stalno razvijaju, uključujući dijagnostičke kriterije i liječenje PML-a i IRIS-a, molimo da se obratite na e-mail: medical.affairs@medis.si za najnovije informacije o preporukama za liječenje.

2.3.10. Prognoza

Poboljšano preživljenje od PML-a nakon terapije lijekom TYSABRI povezano je s mlađom dobi u trenutku dijagnoze PML-a, manjom funkcionalnom nesposobnošću prije dijagnoze PML-a, manjom količinom JCV-a u trenutku dijagnoze PML-a te lokaliziranjem zahvaćenošću mozga na MR snimci prilikom dijagnoze. Štoviše, prema izvješćima, bolesnici bez simptoma prilikom dijagnoze PML-a imaju bolje preživljenje i manje funkcionalne onesposobljenosti od bolesnika sa simptomima prilikom dijagnoze PML-a. Za informacije o ishodima povezanim s PLEX-om vidjeti poglavlje 2.3.9.

Asimptomatski PML (u usporedbi sa simptomatskim PML-om)

Prijavljeni su slučajevi asimptomatskog PML-a, na koje se najprije sumnjalo na temelju MR nalaza i kasnije potvrdilo pozitivnim JCV DNK-om u cerebrospinalnom likvoru.

U usporedbi sa simptomatskim bolesnicima s PML-om, asimptomatski bolesnici s PML-om imali su kraće vrijeme od trenutka sumnje na PML do dijagnoze PML-a (medijan od 11 dana prema 30 dana). Dodatno, u usporedbi sa simptomatskim bolesnicima s PML-om, asimptomatski bolesnici s PML-om su imali više lokalizirani PML na MR-u mozga u vrijeme sumnje u usporedbi sa simptomatskim bolesnicima s PML-om. Asimptomatski bolesnici s PML-om imali su razmjerno više unilobarnih PML lezija na MR-u u usporedbi sa simptomatskim bolesnicima s PML-om u vrijeme dijagnoze (56,2% prema 36,9%). S druge strane, 18,8% asimptomatskih bolesnika imalo je raširen PML na MR-u u odnosu na 40,8% simptomatskih bolesnika.

Asimptomatski bolesnici s PML-om su također imali veću stopu preživljavanja u usporedbi sa simptomatskim bolesnicima (92,2% naspram 73,1%).

2.3.11. PML dijagnosticiran nakon prekida liječenja lijekom TYSABRI

Dok se većina slučajeva PML-a pojavila tijekom liječenja lijekom TYSABRI, prijavljeni su i slučajevi identificirani više od 4 tjedna nakon zadnje infuzije. Od 566 potvrđenih slučajeva PML-a prijavljenih do 4. lipnja 2015., nastup PML-a bio je poznat za 98% (555 slučajeva). Sedamdeset i četiri slučaja (13%) imala su nastup PML-a više od 4 tjedna nakon zadnje infuzije lijeka TYSABRI. Osam bolesnika (11%) bilo je asimptomatsko i početna sumnja na PML temeljila se na MR nalazu. Devet bolesnika (12%) je umrlo i 65 bolesnika (88%) bilo je živo u vrijeme analize. Izloženost lijeku TYSABRI bila je u rasponu od 8 do 90 mjeseci (srednja vrijednost 43 mjeseca i medijan 42,5 mjeseci), s time da je većina bolesnika (81%, 60 od 74) primala lijek >24 mjeseca. Vrijeme između posljednje infuzije lijeka TYSABRI i nastupa PML-a bilo je u rasponu od 1 do 6 mjeseci, sa srednjom vrijednosti i medijanom od 2,1 odnosno 1,8 mjeseca; u većini slučajeva (88%; 65 od 74) dogodilo se u roku od 3 mjeseca nakon zadnje infuzije lijeka TYSABRI.

S obzirom na to da je PML prijavljen nakon prekida primjene lijeka TYSABRI u bolesnika koji nisu imali nalaze koji upućuju na PML u trenutku prekida, bolesnici i liječnici trebaju biti na oprezu radi bilo kakvih novih znakova ili simptoma koji mogu upućivati na PML. Bolesnici trebaju nastaviti s istim protokolom MR-a za nadziranje povezanim s njihovom razinom rizika od PML-a otprilike šest mjeseci nakon prekida, uzimajući u obzir prebacivanje na druge terapije koje modificiraju tijek MS-a, a koje su povezane s potencijalnim ili identificiranim rizikom od PML-a.

3. EDUKACIJSKE SMJERNICE

Liječnik mora informirati bolesnika o koristima i rizicima liječenja TYSABRI terapijom i uručiti mu **Karticu s upozorenjem za bolesnika** (vidjeti Dodatak 3) prije početka terapije i potom ga nastaviti savjetovati o rizicima od PML-a na redovnoj bazi. Bolesnik i liječnik trebaju potpisati obrasce za početak i nastavak liječenja. Potpisane obrasce liječnik treba arhivirati zajedno s ostalom dokumentacijom o bolesniku.

Zbog povećanog rizika od razvoja PML-a s produljenim trajanjem liječenja, liječnik specijalist i bolesnik trebaju individualno preispitati koristi i rizike terapije lijekom TYSABRI. Bolesnik treba biti ponovno informiran o rizicima od PML-a kod liječenja lijekom TYSABRI nakon 24 mjeseca, a njega te njegove partnere i skrbnike treba podučiti i o ranim znakovima i simptomima PML-a. Bolesnike kojima je obustavljena terapija lijekom TYSABRI također treba obavijestiti da su se slučajevi PML-a dogodili u bolesnika do 6 mjeseci nakon posljednje doze lijeka TYSABRI. U takvoj situaciji, treba nastaviti isti protokol praćenja tijekom otprilike šest mjeseci nakon prekida lijeka TYSABRI. Predložci obrasca za početak, obrasca za nastavak i obrasca za trajni prekid liječenja nalaze se u Dodatku 4.

3.1. Informiranje bolesnika o koristima i rizicima

U Uputi o lijeku koja se nalazi u svakom pakiranju lijeka TYSABRI objašnjeni su koristi i rizici rječnikom koji je posebno prilagođen bolesnicima, kako bi uputu mogli razumjeti (to je potvrđeno testiranjem razumljivosti teksta provedenim u bolesnika s MS-om). Primjerak je uključen u ovaj dokument (Dodatak 2), tako da se liječnici mogu upoznati s uputom prije nego što će savjetovati bolesnike o terapiji lijekom TYSABRI.

Liječnici trebaju bolesnicima objasniti važnost neprekidne terapije, posebno u njenim prvim mjesecima. Liječnici bi trebali savjetovati trudnice o korištenju lijeka TYSABRI tijekom trudnoće, uzimajući u obzir kliničko stanje bolesnica. Ova rasprava o koristima naspram rizicima bi također trebala uključivati mogućnost povratka bolesti nakon prestanka uzimanja lijeka TYSABRI te bi se novorođenčad bolesnica koje su bile izložene lijeku TYSABRI u trećem tromjesečju trudnoće trebala pratiti zbog mogućih hematoloških abnormalnosti.

Dodatno, lokalno odobreni predložak za obrazac za početak i obrazac za nastavak liječenja nakon 24 mjeseca liječenja te obrazac za trajni prekid liječenja koji posebno opisuje rizik od PML-a tijekom liječenja lijekom TYSABRI i važnosti nadziranja radi PML-a nalaze se u dodatku 4. Obasce bi trebalo dati bolesnicima i porazgovarati o njima prije početka liječenja, nakon 24 mjeseca liječenja te nakon prekida liječenja kako bi se osiguralo da su bolesnici u potpunosti informirani o riziku od PML-a. Liječnik treba zadržati 1 primjerak tih obrazaca, a 1 primjerak potrebno je dati bolesniku.

3.2. Kartica s upozorenjem za bolesnika

Bolesnicima treba uručiti Karticu s upozorenjem za bolesnika koju trebaju ispuniti te nositi sa sobom. Kartica podsjeća bolesnike da se zbog rizika od PML-a povezanog s liječenjem lijekom TYSABRI moraju javiti liječniku ako budu mislili da se MS od kojeg boluju pogoršava ili ako oni ili članovi njihovih obitelji uoče bilo koji novi simptom, npr. promjene u raspoloženju, ponašanju, pamćenju, motoričku slabost, ili poteškoće u govoru ili komunikaciji. Partnere i skrbnike bolesnika također treba upoznati s informacijama u Kartici s upozorenjem za bolesnika.

Kartica s upozorenjem za bolesnika također sadrži preporuku za bolesnike da zadrže karticu još 6 mjeseci nakon zadnje doze terapije lijekom TYSABRI jer znakovi i simptomi koji upućuju na PML se mogu pojaviti i do 6 mjeseci nakon prestanka, te bolesnici i njihovi partneri i skrbnici trebaju prijaviti sve sumnjive promjene u neurološkom statusu tijekom tog vremena.

Na kartici je i prostor za upis informacije za kontakt, tako da bolesnici mogu izvijestiti o onome što ih brine. Njihovi liječnici moraju pri izdavanju Kartice upisati te podatke.

Kartica s upozorenjem za bolesnika (vidjeti Dodatak 3) uključena je u komplet za liječnika. Dodatne se kartice mogu naručiti od lokalnog predstavništva kompanije Biogen na e-mail: rmp@medis.si

Sve sumnje na neželjeno dejstvo lijeka prijavite Agenciji za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CALIMS) pomoću odgovarajućih obrazaca dostupnih na internetskim stranicama www.calims.me na jedan od sljedećih načina:

- **Poštom (ili lično) na adresu:** Agencija za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore, Bul. Ivana Crnojevića 64a, 81000 Podgorica
- **Telefonom:** +382 (20) 310 280; +382 (20) 310 281; +382 (20) 310 580
- **Faksom:** +382 (20) 310 581
- **Elektronskom poštom na adresu:** nezeljenadejstva@calims.me
- **Pomoću aplikacije za on-line prijavu**

Dodatno, sumnju na neželjena dejstva možete takođe prijaviti nosiocu dozvole za lijek u Crnoj Gori, kompaniji Glosarij d.o.o., na e-mail: info@glosarij.me

4. LITERATURA

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.

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 K, Campbel IN, et al. Modelling the Efficacy of Natalizumab in Multiple Sclerosis Patients Who Switch from Every-4-Weeks Dosing to Extended Interval Dosing. Presented at the European Academy of Neurology – 5th Congress (2019); Oslo, Norway.

Clifford DB. Progressive multifocal leukoencephalopathy therapy. *J Neurovirol*. 2015;21(6):632-6. Epub 2014/09/17.

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.

Hoepner R, Dahlhaus S, Kollar S, et al. Prophylactic antiepileptic treatment reduces seizure frequency in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014;7(1):3-6.

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*. 2017a;82(5):697-705. Epub 2017/10/31.

5. DODACI

Dodatak 1. Sažetak opisa svojstava lijeka (Summary of Product Characteristics, SmPC)

Dodatak 2. Uputa o lijeku (Patient Information Leaflet, PIL)

Dodatak 3. Kartica s upozorenjem za bolesnika (Patient Alert Card)

Dodatak 4. Obrazac za početak liječenja, Obrazac za nastavak liječenja i Obrazac za prekid liječenja

