

A graphic consisting of a solid orange circle at the top, from which a thin orange vertical line descends. The line passes through the white horizontal separator and continues into the orange footer area.

DODATNE INFORMACIJE ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

DODATNE INFORMACIJE ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE

Ove dodatne informacije namijenjene su zdravstvenim radnicima koji primjenjuju lijek Tysabri s.c. izvan bolničkog okruženja.

One obuhvaćaju najvažnije osnovne informacije o progresivnoj multifokalnoj leukoencefalopatiji (PML) kako bi se omogućilo potpunije razumijevanje i lakše služenje Kontrolnim popisom za provjeru prije primjene lijeka, prema kojem treba provjeriti svakog bolesnika prije svake izvanbolničke primjene lijeka Tysabri s.c. Ove dodatne informacije dostupne su zajedno s Kontrolnim popisom za provjeru prije primjene lijeka u Dodatku 5 u Informacijama za liječnike i smjernicama za liječenje bolesnika s multiplom sklerozom koji primaju terapiju lijekom Tysabri.

ČIMBENICI RIZIKA ZA PML

Svi podaci dostupni za karakterizaciju rizika od pojave PML-a odnose se na i.v. put primjene. S obzirom na slične farmakodinamičke profile, pretpostavlja se da su rizik i čimbenici rizika za PML jednaki, iako su putevi primjene različiti. Sljedeći čimbenici rizika povezivani su s razvojem PML-a za vrijeme liječenja natalizumabom:

- **Prisutnost anti-JCV antitijela u krvi ili serumu.** Infekcija JCV-om rezultira stvaranjem anti-JCV antitijela koja se mogu otkriti u krvi ili serumu. Bolesnici koji su pozitivni na anti-JCV antitijela imaju povećani rizik od razvoja PML-a u usporedbi s bolesnicima koji su negativni na anti-JCV antitijela. Međutim, PML se pojavljuje samo u malog broja anti-JCV pozitivnih bolesnika jer je JCV infekcija samo jedan od nekoliko elemenata potrebnih za razvoj PML-a. Test na anti-JCV antitijela (STRATIFY JCV™ DXSELECT™) najkorisniji je za stratifikaciju PML rizika kada se pozitivan rezultat testa kombinira s drugim identificiranim čimbenicima rizika opisanim u nastavku teksta.
- **Trajanje liječenja.** Rizik od PML-a povećava se s duljinom trajanja liječenja natalizumabom, naročito nakon 2 godine.
- **Prethodno liječenje imunosupresivima.** Bolesnici koji u svojoj povijesti bolesti navode liječenje imunosupresivima prije početka liječenja natalizumabom, imaju također povećan rizik od razvoja PML-a.

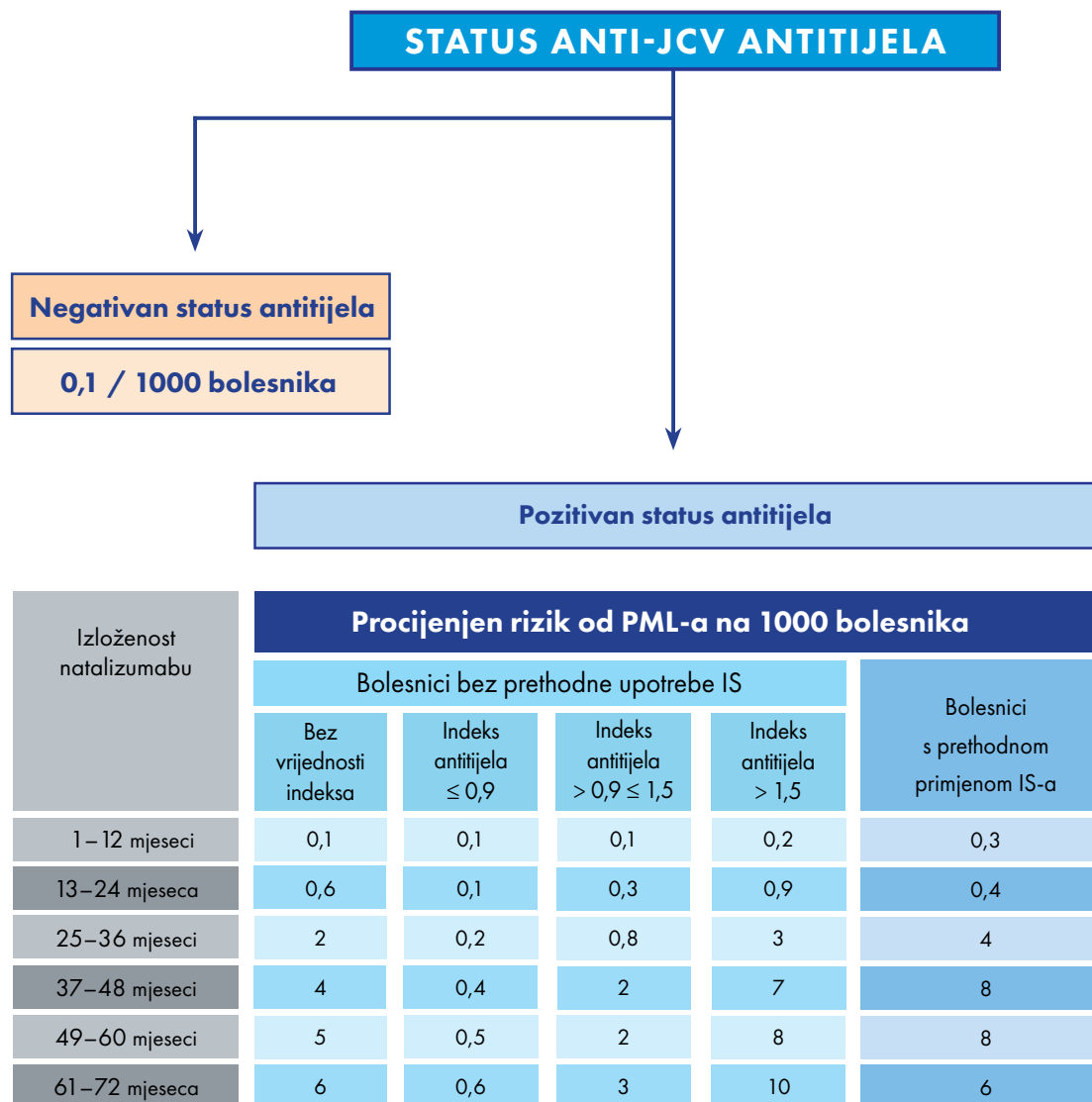
Bolesnici u kojih su prisutna sva 3 čimbenika rizika za PML (tj. da su pozitivni na anti-JCV antitijela, da su primali terapiju natalizumabom više od 2 godine i da su prethodno uzimali terapiju imunosupresivima), imaju veći rizik za razvoj PML-a. U bolesnika koji su pozitivni na anti-JCV antitijela i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

Bez obzira na to jesu li čimbenici rizika za pojavu PML-a prisutni ili odsutni, u svih bolesnika trenutačno liječenih natalizumabom i još 6 mjeseci nakon prestanka terapije potrebno je pažljivo pratiti moguću pojavu PML-a.

Algoritam procjene rizika od PML ([slika 1.](#)) sažeto prikazuje rizik za pojavu PML-a prema statusu anti-JCV antitijela, prethodnoj primjeni imunosupresiva i trajanju liječenja natalizumabom (po godini liječenja) i stratificira ovaj rizik prema vrijednosti indeksa, ako je primjenjivo.

- **Za bolesnike negativne na anti-JCV antitijela:** Procjene rizika od PML-a se temelje na podacima od otprilike 125 000 bolesnika izloženih natalizumabu, gdje je procijenjena incidencija PML-a za bolesnike negativne na anti-JCV antitijela od 0,1/1000. Bolesnici negativni na anti-JCV antitijela još uvijek mogu imati rizik od PML-a iz razloga kao što su nova JCV infekcija, varirajući status protutijela ili lažno negativan rezultat testa.
- **Za bolesnike pozitivne na anti-JCV antitijela:** Procjene rizika dobivene su primjenom metode Life tablice koja se temelji na združenim podacima 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 natalizumabu izražava rizik od PML-a procijenjen za sljedeću godinu za bolesnike liječene natalizumabom 24 mjeseca. Pojedinačna duljina liječenja svakog bolesnika uzima u obzir ispadanja (npr. zbog prestanka liječenja). Viši indeks anti-JCV antitijela povezan je s povećanim rizikom od PML-a.
- **Za bolesnike koji su pozitivni na anti-JCV antitijela i koji su prethodno uzimali imunosupresive:** Ti su bolesnici u povećanom riziku od PML-a, jer se prethodna primjena imunosupresiva 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 natalizumabom u kojima se prethodna primjena imunosupresiva sastojala od primjene sljedećih 5 imunosupresivnih lijekova: mitoksantron, metotreksat, azatioprin, ciklofosamid i mofetilmikofenolat. Točan mehanizam kojim prethodna primjena ovih 5 imunosupresivnih lijekova dovodi do povećanog rizika od PML-a tijekom liječenja natalizumabom nije poznat. U bolesnika s prethodnom primjenom imunosupresiva aktualni podaci ne pokazuju povezanost između višeg indeksa i rizika od PML-a. Postojeće biološko objašnjenje za ovaj učinak je nepoznato. Daljnja stratifikacija rizika od PML-a intervalom indeksa anti-JCV antitijela za bolesnike bez prethodne primjene imunosupresiva izvedena je kombiniranjem ukupnog godišnjeg rizika s raspodjelom indeksa antitijela.

Slika 1: Algoritam procjene rizika od PML-a



IS = imunosupresiv; JCV = John Cunningham virus; PML = progresivna multifokalna leukoencefalopatija.
Izloženost je prikazana do razdoblja od 72 mjeseca, jer su podaci za više od 6 godina oskudni.

Preporučeno praćenje bolesnika

Odgovornost je liječnika specijalista da osigura odgovarajuće izvanbolničko praćenje bolesnika zbog moguće pojave PML-a (uključujući čimbenike rizika i snimanje magnetskom rezonancijom [MR]), jednako kao i u bolničkom okruženju.

Dijagnoza PML-a

Izjava o konsenzusu o dijagnostičkim kriterijima za PML koju je objavila Američka neurološka akademija (engl. American Academy of Neurology) zahtijeva kliničke, radiološke i virološke nalaze ili tipične histopatološke nalaze te prisutnost JCV-a [Berger 2013]. Ti 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 natalizumabom dijagnoza PML-a može smatrati potvrđenom i bez prisutnosti kliničkih simptoma [Dong-Si 2014].

Važna razmatranja

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

Bolesnici te njihovi partneri i njegovatelji moraju biti obaviješteni o simptomima koji bi se mogli pojaviti, a indikativni su za ranu fazu PML-a te biti savjetovani o tome da obrate pažnju na navedene simptome dok bolesnik prima liječenje natalizumabom i otprilike 6 mjeseci nakon zadnje doze natalizumaba (PML je prijavljen i do 6 mjeseci nakon zadnje doze natalizumaba u bolesnika koji nisu imali nalaze koji upućuju na PML u trenutku prestanka uzimanja lijeka).

Kao što je navedeno u Kontrolnom popisu za provjeru prije primjene lijeka, zdravstveni radnik koji primjenjuje Tysabri s.c. izvan bolničkog okruženja (npr. kod kuće) mora se obratiti liječniku specijalistu ako posumnja na PML, dok je odgovornost liječnika specijalista odrediti sljedeće korake u pogledu prikladnosti i rasporeda primjene lijeka Tysabri.

U svim slučajevima u kojima je indicirana daljnja obrada zbog promjena neurološkog statusa ili promjena u MR-u mozga, natalizumab je potrebno privremeno obustaviti i ne uvoditi ponovno dok se sa sigurnošću ne isključi patologija koja nije povezana s MS-om. Znajući farmakodinamiku lijeka, ne očekuje se da bi privremena obustava primjene natalizumaba u kratkom trajanju (nekoliko dana ili tjedana) narušila njegovu terapijsku djelotvornost. Natalizumab 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 privremenoj obustavi primjene natalizumaba može se temeljiti na inicijalnoj kliničkoj slici, MR nalazima, razvoju simptoma ili znakova i/ili odgovoru na liječenje kortikosteroidima.

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

Klinička procjena

Svi novi ili recidivirajući neurološki simptomi moraju se hitno i pažljivo procijeniti kako bi se potvrdila podležuća patologija. U bolesnika čija je aktivnost MS-a bila stabilna uz primjenu natalizumaba, 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 potvrdnih dokaza), a prijavljeni su i slučajevi asimptomatskog PML-a. U asimptomatskih bolesnika s visokim i niskim rizikom, svaku novu sumnjivu leziju na MR treba pažljivo procijeniti, osobito kada je proveden skraćeni protokol snimanja. **Tablica 1.** naglašava kliničke značajke koje mogu pomoći pri razlikovanju MS lezija od PML-a. Treba napomenuti da u tablici nisu navedena sva obilježja te da može postojati poklapanje među simptomima ovih stanja. **Liječnici i zdravstveni radnici 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 PML-a.** Važno je znati anamnestičke podatke i obilježja ranijih i trenutnih simptoma i znakova jer će to olakšati zbrinjavanje bolesnika.

Tablica 1.: Klinička obilježja MS-a i PML-a

	Obilježja koja upućuju na:	
	MS	PML
Početak	Akutni	Subakutni
Razvoj	- Tijekom sati i dana - Normalno se stabiliziraju - Spontano prolaze čak i bez liječenja	- Tijekom tjedana - Progresivni
Klinička slika	- Diplopija - Parestezija - Parapareza - Optički neuritis - Mijelopatija	- Afazija - Promjene ponašanja ili kognitivne promjene i neuropsihološke promjene - Retrokijazmalni vidni deficit - Izrazite slabosti - Hemipareza - Deficiti osjeta - Vrtoglavica - Napadaji - Ataksija (za GCN)

GCN = neuronopatija granularnih stanica; MR = 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. Mogu se javiti neka preklapanja kliničkih značajki MS-a i PML-a.

Referenca: [Kappos 2011]

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

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. Liječenje natalizumabom potrebno je obustaviti ako se posumnja na JCV GCN i/ili PML te trajno prekinuti ako se dijagnoza JCV GCN i/ili PML potvrdi.

Dodatne edukativne informacije o PML-u dostupne su u Informacijama za liječnike i smjernicama za liječenje bolesnika s multiplom sklerozom koji primaju terapiju natalizumabom, kojima se po vlastitom izboru mogu poslužiti liječnici koji primjenjuju ovaj lijek.

EDUKACIJSKE SMJERNICE

Kartica s upozorenjem za bolesnika

Bolesnicima treba uručiti Karticu s upozorenjima za bolesnika koju trebaju ispuniti te nositi sa sobom.

Partnere i njegovatelje bolesnika također treba upoznati s informacijama u Kartici s upozorenjima za bolesnika. Kartica s upozorenjima za bolesnika također sadrži preporuku za bolesnike da zadrže karticu još 6 mjeseci nakon zadnje doze natalizumaba, jer znakovi i simptomi koji upućuju na oportunističke infekcije, uključujući PML (npr. promjene u raspoloženju, ponašanju, pamćenju, motorička slabost ili poteškoće u govoru ili komunikaciji), se mogu pojaviti i do 6 mjeseci nakon prestanka, te bolesnici i njihovi partneri i njegovatelji 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 upozorenjima za bolesnika (vidjeti [Dodatak 3](#) u Informacijama za liječnike) sastavni je dio paketa za liječnike. Dodatne se kartice mogu naručiti od lokalnog predstavnika tvrtke: Biogen Pharma d.o.o., Savska cesta 32, 1000 Zagreb; Tel: 01 7757 322, ili na e-mail adresu: croatia.office@biogen.com. Zdravstveni radnik koji primjenjuje lijek mora se pobrinuti da bolesnik ima svoju Karticu s upozorenjima za bolesnika.

Kontrolni popis za provjeru prije primjene lijeka

Kontrolni popis za provjeru prije primjene lijeka (vidjeti Dodatak 5 u PID-u) uključen je kako bi se njime služili zdravstveni radnici koji primjenjuju Tysabri s.c. izvan bolnice (npr. kod kuće) ili bolesnici i njihovi negovatelji ako ga oni primjenjuju. Taj je edukacijski alat namijenjen zdravstvenim radnicima, bolesnicima i njihovim negovateljima kao pomoć u prepoznavanju simptoma PML-a prije svake primjene lijeka i kao smjernica kada se obratiti liječniku specijalistu zbog odluke o daljnjem liječenju ako se posumnja na PML.

Primjena lijeka Tysabri s.c. izvan bolničkog okruženja ne zamjenjuje potrebu za redovitim kontaktom bolesnika s nadležnim liječnikom specijalistom i njegovim kliničkim praćenjem bolesnika. Odgovornost je liječnika specijalista da u redovitim intervalima provjerava je li bolesnik pogodan za primjenu lijeka Tysabri s.c. izvan bolničkog okruženja i da osigura da će se odgovarajuće praćenje zbog mogućeg PML-a (uključujući čimbenike rizika i snimanje magnetskom rezonancijom [MR]) provoditi izvan bolničkog okruženja, kao i u kliničkom okruženju, u skladu s preporukama navedenim u sažetku opisa svojstava lijeka za Tysabri s.c. u Europskoj uniji.

Dodatni primjerci Kontrolnog popisa za provjeru prije primjene lijeka mogu se naručiti od lokalnog predstavnika; podaci za kontakt nalaze se u paketu za liječnike.

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.

Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;1(10):755-64. Epub 2014/10/09.

Ho PR, Koendgen H, Campbell N, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol*. 2017 Epub 2017/09/29.

Kappos L, Bates D, Edan G, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol*. 2011;10(8):745-58.

Lee P, Plavina T, Castro A, et al. A second-generation ELISA (STRATIFY JCV™ DxSelect™) for detection of JC virus antibodies in human serum and plasma to support progressive multifocal leukoencephalopathy risk stratification. *J Clin Virol*. 2013;57(2):141-6.

Prosperini L, de Rossi N, Scarpazza C, et al. Natalizumab-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: Findings from an Italian Independent Registry. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168376. Epub 2016/12/20.

Scarpazza C, Signori A, Cosottini M, et al. Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate. *Mult Scler*. 2019:1352458519854162. Epub 2019/05/30.

Wattjes MP, Rovira À, Miller D, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(10):597-606. Epub 2015/09/15.



Biogen Pharma d.o.o., Savska cesta 32, 10000 Zagreb, Hrvatska.
tel.: +385 1 7757 322, www.biogen.hr
SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE.