

Предмет: Дополнителни мерки за минимализација на ризик за лекот Tysabri (natalizumab) при префрлување на терапија која го менува текот на болеста со имunosупресивен ефект

Едукативен материјал:

1. Tysabri Информации за лекари и насоки за лекување (верзија 16)

Почитувани,

Во прилог на ова писмо се едукативните материјали кои претставуваат дополнителни мерки за минимализација на ризик и кои со Збирниот извештај за особините на лекот и Упатството за употреба обезбедуваат позитивен сооднос корист / ризик за лекот Tysabri (natalizumab), а истите се одобрени од Европската агенција за лекови (ЕМА) и Агенцијата за лекови и медицински средства на Р. Македонија (МАЛМЕД).

Едукативните материјали за лекот Tysabri се ажурирани и вклучуваат и дополнителни насоки за MRI следење кај пациенти кои се префрлуваат од терапија која го менува текот на болеста (engl. Disease Modifying Therapie, DMT) со имunosупресивен ефект на лекот Tysabri.

Документите "Информација за лекарите и Насоки на лекување сега вклучуваат информации за тоа дека за оние пациенти кои се префрлуваат од DMT со имunosупресивен ефект на лекот Tysabri се препорачува почесто MRI следење (секои 3-6 месеци) користејќи скратен протокол. Според тоа, во алгоритмот на проценка на ризик за развој на ПМЛ објаснета е онаа популација на пациенти (вклучувајќи ја анамнезата за претходно лекување со имunosупресиви) од кои е изведена проценката на ризик за развој на ПМЛ.

Едукативните материјали во прилог не ги заменуваат информациите за лекот од Збирниот извештај за особините на лекот (SmPC), кој треба да се прочита и разбере пред препишување на лекот Tysabri. Исто така, пациентите треба да се советуваат внимателно да го прочитаат Упатството за лекот (PIL) кое се наоѓа во пакувањето на лекот, како и својата Картица со предупредување за пациенти и Образецот за почеток на лекување, уште пред употребата на лекот Tysabri.

Податоци за контакт за дополнителни информации и документи

Доколку имате било какви прашања, или сакате да добиете повеќе информации, или дополнителни копии од едукативниот материјал (образец за почеток, продолжување и прекин на лекувањето или Картица со предупредување на пациенти), SmPC или Pil, Ве молиме да го контактирате носителот на одобрението за лекот Tysabri во Р.Македонија, Медис д.о.о., Претставништво Скопје на e-mail: info@medis.mk

Со почит,
Медис д.о.о., Претставништво Скопје



Додаток 3.

TYSABRI ▼ Картица со предупредување за пациентот

Име и презиме на пациентот:

Име и презиме на лекарот:

Број на телефон на лекарот:

Датум кога е започнато лекувањето со
TYSABRI:

Оваа картица со предупредување за пациентот содржи важни сигурносни информации за кои морате да бидете свесни пред, во тек и по завршување на лекување со лекот **TYSABRI.**

- Покажете ја оваа картица на секој лекар кој е вклучен во вашата терапија, не само на својот невролог.
- Прочитајте го внимателно упатството за лекот **TYSABRI**, пред да почнете да го примате овој лек.
- Носете ја оваа картица уште 6 месеци по последната доза на лекот **TYSABRI** затоа што нуспојавите може да се јават иако сте престанале да го земате лекот **TYSABRI**.
- Покажете ја оваа картица на Вашиот партнер или негувател. Тие би можеле да ги забележат симптомите на Прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (ПМЛ), за кои самите можеби не сте свесни, како што се промени на расположението или однесувањето, пречки во памтењето, говорот или проблеми во комуникацијата. Морате да бидете свесни за овие симптоми, кои можат да се јават и до 6 месеци после престанок на лекувањето со лекот **TYSABRI**.

За време на лекувањето со лекот **TYSABRI**

Прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (ПМЛ)

ПМЛ е ретка инфекција на мозокот која се појавила кај пациенти кои примале лек **TYSABRI**. ПМЛ обично доведува до тежок инвалидитет или смрт.

Ризикот од ПМЛ се зголемува со должината на траење на лекувањето, особено после 2 години.

Симптомите на ПМЛ можат да бидат слични со симптомите при повторување на мултиплекс склерозата. Затоа доколку мислите дека Вашата состојба се влошува или ако забележите нови симптоми додека се лекувате со лекот **TYSABRI** или до 6 месеци по завршување на лекувањето со лекот **TYSABRI**, многу е важно веднаш да се обратите кај својот лекар. Симптомите на ПМЛ вообичаено се јавуваат многу поспоро (во тек на неколку дена или недели) отколку симптомите при повторно враќање на мултиплекс склерозата и можат да бидат слични со симптомите на мултиплекс склероза.

Симптомите вклучуваат:

- промени во менталната способност и концентрација,
- промени во однесувањето,
- слабост на едната страна на телото,
- проблеми со видот,
- нови невролошки симптоми кои Ви се невообичаени.

Постапката при лекување на ПМЛ, бара повлекување или отстранување на **TYSABRI** од крвта вообичаено со "промена на плазмата". Кај болниот со ПМЛ можна е појава на тешката воспалителна реакција позната како Имунореконструктивен воспалителен синдром (ИРИС), која најчесто се јавува во тек на



**Пред почеток на лекување со лекот
TYSABRI**

- Не смеете да се лекувате со лекот ако имате сериозни проблеми со имунолошкиот систем.
- За време на третманот со TYSABRI, не смеете долготрајно да употребувате други лекови за мултиплекс склероза.

неколку дена или недели после лекувањето на ПМЛ (и отстранување на TYSABRI од Вашето тело). ИРИС може да доведе до различни симптоми, вклучувајќи и влошување на функцијата на мозокот(невролошки):

Тешки инфекции

TYSABRI може да предизвика и други сериозни инфекции. Разговарајте со Вашиот лекар веднаш ако мислите дека имате тешка, долготрајна инфекција, на пример долготрајна покачена температура.

Пријава на сомнеж за несакани реакции на лекот

▼ Овој лек е предмет на дополнително следење. Со тоа се овозможува брзо откривање на нови безбедносни информации. Доколку Ви се појави било каква несакана реакција, потребно е да го известите Вашиот лекар, фармацевт или медицинска сестра. Тука е вклучена и секоја можна несакана реакција која не е наведена во *Упатството за лекот*. Со пријавување на несаканите реакции можете да помогнете во процена на безбедноста на овој лек.

Одобрено:



Додаток 4.

Образец за почеток на лекување со лекот TYSABRI▼ TYSABRI (natalizumab) 300 mg/15 мл, концентрат раствор за инфузија

Овој образец треба внимателно да го прочитате пред почеток на лекување со лекот TYSABRI. Ве молиме да се придржувате до упатствата од овој образец, за да се осигураме дека сте целосно информирани и дека сте го разбрале ризикот од појава на ПМЛ (прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија), ИРИС (имунореконструктивен воспалителен синдром) и останатите несакани дејства на лекот TYSABRI.

Пред почетокот на лекувањето со лекот TYSABRI потребно е:

- да го прочитате *Упатство за лекот* кое е приложено во кутијата со лекот TYSABRI
- да ја прочитате *Картицата со предупредување за пациентот* која ќе Ви ја даде Вашиот лекар
- да разговарате со Вашиот лекар за користа и ризиците кои се врзани со лекувањето.

Упатство за лекот и *Картицата со предупредување за пациентот* содржат важни сигурносни информации за ПМЛ, ретка инфекција на мозокот која се појавила кај пациенти кои земале TYSABRI и која може да доведе до тежок инвалидитет и смрт.

ЈЦ вирусот е чест вирус кој се појавува кај многу луѓе, но обично не предизвикува забележителна болест. ПМЛ е поврзана со неконтролирано насобирање на ЈЦ вирусот во мозокот, меѓутоа причината за неговата појава само кај некои пациенти третирани со TYSABRI, не е позната. ЈЦ вирусот е чест вирус и се јавува кај многу здрави луѓе меѓутоа не предизвикува појава на болест.

Ризикот од појава на ПМЛ кај пациентите третирани со TYSABRI е поголем:

- ако имате присуство на антитела на ЈЦ вирусот во крвта
- ако сте долго лекувани со TYSABRI, посебно после 2 годишна употреба
- ако сте добивале имunosупресивна терапија (препарати кои ја намалуваат активноста на имуниот систем), во било кое време пред почеток на лекување со TYSABRI.

Вашиот доктор би требало да Ви го објасни можниот ризик за појава на ПМЛ пред да го започнете лекувањето со лекот TYSABRI.

Вашиот доктор може да направи тестирање на Вашата крв за антитела на ЈЦ вирусот пред да започнете со терапијата со TYSABRI. Вашиот доктор може да го повторува овој тест додека се лекувате со лекот TYSABRI за да провери дали нешто е сменето. Ризикот од ПМЛ е поголем доколку ги имате сите фактори на ризик опишани погоре или ако не сте земале имunosупресивен лек пред почеток на лекувањето со лекот TYSABRI и имате покачено ниво на антитела на ЈЦ вирусот и сте се лекувале со лекот TYSABRI подолго од 2 години. Вашиот лекар внимателно ќе Ве следи доколку имате зголемен ризик за појава на ПМЛ.

Верзија



Одлучете со својот лекар дали лекот TYSABRI е најпогоден лек за Вас пред да го започнете лекувањето со лекот TYSABRI и ако сте го земале лекот TYSABRI подолго од две години.

Кај пациентите со ПМЛ, после лекување на ПМЛ, многу лесно може да се јави реакција позната како ИРИС (имунореконструктивен воспалителен синдром) кога TYSABRI е веќе отстранет од организмот. ИРИС може да доведе до влошување на Вашата состојба, вклучувајќи влошување на функцијата на мозокот.

Упатството за лекот треба да го прочитате секој пат кога ќе добиете TYSABRI затоа што може да има нови информации кои се битни за Вашето лекување.

Потребно е кај себе да ја имате *Картицата со предупредување за пациентот* за да имате потсетник со важни сигурносни информации, а особено за симптомите кои можат да се појават и кои би можеле да укажуваат на појава на ПМЛ. *Картицата со предупредување за пациентот* треба да ја покажете на партнерот или лицето кое ве негува.

Ако го немате *Упатството за лекот* или *Картицата со предупредување за пациентот*, замовете го Вашиот лекар да Ви ги обезбеди пред примање на инфузија со лекот TYSABRI.

Со потпишување на овој образец пациентот потврдува дека го разбрал ризикот од појава на ПМЛ, примил копија од образецот и Картица со предупредување за пациентот.

Име и презиме на пациентот:

Потпис:

Дата на потпис:

Дата на почеток на лекувањето:

Со потпишување на овој образец лекарот потврдува дека на болниот или на неговиот негувател му го објаснил ризикот од појава на ПМЛ.

Име и презиме на лекарот:

Потпис:

Дата на потпис:

Верзија



Проценка на ризик за појава на ПМЛ:



Изложување на натализумаб	Процент ризик за ПМЛ на 1000 пациенти				
	Пациенти без претходна примена на ИС				Пациенти со претходна примена на ИС
	Без вредност на индекс	Индекс на антитела $\leq 0,9$	Индекс на антитела $> 0,9 \leq 1,5$	Индекс на антитела $> 1,5$	
1 - 12 месеци	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13 - 24 месеци	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25 - 26 месеци	2	0,2	0,8	3	4
37 - 48 месеци	4	0,4	2	7	8
49 - 60 месеци	5	0,5	2	8	8
61 - 72 месеци	6	0,6	3	10	6

Пациенти кои се негативни на анти-ЈЦВ антитела

Врз основа на глобалните податоци ако немате антитела на ЈЦВ, веројатноста да добиете ПМЛ е 0,1/1000 (или 1 од 10 000 пациенти).

Пациенти кои се позитивни на анти-ЈЦВ антитела

Ако имате антитела на ЈЦВ, ризикот за развој на ПМЛ ќе зависи од времетраењето на лекувањето со лекот TYSABRI, нивото на анти-ЈЦВ антитела во Вашата крв и дали претходно сте се лекувале со имunosупресивни лекови. Вашиот лекар ќе го разгледа можниот ризик пред да го започнете лекувањето.

Пријава на сомнеж за несакани реакции на лекот

▼ Овој лек е предмет на дополнително следење. Со тоа се овозможува брзо откривање на нови безбедносни информации. Доколку Ви се појави било каква несакана реакција, потребно е да го известите Вашиот лекар, фармацевт или медицинска сестра. Тука е вклучена и секоја можна несакана реакција која не е наведена во *Упатството за лекот*. Со пријавување на несаканите реакции можете да помогнете во проценка на безбедноста на овој лек.

Верзија



Додаток 4

Образец за продолжување на лекување со лекот TYSABRI ▼ TYSABRI(natalizumab) 300 mg/15 мл, концентрат раствор за инфузија

Овој образец треба внимателно да го прочитате пред да продолжите со лекување со лекот TYSABRI, после две години лекување. Иако веќе две години сте лекувани со лекот TYSABRI, важно е да се потсетите дека ризикот од појава на ПМЛ после овој период се зголемува. Ве молиме да се придржувате до упатствата од овој образец, како би се обезбедила потполна информираност и би го разбрале ризикот од појава на ПМЛ (прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија), ИРИС (имунорекоструктивен воспалителен синдром) и останати важни нуспојави на лекот TYSABRI.

При продолжување на лекување со лекот TYSABRI потребно е:

- да го прочитате *Упатство за лекот* кое е приложено во кутијата со лекот TYSABRI
- да ја прочитате *Картицата со предупредување за пациентот* која ќе Ви ја даде Вашиот лекар
- да разговарате со Вашиот лекар за користа и ризиците кои се врзани со лекувањето.

Упатство за лекот и *Картицата со предупредување за пациентот* содржат важни сигурносни информации за ПМЛ, ретка инфекција на мозокот која се појавила кај пациенти кои земале TYSABRI и која може да доведе до тежок инвалидитет и смрт.

ПМЛ е поврзана со неконтролирано зголемување на ЈЦ вирусот во мозокот, иако причината за неговата појава кај некои пациенти третирани со TYSABRI, не е позната. ЈЦ вирусот е чест вирус и се јавува кај многу здрави луѓе меѓутоа не предизвикува видлива болест.

Ризикот од појава на ПМЛ кај пациентите третирани со TYSABRI е поголем:

- ако имате присуство на антитела на ЈЦ вирусот во крвта
- ако сте долго лекувани со TYSABRI, посебно после 2 годишна употреба
- ако сте добивале имunosупресивна терапија (препарати кои ја намалуваат активноста на имуниот систем), во било кое време пред почеток на лекување со TYSABRI.

Вашиот доктор би требало да Ви го објасни можниот ризик за појава на ПМЛ пред да го продолжите лекувањето со лекот TYSABRI.

Вашиот доктор може да направи тестирање на Вашата крв за антитела на ЈЦ вирусот пред да го продолжите лекувањето со лекот TYSABRI. Вашиот доктор може да го повторува овој тест додека се лекувате со лекот TYSABRI за да провери дали нешто е сменето. Ризикот од ПМЛ е поголем доколку ги имате сите фактори на ризик опишани погоре или ако не сте земале имunosупресивен лек пред почеток на лекувањето со лекот TYSABRI и имате покачено ниво на антитела на ЈЦ вирусот и сте се лекувале со лекот TYSABRI подолго од 2 години. Вашиот лекар внимателно ќе Ве следи доколку имате зголемен ризик за појава на ПМЛ.

Верзија



Одлучете со својот лекар дали лекот TYSABRI е најпогоден лек за Вас пред да го продолжите лекувањето со лекот TYSABRI и ако сте го земале лекот TYSABRI подолго од две години.

Кај пациентите со ПМЛ, после лекување на ПМЛ, многу лесно може да се јави реакција позната како ИРИС (имунореконструктивен воспалителен синдром) кога TYSABRI е веќе отстранет од организмот. ИРИС може да доведе до влошување на Вашата состојба, вклучувајќи влошување на функцијата на мозокот.

Упатството за лекот треба да го прочитате секој пат кога ќе добиете TYSABRI затоа што може да има нови информации кои се битни за Вашето лекување.

Потребно е кај себе да ја имате *Картицата со предупредување за пациентот* за да имате потсетник со важни сигурносни информации, а особено за симптомите кои можат да се појават и кои би можеле да укажуваат на појава на ПМЛ. *Картицата со предупредување за пациентот* треба да ја покажете на партнерот или лицето кое ве негува.

Ако го немате *Упатството за лекот* или *Картицата со предупредување за пациентот*, замовете го Вашиот лекар да Ви ги обезбеди пред примање на инфузија со лекот TYSABRI.

Со потпишување на овој образец пациентот потврдува дека го разбрал ризикот од појава на ПМЛ, примил копија од образецот и Картица со предупредување за пациентот.

Име и презиме на пациентот:

Потпис:

Дата на потпис:

Дата на почеток на лекувањето:

Со потпишување на овој образец лекарот потврдува дека на болниот или на неговиот негувател му го објаснил ризикот од појава на ПМЛ.

Име и презиме на лекарот:

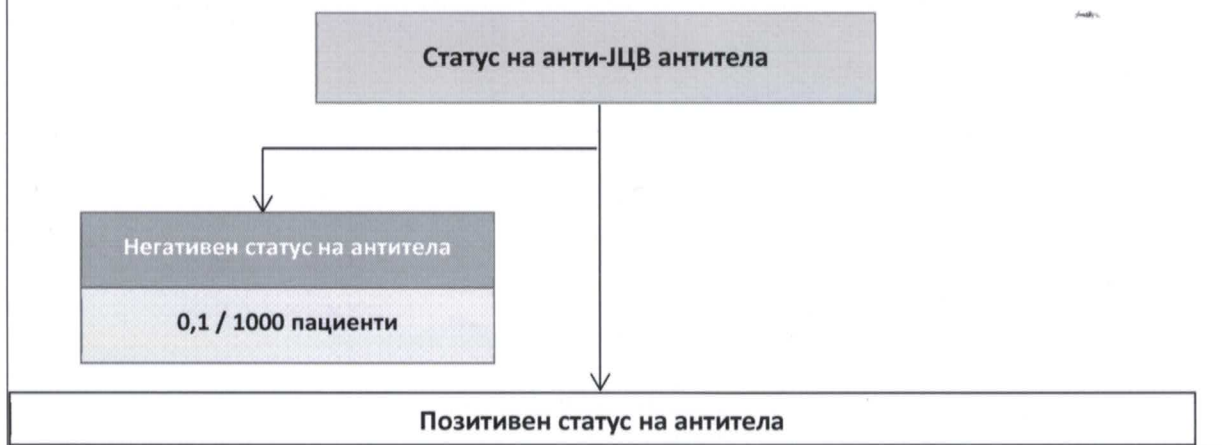
Потпис:

Дата на потпис:

Верзија



Процена на ризик за појава на ПМЛ:



Изложување на натализумаб	Процент ризик за ПМЛ на 1000 пациенти				
	Пациенти без претходна примена на ИС				Пациенти со претходна примена на ИС
	Без вредност на индекс	Индекс на антитела $\leq 0,9$	Индекс на антитела $> 0,9 \leq 1,5$	Индекс на антитела $> 1,5$	
1 - 12 месеци	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13 - 24 месеци	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25 - 26 месеци	2	0,2	0,8	3	4
37 - 48 месеци	4	0,4	2	7	8
49 - 60 месеци	5	0,5	2	8	8
61 - 72 месеци	6	0,6	3	10	6

Пациенти кои се негативни на анти-ЈЦВ антитела

Врз основа на глобалните податоци ако немате антитела на ЈЦВ, веројатноста да добиете ПМЛ е 0,1/1000 (или 1 од 10 000 пациенти).

Пациенти кои се позитивни на анти-ЈЦВ антитела

Ако имате антитела на ЈЦВ, ризикот за развој на ПМЛ ќе зависи од времетраењето на лекувањето со лекот TYSABR, нивото на анти-ЈЦВ антитела во Вашата крв и дали претходно сте се лекувале со имunosупресивни лекови. Вашиот лекар ќе го разгледа можниот ризикот пред да го започнете лекувањето.

Пријава на сомнеж за несакани реакции на лекот

▼ Овој лек е предмет на дополнително следење. Со тоа се овозможува брзо откривање на нови безбедносни информации. Доколку Ви се појави било каква несакана реакција, потребно е да го известите Вашиот лекар, фармацевт или медицинска сестра. Тука е вклучена и секоја можна несакана реакција која не е наведена во *Упатството за лекот*. Со пријавување на несаканите реакции можете да помогнете во процена на безбедноста на овој лек.

Верзија



Додаток 4

Образец за траен прекин на лекување со лекот TYSABRI ▼

TYSABRI (natalizumab), 300 мг/15 мл, концентрат за раствор за инфузија

Овој образец треба внимателно да го прочитате за време на траен прекин на терапија со лекот TYSABRI. Ве молиме да се придржувате до упатствата од овој образец, како би биле сигурни дека сте целосно информирани и дека го разбирате ризикот од развој на ПМЛ (прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија) и до 6 месеци после трајниот прекин на терапијата со лекот TYSABRI.

Пред почеток на лекување со лекот TYSABRI треба да добиете Картица со предупредување за пациентите од Вашиот лекар. Оваа Картица со предупредување за пациентите треба да ја чувате и до 6 месеци после трајниот прекин на лекувањето затоа што содржи важни информации за ПМЛ и за Вас.

ПМЛ е ретка инфекција на мозокот која се појавила кај пациенти кои примиле TYSABRI и која може да доведе до тежок инвалидитет или смрт. ПМЛ е пријавен и до 6 месеци по траен прекин на терапијата со лекот TYSABRI.

Симптоми кои се јавуваат:

- промени во менталната способност и концентрација,
- промени во памтењето,
- слабост на едната страна од телото,
- проблеми со видот,
- нови невролошки симптоми кои се невообичаени за Вас.

Симптомите на ПМЛ можат да бидат слични со повторна појава на мултиплекс склероза. Затоа ако сметате дека вашата мултиплекс склероза се влошува или ако приметите било какви нови симптоми во тек на 6 месеци по прекин на лекувањето со лекот TYSABRI, многу е важно да се обратите веднаш кај Вашиот лекар.

Во тек на 6 месеци по трајниот прекин на лекувањето со лекот TYSABRI, Вашиот лекар ќе Ве следи и ќе одлучи кога треба да направите МР снимање. Воглавно, и понатаму ќе правите МР снимања на секои 3 до 6 месеци ако имате било кој од следните фактори на ризик за развој на ПМЛ:

- Имате антитела на ЈЦ вирус, сте го земале лекот TYSABRI подолго од 2 години и претходно сте земале имunosупресив (лек кој ја намалува активноста на Вашиот имун систем) во било кое време пред почеток на лекувањето со лекот TYSABRI.

- Никогаш пред почеток на лекувањето со лекот TYSABRI не сте земале имunosупресив, но сте го земале лекот TYSABRI подолго од 2 години и имате висок индекс на анти-ЈЦВ антитела (зголемена концентрација на антитела во крв).



Ако не спаѓате во ниедна од наведените групи и понатака ќе правите рутински МР снимања како што Ви препишал Вашиот лекар.

Ако имате било какви прашања во врска со погоре наведеното, обратете се кај Вашиот лекар.

Ако повеќе ја немате Картицата со предупредување за пациенти која сте ја добиле пред почетокот на лекувањето со лекот TYSABRI, тогаш обратете се кај вашиот лекар за нова картица. Картицата со предупредување за пациентите треба да ја имате кај себе за да се потсетите на важни безбедносни информации, особено на сите симптоми кои можат да се појават, а кои би можеле да укажуваат на ПМЛ, и ако е тоа можно покажете ја Картицата со предупредување за пациентите на Вашиот партнер или негувател.

Со потпишување на овој образец пациентот потврдува дека го разбрал ризикот од појава на ПМЛ, примил копија од образецот и Картица со предупредување за пациентите.

Со потпишување на овој образец лекарот потврдува дека на пациентот или на неговиот негувател му го објаснил ризикот од појава на ПМЛ.

Име и презиме на пациентот:

Потпис:

Дата на потпис:

Име и презиме на лекарот:

Потпис:

Дата на потпис:



Информација за лекарите*
И
Насоки за лекување
на пациенти со мултиплекс склероза
кои примаат терапијасо лекот TYSABRI®
(natalizumab)

Верзија 16

***Лекувањето со лекот TYSABRI® смее да го започне и да го надгледува само лекар специјалист, искусен во дијагноза и лекување на невролошки состојби, во центри во кои е обезбеден постојан пристап до МРИ.**



Содржина

1. **ВОВЕД**
2. **ОПОРТУНИСТИЧКИ ИНФЕКЦИИ, ВКЛУЧУВАЈЌИ ПРОГРЕСИВНА МУЛТИФОКАЛНА ЛЕУКОЕНЦЕФАЛОПАТИЈА (ПМЛ)**
 - 2.1 Дефиниција
 - 2.2 Инфекции, вклучувајќи ги опортунистичките инфекции поврзани со примена на лекот TYSABRI
 - 2.3 Инфекции со херпес вируси
 - 2.4 Згрижување на потенцијални опортунистички инфекции
 - 2.5 Прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (ПМЛ)
 - 2.5.1 Епидемиологија
 - 2.5.2 Етиологија
 - 2.5.3 Патологија
 - 2.5.4 Дијагноза
 - 2.6 ПМЛ кај пациенти лекувани со лекот TYSABRI
 - 2.7 Ризик фактори за развој на ПМЛ
 - 2.8 Препорачано следење на пациентите
 - Тестирање на анти - ЈЦВ антитела
 - Препорачано МРИ следење
 - Слика 3: Препорачано следење на пациентите
3. **ДИЈАГНОЗА НА ПМЛ**
 - 3.1 Општи принципи
 - 3.2 Клиничко разликување на ПМЛ од рецидив на МС
 - 3.3 Диференцијација на ПМЛ од рецидив на МС со магнетна резонанца (МР)
 - 3.4 Диференцијација на ПМЛ од рецидив на МС со лабораториска диференцијална дијагностика
4. **ПОСТАПКИ КАЈ ПМЛ**
 - 4.1 Инфламаторен синдром на имунска реконструкција (ИРИС)
5. **ПРОГНОЗА**
6. **ДИЈАГНОЗА НА ПМЛ ПОСЛЕ ПРЕКИН СО ПРИМЕНА НА НАТАЛИЗУМАБ**
7. **НЕСАКАНИ ЕФЕКТИ ПОВРЗАНИ СО ИНФУЗИЈА**
 - 7.1 Преосетливост
 - 7.2 Постапки при инфузиска реакција на преосетливост во клиничка пракса
 - 7.3 Останати несакани ефекти поврзани со инфузии
 - 7.4 Анти – натализумаб антитела во клиничката пракса
8. **ЕДУКАТИВНИ НАСОКИ**
 - 8.1 Информирање на пациентот за користа и ризиците
 - 8.2 Картица со предупредување за пациентите
9. **ЛИТЕРАТУРА**
10. **ДОДАТОЦИ**
 - Додаток 1: Збирен извештај за особините на лекот (Summary of Product Characteristics, SmPC)
 - Додаток 2: Упатство за лекот (Patient Information Leaflet, PIL)
 - Додаток 3: Картица со предупредување за пациентите (Patient Alert Card)



Додаток 4: Обрасци за почеток, продолжување и траен прекин на лекувањето (Treatment Initiation Form, Continuation Forms and Discontinuation Form)

1. ВОВЕД

Овој документ со насоки е наменет за оние лекари кои започнуваат и ја пратат примената на лекот TYSABRI во согласност со условите за дозвола на лекот, како би се осигурала негова безбедна и ефикасна примена. Документот содржи информации кои треба да се употребуваат заедно со Збирниот извештај за особините на лекот (анг. Summary of Product Characteristics, SmPC) (Додаток 1) и дополнет е со обрасци за почеток, продолжување и траен прекин на лекувањето (анг. Treatment Initiation Form, Continuation Forms and Discontinuation Form) (Додаток 4).

Пакетот за лекарите вклучува и копија од упатството за лекот (анг. Patient Information Leaflet, PIL) и Картица со предупредување за пациентот (анг. Patient Alert Card) (Додаток 2 и 3).

Се препорачува лекарите кои го препишуваат и ја пратат примената на лекот TYSABRI, да ги вклучат и да ги споделат соодветните поглавија на овој документ со радиолозите вклучени во диференцијална дијагностика на ПМЛ.

Документот со насоките за употреба првенствено се однесува на ПМЛ, која моментално претставува најважна несакана реакција кај пациентите лекувани со лекот TYSABRI и му дава практичен совет на лекарот кој го нема во Збирниот извештај за особините на лекот (SmPC).

Други важни сигурносни информации поврзани со примена на лекот TYSABRI и информации поврзани со пациентите погодни за терапија со лекот TYSABRI во целост се опишани во Збирниот извештај за особините на лекот (SmPC), па лекарите треба да го користат овој документ заедно со SmPC.



2. ОПОРТУНИСТИЧКИ ИНФЕКЦИИ, ВКЛУЧУВАЈКИ ПРОГРЕСИВНА МУЛТИФОКАЛНА ЛЕУКОЕНЦЕФАЛОПАТИЈА (ПМЛ)

Лекарите кои го препишуваат лекот мораат да бидат свесни за можноста да во текот на терапијата со лекот TYSABRI се појави ПМЛ или други опортунистички инфекции, и при диференцијална дијагностика да ги имаат во предвид сите инфекции кои се јавуваат кај пациенти лекувани со лекот TYSABRI. Случаи на ПМЛ исто така се пријавени и кај пациенти до 6 месеци после примена на последната доза од лекот TYSABRI. Пациентите, нивните партнери/партнерки и лицата кои се грижат за нив треба да се запознаат со симптомите кои можат рано да укажат на ПМЛ и да се советуваат да бидат внимателни и до 6 месеци по прекинот на лекувањето со TYSABRI (види поглавје 2.6 и Додаток 3: Картица со предупредување за пациентот и Додаток 4: Обрасци за почеток, продолжување и траен прекин на лекувањето).

Доколку се посомнева на опортунистичка инфекција, потребно е да се прекине со примена на лекот TYSABRI, се додека со проценка не се отстрани инфекција.

2.1. Дефиниција

Опортунистичка инфекција се дефинира како инфекција предизвикана од организам кој генерално не предизвикува болест, или предизвикува само блага односно самоограничувачка болест кај луѓе чиј имунолошки систем функционира нормално, но предизвикува потешка болест кај луѓе со ослабен имунитет. Примери за опортунистички инфекции се ПМЛ, кандидијаза на хранопроводот, системски габични инфекции, пневмонија предизвикана од *Pneumocystis jirveci*, инфекции со микобактерии (вклучувајќи атипични микобактерии и туберкулоза), хронична цревна криптоспоридиоза, дисеминирани вирусни инфекции (пр. дисеминиран херпес или инфекција со цитомегаловируси), токсоплазмоза, инфекција со криптоспоридиум:

2.2 Инфекции, вклучувајќи и опортунистички инфекции поврзани со TYSABRI

Во клиничките испитувања на MC пријавен е случај на дијареа предизвикана од криптоспоридиум. Во клинички испитувања на Хронова болест пријавени се случаи со дополнителни опортунистички инфекции, од кои некои биле и фатални. Во тие испитувања често истовремено се употребувале и други лекови, вклучувајќи имunosупресиви. Во постмаркетиншка примена на лекот TYSABRI повремено се пријавени и други опортунистички инфекции.

2.3 Инфекции со херпес вируси

Лекот TYSABRI го зголемува ризикот од развој на енцефалитис и менингитис предизвикани од херпес симплекс и варичела зоoster вирусите. По ставање на лекот во промет имало пријава на сериозни, по живот опасни и некогаш фатални случаи кај пациенти со мултипла склероза кои биле лекувани со лекот TYSABRI.



2.4 Згрижување на потенцијални опортунистички инфекции

Сите пациенти кои примаат TYSABRI и кај кои постојат симптоми на инфекција, треба комплетно да се испитаат. Потребно е што е можно порано да се упатат на специјалист искусен во испитување и третирање на опортунистички инфекции.

Во случаите на сериозни инфекции треба да се превземе се што е можно за да се одреди причинителот. Ако постои сомнеж за опортунистичка инфекција, треба да се прекине со примена на лекот TYSABRI.

2.5 Прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (ПМЛ)

2.5.1 Епидемиологија

Прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (ПМЛ) е субакутна, прогресивна инфективна болест на централниот нервен систем (ЦНС) предизвикана од ЈЦ вирусот (ЈЦВ). Опишана е уште во 1930 година, а терминот прв пат е употребен во 1958 година. Прв пат е опишана како ретка компликација на лимфнопролиферативни болести кај пациенти во среден животен век и кај постари (**Astrom 1958**). Исто така, пријавени се и случаи настанати како последица на имunosупресивно лечење на пациенти со автоимуни заболувања и кај пациенти со трансплантирани органи.

Инциденцата на ПМЛ се зголемила како последица на ХИВ пандемија. Пријавената преваленца кај пациенти со АИДС била 5%. Воведување на високо активна анти-ретровирусна терапија (engl. Highly Active Anti Retroviral Therapy, HAART) било поврзано со намалување на смртноста, иако не ја намалило инциденцата на ПМЛ кај пациенти со ХИВ (Koralnik 2004).

Анализата на тестот во 2 чекори за анти-ЈЦВ антитела (STRATIFY JCV) кај 6000 пациенти со МС, резултирала со преваленца на анти-ЈЦВ антитела од околу 55%. Преваленца на анти-ЈЦВ антитела во ЕУ е забележана во распон од 48,8% до 69,5% во студија со пресек (cross sectional) на пациенти со МС, без разлика на лечењето (Božić et al., 2014). Во популацијата на пациенти со МС, преваленцата на анти-ЈЦВ антителата расте со возраста и е пониска кај жените за разлика од мажите во сите испитувани групи. Овие резултати се во согласност со литературата за здрава возрасна популација, користејќи слична методологија (Egli 2009;Kean 2009;Knowles 2003). Генерално, на преваленцата на анти ЈЦВ антителата не влијаело претходно земање на имunosупресори, претходна употреба на лекот TYSABRI или траењето на изложеноста со TYSABRI.

2.5.2 Етиологија

Болеста ја зафаќа субкортикалната бела маса (Safak & Khalili, 2003), а ја предизвикува повторното активирање на ЈЦ вирусот, хуманиот полиомавирус (Berger et al, 1998). Не е познато кои фактори ја поттикнуваат репликацијата на ЈЦВ, но постојат повеќе фактори на ризик, од кои едниот би можел да биде намален клеточен имунитет. Тоа пак би можело да биде последица



на инфекција со ХИВ, системска имunosупресија или примена на антинеопластични лекови, како и присуство на некои малигни заболувања.

2.5.3 Патологија

Репликацијата на ЈЦВ во мозокот предизвикува литичка инфекција на олигодендроцитите со последична голема деструкција на миелинот. Во субкортикалната бела маса настануваат микроскопски лезии кои се зголемуваат и можат да се стопат, добивајќи карактеристичен изглед на снимката на МР.

Симптомите кои се јавуваат ја одразуваат мултифокалната карактеристика на демиелинизацијата. Речиси секогаш е присутно влошување на видната, моторната и когнитивната функција, а чести се и кортикалното слепило и значајни слабости како хемипареза и пореметување во однесувањето. Меѓу останатите симптоми се вбројуваат сетилни недостатоци, вртоглавица и епилептични напади (Berger, 1998). Овие симптоми и нивниот развој можат да помогнат во разликување на почеток на ПМЛ од типични симптоми при рецидив на МС, иако симптомите делумно можат да се совпаѓаат.

Освен олигодендроцитите, ЈЦВ може исто така да ги инфицира и церебралните грануларни неврони што резултира со развој на невропатија на грануларните клетки (engl. Granule cell neuropathy, GCN) предизвикана од ЈЦВ. ЈЦВ ГЦН е поврзана со мутација на Ц – завршетокот на ЈЦВ ВП1 генот, кој го кодира главниот протеин на капсидот. ЈЦВ ГЦН може да се појави сама или во комбинација со ПМЛ. Постојат многу ретки пријави на ЈЦВ ГЦН кај пациенти кои примаат натализумаб (Agnihotri, 2014; Schippling, 2013). Симптомите на ЈЦВ ГЦН се слични на симптомите на ПМЛ (т.е. церебрален синдром). Кај ЈЦВ ГЦН, серискиот МРИ на мозокот покажува сериозна прогресивна церебрална атрофија после неколку месеци, а ЈЦВ ДНК е детектирана во цереброспиналниот ликвор (engl. Cerebrospinal Fluid, CSF). Слично како кај развојот на новите невролошки симптоми кои укажуваат на развој на ПМЛ, терапијата со лекот TY5ABRI треба да се прекине ако се сомнева на ЈЦВ ГЦН и/или на ПМЛ и трајно да се прекине ако е потврдена ЈЦВ ГЦН и/или ПМЛ.

2.5.4 Дијагноза

ЕФНС (European Federation of Neurological Societies) објавила насоки за дијагноза и третман на невролошки компликации кај ХИВ инфекција, вклучувајќи ја и ПМЛ (Portegies, 2004). Во продолжение се наведени дијагностичките критериуми.

Фокални невролошки дефицити кои споро напредуваат, со асиметрични абнормалности на белата маса на МР приказ, укажуваат на ПМЛ. Лезиите се воглавно сместени субкортикално со престенести проекции спрема кортексот и без ефект на маса. Лезиите се хипоинтензивни на T1W МРИ секвенци, хиперинтензивни на T2W и ФЛАИР (engl. Fluid-Attenuated Inversion Recovery), хиперинтензивни на DWI (engl. Diffusion Weighted Imaging) и генерално не се подобруваат со контраст.

Докажување на ЈЦВ ДНК во ликвор со ПЦР значително помага во дијагнозата затоа што осетливоста на таа метода е 72 – 100%, а специфичност 92-100% (Cinque et al, 1997). Ако со ПЦР се добие негативен наод во цереброспиналната течност (cerebrospinal fluid, CSF), се препорачува повторување на ПЦР во ЦСФ. Примената на ултрасензитивниот ПЦР ЈЦВ ДНК тест е важна (на пр. со лимит на детекција од 10 копии/мл) со оглед на големиот број на потврдени



ПМЛ случаи со мал број копии. Како конечен потврден тест преостанува биопсија на мозокот, но позитивен ПЦВ во ЦФС е прифатлив доказ за постоење на ПМЛ. МР се покажала како корисно средство во дијагностика на можна симптоматска и асимптоматска ПМЛ кај пациенти лечени со лекот TYSABRI (Wattjes i Barkhof, 2014). Ако за споредба постои и претходен МР наод тоа може да помогне во разликување на ПМЛ од други невролошки состојби, на пример МС (мултиплекс склероза) лезии.

Развиен е детален дијагностички алгоритам како помош на лекарите во проценка на нови или влошување на постоечките невролошки симптоми кај пациенти со МС кои примаат TYSABRI. Тоа е подетално објаснето во поглавје 3 од овој документ со насоки за лекување.

2.6 ПМЛ кај пациенти лекувани со TYSABRI

За време на проширената пред-регистрациска студија, 2 случаја со ПМЛ се пријавени кај пациенти со МС и при целосната сигурносна евалуација откриен е дополнителен случај во клиничката студија кај пациент со Crohn-ова болест (Yousry, 2006).

Во постмаркетиншката обработка, ризикот од ПМЛ е добро карактеризиран, за време на првите 6 години од лекувањето со идентификација на повеќе нивоа на ризик, во различни подгрупи на пациенти (види подолу).

2.7 Ризик фактори за ПМЛ

Следните ризик фактори се поврзани со развој на ПМЛ кај пациенти лекувани со TYSABRI:

- **Присутност на анти ЈЦВ антитела.** Пациентите кои се позитивни на анти ЈЦВ антитела имаат поголем ризик за појава на ПМЛ од пациентите кои се негативни на анти ЈЦВ антитела. Меѓутоа ПМЛ се јавува кај мал број на позитивни анти ЈЦВ антитела пациенти, затоа што ЈЦВ инфекцијата е само еден фактор за појава на ПМЛ. Анти-ЈЦВ тестот на антитела е најкорисен за стратификација на ПМЛ ризикот кога позитивниот тест се комбинира со други идентификувани ризик фактори кои се опишани во продолжение на текстот:
- **Времетраење на лекувањето.** Кај пациенти лекувани подолго од 2 години, се зголемува ризикот за појава на ПМЛ пропорционално со времетраењето на терапијата.
- **Претходно лекување со имуносупресиви.** Пациентите кои се лекувани со имуносупресиви пред примена на TYSABRI, имаат исто така зголемен ризик за развој на ПМЛ;

Пациентите кои ги имаат сите три ризик фактори за појава на ПМЛ (пр. примале терапија со TYSABRI подолго од 2 години, претходно примале имуносупресивна терапија и се позитивни на анти-ЈЦВ антитела) имаат многу поголем ризик за појава на ПМЛ. Кај пациентите кои се позитивни на анти-ЈЦВ антитела и лечени со лекот TYSABRI, а не користеле претходно имуносупресиви, нивото на анти-ЈЦВ антителата (индекс) поврзан е со нивото на ризикот за развој на ПМЛ (т.е ризикот е повисок кај оние со повисок индекс на антитела во споредба со оние кои имаат низок индекс). Денеска достапните докази покажуваат на тоа дека ризикот за развој на ПМЛ е низок доколку индексот е еднаков или помал 0,9 и се зголемува значајно над 1,5 за пациентите кои биле на терапија со лекот TYSABRI повеќе од 2 години.

Без оглед на присатност или отсатност на ризик фактори за ПМЛ, потребни се висока клиничка будност и внимателност кај секој пациент лекуван со TYSABRI и после 6 месеци по употреба на лекот.

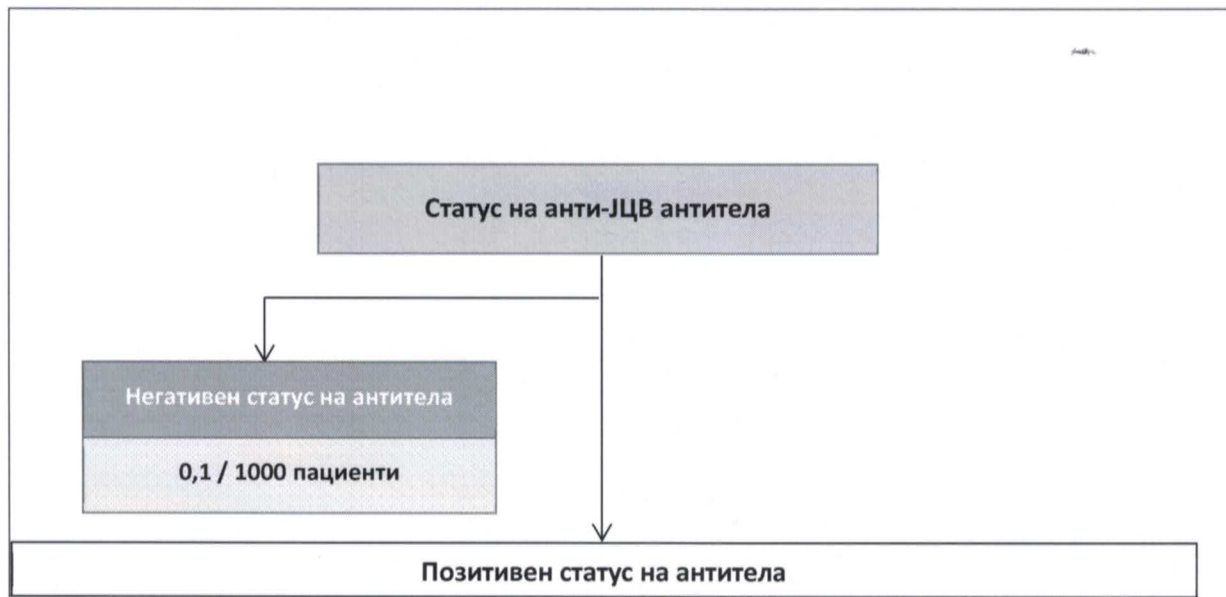


Алгоритмот за проценка на ризик за развој на ПМЛ (слика. 1) сумира ризик од развој на ПМЛ според статусот на анти-ЈЦВ антитела, со претходно користење на ИС и траење на лечењето (по неколку години лечење) и го стратификува овој ризик по вредност на индекс, кога тоа може да се примени.

- За пациенти негативни на анти-ЈЦВ антитела: Проценката за ризикот од развој на ПМЛ се засновани на постмаркетиншки податоци од околу 125 000 пациенти изложени на лекот TYSABRI каде е проценета инциденца на ПМЛ за пациенти негативни на анти-ЈЦВ антитела 0,1/1000. Пациенти негативни на анти-ЈЦВ антитела уште можат да имаат ризик за развој на ПМЛ од причини како што се нова ЈЦВ инфекција, варијабилен статусот на антителата или лажно негативен резултат на тестот.
- Кај пациенти позитивни на анти-ЈЦВ антитела со проценка на ризикот добиени се со примена на метода Life табела која е заснована на податоци од повеќе групи од 21 696 пациенти кои учествувале во клинички испитувања STRATIFY-2, TOP, TYGRIS i STRATA. Проценка на ризикот според методата Life табела, се гледа однапред во годишни интервали (на пр. , проценката на ризикот која одговара на период од 25 до 36 месеци изложеност со натализумаб, е ризик за развој на ПМЛ проценет за следната година за пациенти лечени со лекот TYSABRI во период од 24 месеци). Во предвид е земено времето на лекување за секој пациент со пресметани поединечни испади (на пр. поради прекин на лечењето).
- За пациенти кои се позитивни на анти-ЈЦВ антитела и кои претходно не земале имunosupresivi: Индексот може и понатаму да стратификува ризик за развој на ПМЛ кај пациенти лекувани со лекот TYSABRI. Високиот индекс на анти-ЈЦВ антителата е поврзан со зголемениот ризик за развој на ПМЛ.
- За пациенти кои се позитивни на анти-ЈЦВ антитела и кои претходно земале ИС: Тие пациенти се со зголемен ризик за развој на ПМЛ, бидејќи претходната примена на ИС се препознава како независен ризик фактор за развој на ПМЛ. Проценката за ризик за развој на ПМЛ за оваа популација на пациенти се базира на податоците од клиничките испитувања со лекот TYSABRI кај кои претходната употреба на ИС се состоела од следниве 5 ИС терапии: митоксантрон, метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид и микофенолат мофетил. Точниот механизам кај кои овие 5 ИС терапии доведуваат до зголемен ризик за развој на ПМЛ е непознат. Кај пациенти со претходна примена на ИС, актуелните податоци не покажуваат поврзаност помеѓу зголемениот индекс и ризикот за развој на ПМЛ. Биолошко објаснување за овој ефект е непознато.



Слика 1: Алгоритам за проценка на ризик за развој на ПМЛ:



Изложување на натализумаб	Проценет ризик за ПМЛ на 1000 пациенти				
	Пациенти без претходна примена на ИС				Пациенти со претходна примена на ИС
	Без вредност на индекс	Индекс на антитела $\leq 0,9$	Индекс на антитела $> 0,9 \leq 1,5$	Индекс на антитела $> 1,5$	
1 - 12 месеци	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13 - 24 месеци	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25 - 26 месеци	2	0,2	0,8	3	4
37 - 48 месеци	4	0,4	2	7	8
49 - 60 месеци	5	0,5	2	8	8
61 - 72 месеци	6	0,6	3	10	6

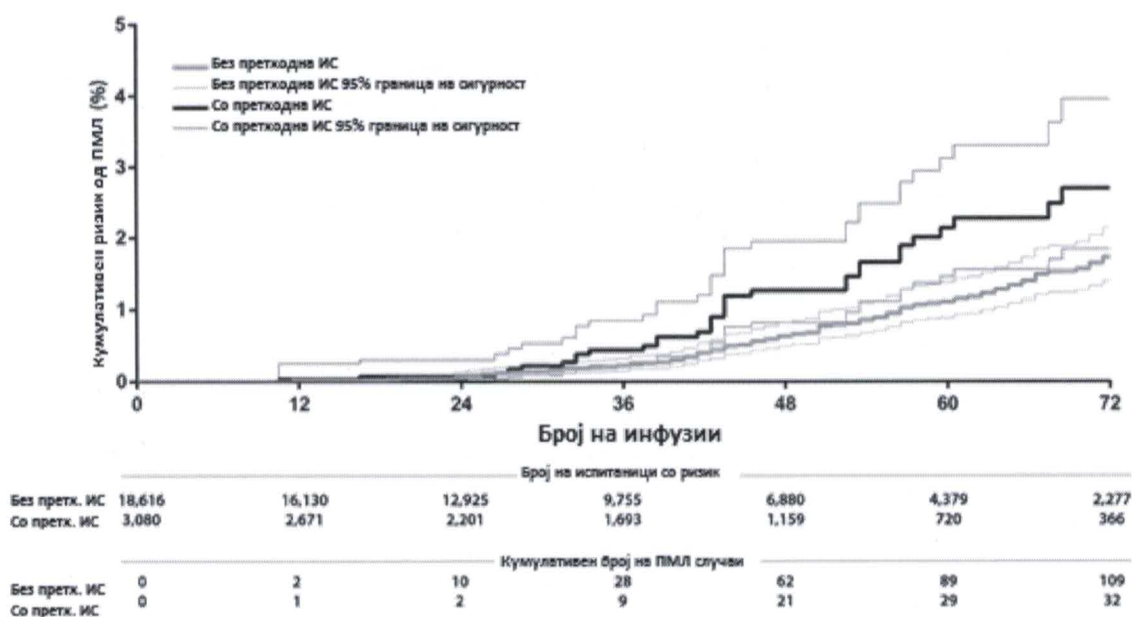
Проценката на ризикот за развој на ПМЛ кај пациенти позитивни на анти-ЈЦВ антитела добиени се со примена на Life табела која е заснована на податоци од здружени групи од 21 696 пациенти кои учествувале во клинички испитувања STRATIFY-2, TOP, TYGRIS i STRATA. Понатамошното стратификување на ризикот за развој на ПМЛ со интервал на индекс на анти-ЈЦВ антитела за пациенти кои не земале претходно имunosупресиви, е добиено од комбинација на севкупниот годишен ризик и дистрибуција на индексот на антителата. Проценката на ризикот за развој на ПМЛ кај пациенти со анти-ЈЦВ антитела кои претходно биле изложени со ИС засновани се на клинички податоци за лекот TYSABRI каде претходната примена на ИС се состоела од следнива ИС терапија: митоксантрон, метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид и микофенолат мофетил. Ризик за развој на ПМЛ кај пациенти кои се негативни на анти-ЈЦВ антитела проценет е на основа на постмаркетиншки податоци добиени од приближно 125.000 пациенти изложени на лекот TYSABRI.

Освен тоа, некои лекари можат да ја сметаат за корисна Kaplan Meier (KM) крива бидејќи дава визуелен приказ на кумулативниот ризик за развој на ПМЛ во текот на времето со користење на анализата време-случка (Слика.2). Во KM кривата, проценката за ризик за развој на ПМЛ за



одредена временска точка претставува вкупен кумулативен ризик до таа временска точка (на пр. во временска точка од 48 месеци, проценка на ризик на КМ кривата претставува вкупен ризик до 48 месеци, а не ризик помеѓу 24 месеци и 48 месеци). Како на слика. 1, податоците за таа анализа се исто така добиени со здружени кохорти од 21 696 пациенти кои учествувале во клинички испитувања STRATIFY-2, TOP, TYGRIS, i STRATA, па исто така се зема во предвид поединечна должина на лечење на секој пациент со пресметани поединечни испади (на пр. поради прекин на лечењето).

Слика2; Кумулативен ризик за развој на ПМЛ во текот на времето за пациенти кои се позитивни на анти-ЈЦВ антитела, стратификувани претходно со ИС:



Забелешка 1: Број на ПМЛ случаи после 72 инфузии: Без претх. ИС=11, Со претх. ИС=4. Забелешка 2: За пациентите со недостиг на податоци за анти-ЈЦВ статусот или/и за претходна употреба на ИС, се користат повеќекратни импутации за да се импутира состојбата (а) Просечен број на испитаници во студијата кои немале случување на крајот на одредено време после повеќекратни импутации, (б) Кумулативен број на ПМЛ случаи после одредено

ИЗБОР: TYSABRIMS/PRAC-ART20/PCOLED/F-TTPML-KM-PRIOFIS-MI5-V2.SAS

2.8 Препорачано следење на пациентите

Тестирање на Анти-ЈЦВ антитела

Тестирањето на серумски анти-ЈЦВ антитела пред почеток на лекување со TYSABRI или кај пациенти кои веќе биле лекувани со TYSABRI, а не биле претходно тестирани, дава дополнителни информации за степенот на ризик од ПМЛ. Се препорачува тестирање на серумски анти-ЈЦВ антитела пред почетокот на терапија со лекот TYSABRI или кај пациенти кои примаат TYSABRI со непознат статус на антитела. Кај пациенти негативни на анти-ЈЦВ антителата уште постои ризик за развој на ПМЛ поради причина како што е нова инфекција со ЈЦВ, варијабилан статус на антитела или дажно



Во STRATIFY-1 клиничкото испитување, околу 11% од пациентите го промениле серостатусот од негативен во позитивен за анти-ЈЦВ антителата во текот на година дена. Околу 12-16% промени на серостатусот од негативни антитела во позитивни во тестот на втората генерација било пријавено во податоците на Unilabs real world во медијаната на траење од 12 месеци. Во STRATIFY-2 клиничките испитувања, околу 6% пациенти годишно го промениле серостатусот од позитивни во негативни за анти-ЈЦВ антитела. Треба да се знае дека пациентите кои било кога имале позитивен тест за анти-ЈЦВ антитела имаат зголемен ризик за развој на ПМЛ, независно од било кои претходни или следни резултати на тестирање на антитела. Од достапните лонгитудинални испитувања STRATIFY-2, кај пациенти кои менувале серостатусот од позитивни во негативни, нивото на медијаната на последниот индекс пред негативното тестирање на антитела била 0,44 (25. kvartil = 0,34; 75. kvartil = 0,55), кое било близу до нивото на прекин на индексот од 0,4. Понатаму, наодите од другите лонгитудинални испитувања покажале дека 1 од 13 серопозитивни пациенти се промениле во серонегативни, во главно кај пациенти со титар $\leq 0,6$, т.е. во близина на точката на прекин за позитивно/негативно.

Треба да имаме во предвид дека пациентите кои било кога имале позитивен тест на анти-ЈЦВ антитела имаат зголемен ризик за развој на ПМЛ, независно од било кои претходни или следни резултати на тестирање на антителата.

Тестирањето треба да се врши само со соодветен и валидиран тест како на пр. STRATIFY JCV. Анти-ЈЦВ тестот не се употребува за поставување дијагноза на ПМЛ. Анти-ЈЦВ тестот не треба да се спроведува за време на замена на плазма или во период од 2 недели после замена на плазмата, затоа што на тој начин се губат антителата во серумот.

Препорачано МРИ следење

Во клиничка пракса на МС, МРИ се покажал како корисна алатка за следење на пациентите. Тој може да помогне во разликување на лезија на ПМЛ од МС плакови кај пациенти кои развиваат нови невролошки симптоми или знаци кога се на терапија. Препораките за МРИ следењето се сумирани во продолжение:

- a) **Се препорачува ново МРИ (обично до 3 месеци) пред почеток на лечењето со лекот TYSABRI. МРИ треба да се спроведе барем еднаш годишно.** Кај асимптоматски пациенти кои примаат TYSABRI клиничарите треба да анализираат годишен МРИ во смисла барање на евентуални знаци на ПМЛ.
- b) **Кај пациенти со зголемен ризик за појава на ПМЛ, треба да се разгледаат честите МРИ следења секои 3-6 месеци користејќи скратен протокол.** Тоа вклучува:
 - Пациенти кои ги имаат сите три ризик фактори за развој на ПМЛ (т.е. имаат позитивни анти-ЈЦВ антитела и се на терапија повеќе од 2 години со лекот TYSABRI и примале претходно имunosупресивна терапија)
Или
 - Пациенти кои имаат висок индекс на анти-ЈЦВ антитела, а примале терапија повеќе од 2 години со лекот TYSABRI, но немаат претходно историја за имunosупресивна терапија



Или

- Пациенти кои имаат висок индекс на анти-ЈЦВ антитела, а примале терапија повеќе од 2 години со лекот TYSABRI, но немаат претходно историја за имunosупресивна терапија

Моменталните докази укажуваат на тоа дека ризикот за развој на ПМЛ е низок кога вредноста на индексот е еднаква или под 0,9, а значајно се зголемуваат кај вредности над 1,5 кај пациенти кои се на лечење со лекот TYSABRI повеќе од 2 години. При донесување на одлука од МПИ следењето треба да се земат во предвид наведените претпоставки дека за пациентите со вредност на индекс помеѓу 0,9 и 1,5 се препорачува слободно мислење на лекарот во донесување на овие одлуки.

Пациентите со имunosупресивни лекови во анамнезата имаат зголемен ризик за развој на ПМЛ. Не се спроведени испитувања кои би процениле ефикасност и безбедност на лекот TYSABRI кога пациентите се префрлаат од терапија која го менува текот на болеста (engl. Disease Modifying Therapy, DMT) со имunosупресивен ефект. Не е познато дали пациенти кои се префрлаат на терапија со лекот TYSABRI имаат зголемен ризик за развој на ПМЛ, и затоа овие пациенти треба почесто да се следат (слично како пациентите кои се префрлаат од имunosупресиви на лекот TYSABRI) (погледни погоре).

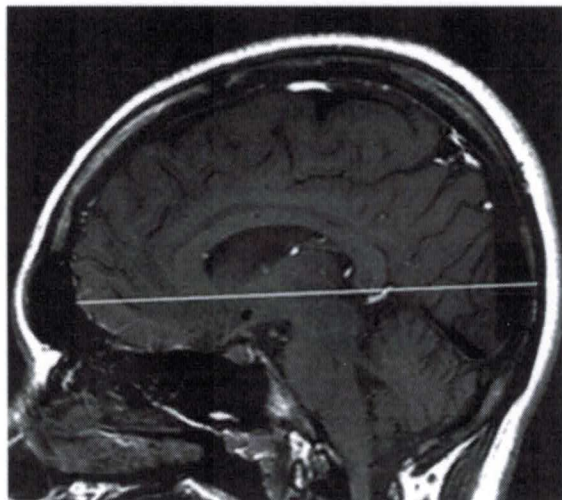
Текот на препорачаното следење е прикажан на слика.3

Слика. 3: Препорачано следење на пациентите



Стандарден протокол на МРИ на мозокот (на почеток и рутинско годишно снимање за сите пациенти):

- Јачина на полето на скенерот $>1.0\text{ T}$, дебелина на слојот $<5\text{ mm}$ без празнини и со целокупна покриеност на мозокот
- Аксијална слика препишана од субкалосална линија (слика.4)



Комплетен МР протокол
Сагитален и аксијален 2D FLAIR или 3D FLAIR
Аксијален FSE PD/T2
Аксијален DWI
Аксијален T1W spin echo пред и после контрастот
Инјекција Gd 0,1 mmol/kg во тек на 30 секунди
5 мин разлика помеѓу инјекцијата на контрастот

Кај пациенти со зголемен ризик треба почесто да се применува МРИ скратениот протокол. (FLAIR/T2-пондирано и дифузно пондирање на снимањето [DWI]).

Скратен МРИ протокол (МРИ скрининг) за безбедносно пратење на пациентите со зголемен ризик

Сагитален и аксијален 2D FLAIR
Аксијален FSE PD/T2
Аксијален DWI

Ако МРИ лезиите укажуваат на ПМЛ, треба да се направи комплетен МРИ протокол со контрастно појачување.

Кога ќе се откријат МРИ лезии кои укажуваат на ПМЛ, МРИ протоколот треба да се прошири и на со контрастно подобро T1 пондирано снимање за откривање на воспалителни карактеристики и можно поклопување на ПМЛ и ПМЛ-ИРИС, посебно во текот на следењето. Исто така се препорачува со барањето за МРИ следење, лекарите кои го следат пациентот да го информираат и



радиолоотг дека диференцијално дијагностички треба да го разгледа и ПМЛ или други опортунистички инфекции.

3. ДИЈАГНОЗА НА ПМЛ

Вклучувајќи клиничко и МР диференцирање на ПМЛ од симптомите/лезиите кај МС.

3.1 Општи принципи

При клиничкото згрижување на болните со МС лекувани со TYSABRI треба да се има во предвид долунаведеното:

- Сите пациенти кои се лекуваат со TYSABRI треба редовно клинички да се следат како би се овозможило рано откривање на промени во невролошкиот статус. Ако кај пациент кој е на терапија со лекот TYSABRI се развие било кој нов невролошки симптом, како дијагноза секогаш треба да се земе во предвид ПМЛ.
- Пациентите, нивните партнери и лицата кои се грижат за нив, треба да бидат известени за симптомите кои би можеле да се појават, а се индикативни за раната фаза на ПМЛ (види Поглавје 2.6 и Додаток 3: Картица со предупредување за пациентот, Додаток 4: Обрасци за почеток, продолжување и траен прекин на лекувањето) и да се советуваат дека поради овие симптомите потребно е посебно внимание во периодот на лекување со лекот TYSABRI, како и најмалку уште 6 месеци по прекин на терапијата со TYSABRI (ПМЛ е пријавен и по 6 месеци по последната доза на лекот TYSABRI кај пациенти кои немале наоди кои упатуваат на ПМЛ до моментот на престанок на земање на лекот).
- Во сите случаи каде е индицирано понатамошно испитување поради промена на невролошкиот статус или промени во МРИ на мозокот, потребно е привремено да се прекине терапијата со лекот TYSABRI и да не се воведува повторно се додека со сигурност не се исклучи патологија која не е поврзана со МС.
Знаејќи ја фармакодинамиката на лекот, не се очекува да со привремениот прекин на лекот TYSABRI во краток временски период (денови или недели) се намали неговата терапевтска ефикасност.
- Одлуката за прекин на терапијата со лекот TYSABRI во било кој стадиум може да се темели на клиничките знаци на почеток на терапијата, МРИ наодите, развој на симптоми или знаци и/или одговор на примена на кортикостероиди.
- Доколку се потврди ПМЛ, TYSABRI треба трајно да се исклучи од лекувањето.
- Лекот TYSABRI смее повторно да се воведи во терапија само ако се исклучи дијагноза на ПМЛ (ако е потребно, со повторување на клинички, МРИ и лабораториски испитувања, ако и понатаму постои сомневање за ПМЛ).



3.2 Клиничко диференцирање на ПМЛ од рецидив на МС

Во подолу наведените насоки и алгоритмот (Слика 4) се опишува предложениот пристап за клиничка проценка на нови невролошки симптоми или оние кои се влошуваат кај пациент со МС кој прима терапија со лекот TYSABRI.

Новите или рецидивирачки симптоми мора итно и внимателно да се евалуираат, за да се открие основната патологија, на пр. МС или ПМЛ. Важно е да се напомене дека присуството на новонастанатите невролошки симптоми не е потребно за дијагноза на ПМЛ во МРИ наоди кои се во склад со ПМЛ, како и присуство на ЈЦ вирус во централниот нервен систем (ЦНС). Исто така, пријавени се и случаи на асимптоматска ПМЛ. Кај асимптоматските пациенти со висок и низок ризик, секоја нова сомнителна лезија на препорачана МРИ проценка за следење на ризик за појава на ПМЛ, треба внимателно да се процени, особено кога е извршен скратен протокол (видете следно поглавје, МРИ диференцијација помеѓу ПМЛ и рецидив на МС). Во табела 1 се наведени клиничките карактеристики кои помагаат при диференцирање на МС од ПМЛ. Треба да се напомене дека во табелата не се наведени сите обележја и дека помеѓу симптомите на овие две клинички состојби може да има многу преклопувања. Лекарите треба да бидат свесни дека клиничката слика на ПМЛ, а и на другите опортунистички инфекции тешко ќе ја разликуваат од онаа на МС, посебно во раниот стадиум. Важно е да се знаат анамнестичките податоци и карактеристиките на раните и моменталните симптоми затоа што тоа ќе го олесни згрижувањето на пациентот лекуван со TYSABRI.

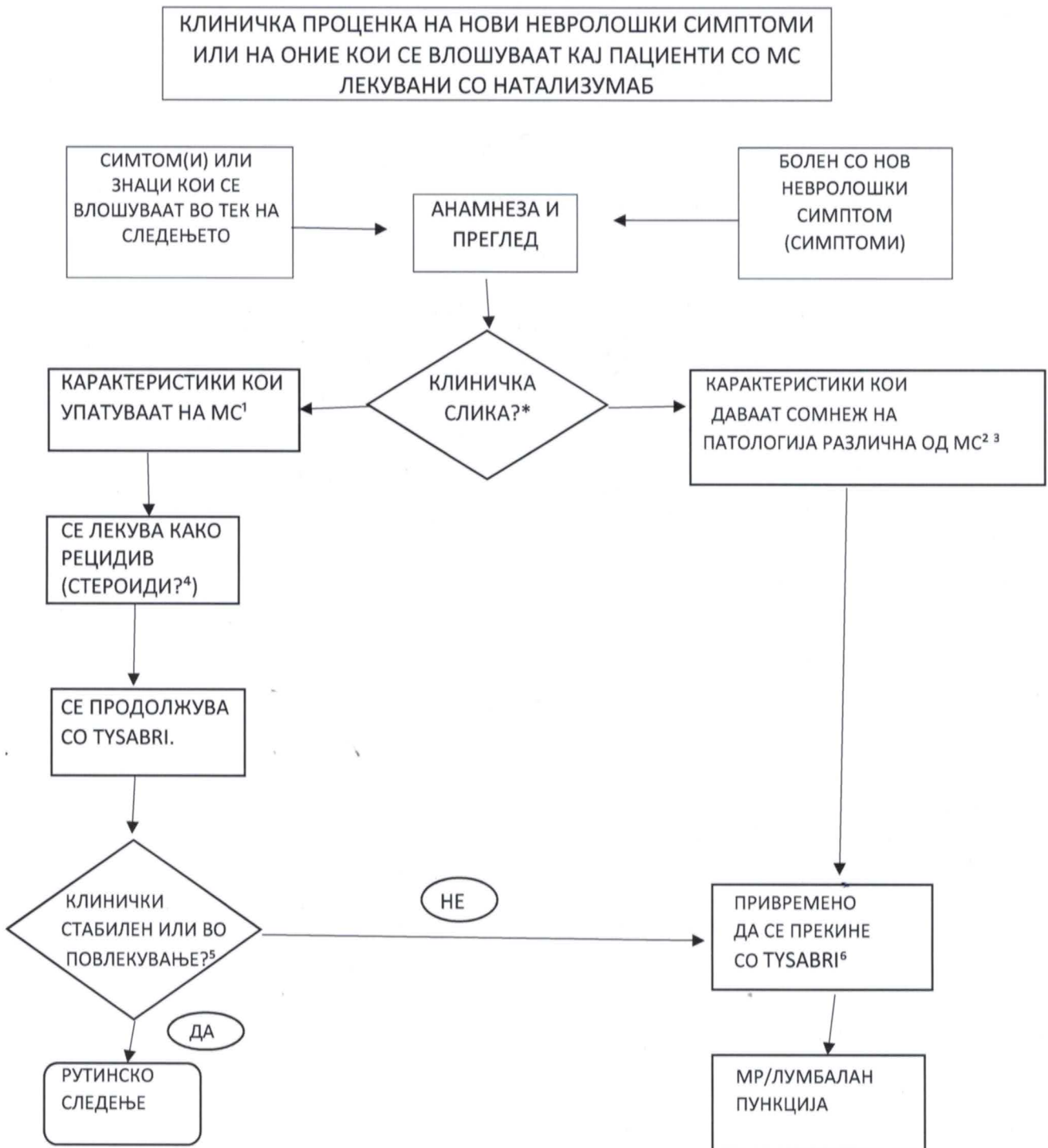
Табела 1. Клинички карактеристика на МС и ПМЛ

	Карактеристики кои упатуваат на :	
	МС ¹	ПМЛ ²
Почеток	Акутен	Субакутен
Развој	<ul style="list-style-type: none">• Во тек на часови и денови• Нормално се стабилизираат• Спонтано поминуваат и без лекување	<ul style="list-style-type: none">• Со недели• Прогресивни
Клиничка слика	<ul style="list-style-type: none">• Диплопија• Парестезија• Парапареза• Оптички невритис• Миелопатија	<ul style="list-style-type: none">• Афазија• Невропсихолошки пореметувања и пореметување на однесувањето• Ретрохијазмален виден дефицит• Хемипареза• Напади

Ако клиничката слика упатува на ПМЛ, треба што побрзо да се направи понатамошна обработка, вклучувајќи МРИ (Слика 5, Табела 2) и/или лумбална пункција како и проценка на цереброспиналната течност (ЦСФ) (Слика 6). Конечната дијагноза на ПМЛ мора да се темели исклучиво на клиничката слика или МРИ наод и докажување на ЈЦ вирусна ДНК во централниот нервен систем.



Слика 4. Клиничка проценка



¹ Види Табела 1

² Види Табела 1

³ Освен за ПМЛ, клиничарот мора да размислува и за друга патологија различна од МС, особено за опортунистичките инфекции.

⁴ При рецидиви, треба да се постапи во согласност со вообичаената клиничка пракса. Во случаи во кои според клиничката слика не постои веројатност за ПМЛ, треба да се разгледа краткотрајна примена на стероиди. Доколку нема одговор на стероидната терапија, потребна е понатамошна обработка.

⁵ Клиничкиот наод треба да се спореди со оној на почетокот на таа епизода*

⁶ Ако на почетокот или во текот на следењето се посомнева на патологија различна од МС, **СИТЕ понатамошни инфузии** треба привремено да се прекинат, додека дефинитивно не се исклучи ПМЛ и останатите опортунистички инфекции.

(Референца: Karpos et al, 2011.)

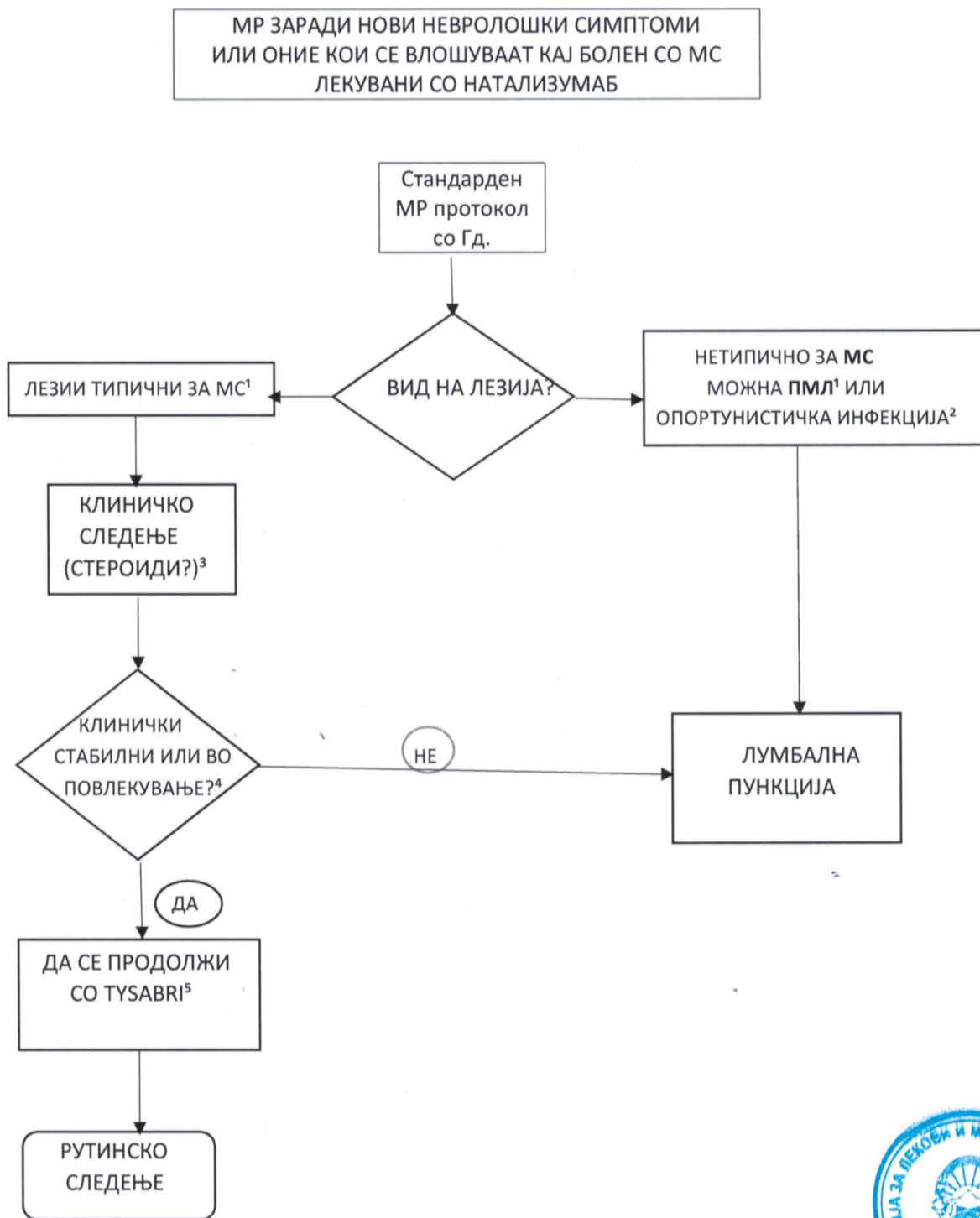
3.3 Разликување на ПМЛ од рецидив на МС со магнетна резонанса (МР).

За добивање на најдобри можни слики кои ќе помогнат во донесување на клиничката одлука, односно за помош и донесување на клиничката одлука, при следење на пациент кој се лекува со лекот TYSABRI, се препорачува стандарден МР протокол, по можност со и без контраст (Yousry et al. 2006; Yousry, 2012). FLAIR е најосетливата секвенца за откривање на ПМЛ (Wattjes et al., Nat. Rev. Neurol., 2015). *Diffusion-weighted* снимања секвенците може исто така да бидат од помош во разликување на нови лезии од хронични МС наслаги и МРИ промени во однос на претходно скенирање (Wattjes et al., 2015; Mader et al., 2003). Секвенциските параметри на МР за секој МР апарат треба да се изберат така да се добие најдобар можен приказ на анатомјата на ЦНС и на МС лезиите. Доследно придржување до стандардниот МР протокол помага во препознавање на раните промени во МР наодот (Табела 2).



Слика 5. МР снимање (Види поглавие 3.1) Лекувањето со TYSABRI мора да биде прекинато и не смее повторно да се почне се додека со сигурност не се отстрани секоја МС патологија.

Ако се посомнева на ПМЛ врз основа на клиничката слика, а МР не е достапен, лабораториските иследувања, пр. лумбална пункција заради исклучување на ПМЛ не смее да се одложува.



¹ Види Табела 2 Споредба со МР наодот од почетокот на лекувањето може да помогне во толкување на новиод МР наод.

² Покрај ПМЛ, клиничарот мора да размислува и за друга патологија различна од МС, особено за опортунистичките инфекции.

³ При рецидиви треба да се постапи во согласност со вообичаената клиничка пракса. Во случаи во кои ПМЛ не е веројатна со оглед на клиничката слика, треба да се разгледа можноста за краткотрајна примена на стероиди. Ако изостане одговор на стероидната терапија, тоа е знак за понатамошна обработка.

⁴ Клиничкиот наод треба да се спореди со оној на почетокот на таа епизода.

⁵ Продолжување на лекувањето со препаратот TYSABRI смее да се разгледа дури откако на основа на клиничките наоди и/или понатамошната обработка **дефинитивно се исклучува ПМЛ и други опортунистички инфекции.**

Табела 2. Параметри на МР кои треба да се замат во предвид при диференцијална дијагноза на МС и ПМЛ

Параметри	Мултиплекс склероза	ПМЛ
Локализација на лезии	Фокално, перивентрикуларно или длабоко во белата маса. Лезиите можат да се најдат на сите подрачја на мозокот, оптички нерви и рбетен мозок.	Асиметрични, фокални или мултифокални. Субкортикална или дифузна бела маса, кортикална сива маса и длабока сива маса, мозочно стебло, средна петелка на малиот мозок. ПМЛ не е воочен во рбетниот мозок ни во оптичките нерви.
Облик и граници на лезиите	Елипсовидни или во облик на пламен; остри рабови; чест перилезиски едем	Неправилен облик, прстенеста проекција кон кортексот. Слабо изразени рабови кон белата маса, остра граница кон сивата маса.
Начин на ширење	Иницијално се зголемуваат во текот на наредните денови или недели, а следи намалување со месеци.	Прогресивно зголемување во големината.
Ефект на маса	Големите акутни лезии можат да покажуваат масен ефект	Нема ефект на масата.
T2 секвенца	Хомоген хиперинтензитет со околен едем	Дифузен хиперинтензитет, често со имклузии на микроцистични пунктати. Перилезиски нодули во близина на примарната лезија (галаксија млечен пат).



T1 секвенца	Акутни лезии: хипоинтензивни или изоинтензивни; интензитетот на сигналот со време расте	Изоинтензивни до хипоинтензивни на почетокот, интензитетот на сигналот се намалува со времето.
FLAIR секвенца	Хиперинтензивни, остро ограничени.	Хиперинтензивни.Најосетлива секвенца за детекција на ПМЛ.
Со појачување на контраст во акутни лезии	Хомоген нодуларен прстен или отворено прстенесто појачување, одговара на обликот и големината на лезијата. Повлекување за 1-2 месеци.	43% од лезиите покажуваат појачување во време на појава на нехомогеност или нодуларен изглед. Појачувањето не одговара на обликот и големината на лезијата. Појачувањето е зголемено со ИРИС
Diffusion-weighted секвенци	Хиперинтензивни акутни лезии. Изоинтензивни хронични лезии	Акутните ПМЛ лезии се хиперинтензивни. Се разликуваат нови ПМЛ лезии во склоп на хронична WM болест. Нема ограничување на АДЦ.
Атрофија	Дифузна атрофија со прогресивна МС болест	Во зафатените регии пост ПМЛ- ИРИС енцефаломалација и дифузна атрофија на мозокот.

(Referenca: Kappos, 2011; Yoursy, 2012, Wattjes & Barkhof 2014)

3.4 Разликување на ПМЛ од рецидив на МС со лабораториски диференцијални испитувања

Тој алгоритам покажува како наодите од лабораториските испитувања можат да се здружат со клиничките и МР наодот кај болни лекувани со лекот TYSABRI (Слика 6)

Дијагноза за ПМЛ се потврдува со детекција на ЈЦВ ДНА со ПЦР во цереброспиналната течност кај симптоматски и асимптоматски пациенти со МР наод кој одговара на ПМЛ. Негативен ЈЦВ ПЦР наод не ја исклучува дијагнозата на ПМЛ. Зависно од клиничката слика и достапност на апарат за МР, добро е анализата на ЦСФ да се изврши рано. Ако наодот на ЈЦВ во ЦСФ е негативен, а клинички и/или сомнежот за ПМЛ е сеуште висок, терба да се повтори лумбалната пункција. Биопсија на мозокот заради откривање на ЈЦВ треба да се земе во предвид ако ЈЦВ ДНА не се открие во повторениот ЦСФ, а особено ако резултатот е базиран на тестот со ограничена осетливост со лимит на детекција (LoD) повисок од препорачаните 10 копии/мл (види подолу), така да клинички и МР сомнежот останува висок.

ЦСФ за анализа на ЈЦВ ДНА

Примероците на ЦСФ треба што поскоро да се анализираат, за што поскоро да се постави дијагноза на ПМЛ.



Анализата треба да се изврши со метод на квантитативна PCR во реално време (eng. *quantitative real time PCR*), која овозможува најголема чувствителност и специфичност, а се препорачува користење на тест со долна граница на детекција (engl. *limit of quantification*, LL_oD) од најмалку 10 копии/мл. Ова ниво на детекција е дијагностички релевантно со оглед на тоа дека е ПМЛ потврден кај пациенти со низок број на копии во ЦСФ.

Ако и покрај негативниот наод на ПЦР на ЈЦВ ДНА (т.е. не е детектиран), добиен во референтната лабораторија и понатаму постои голем клинички или на МР наод заснован сомнеж за ПМЛ, а особено ако наодот е добиен со метода чија осетливост, т.е. LL_oD, е помала од препорачаните 10 копии/мл, се препорачува понатамошно тестирање на ЈЦВ ДНА (од ист или на ново земен примерок на ЦСФ).

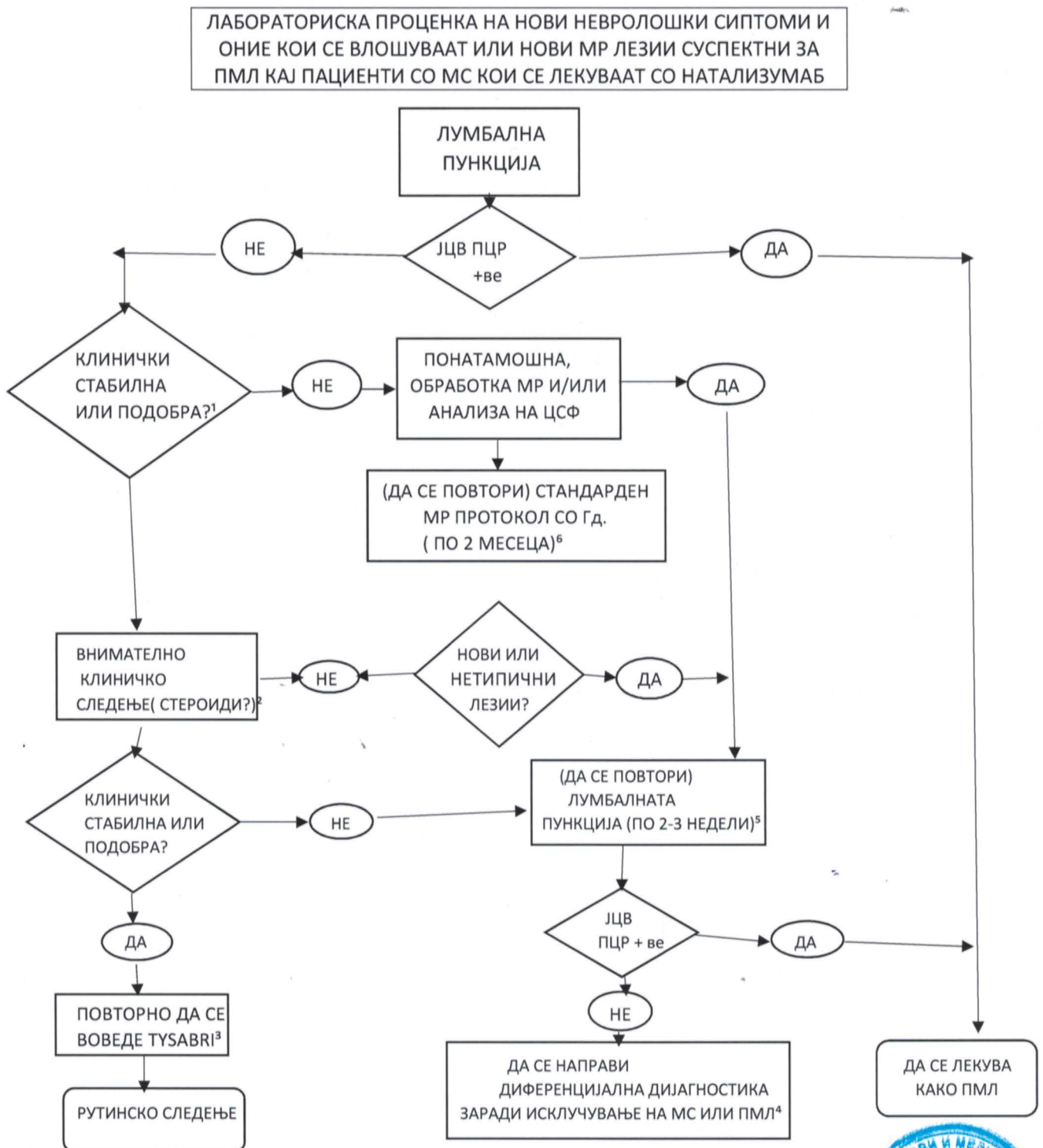
Носителот за дозвола на лек не е во позиција да сертифицива било која лабораторија. Но во време на пишување на овој материјал ЕУ Biogen Idec знаел за постоење на две централни лаборатории (Focus Diagnostics, Cypress, California и Unilabs, Copenhagen, Danska) со можност на спроведување на PCR методи во реално време специфично за детекција на ЈЦВ ДНА во цереброспинален ликвор.

Тестот во реално време во Unilabs е развиен и квалификуван во „Translational Sciences“ одделение на носителот на дозвола, па е проследен на Unilabs на валидација и клиничка употреба. Тој тест во реално време во Unilabs има LL_oD од 10 копии/мл. Не е правена директна споредба на осетливоста на тестот кој се работи во Unilabs и NIH (engl. National Institute of Health) во САД. Меѓутоа, две процени на осетливост се опишани како слични во литература каја ја објавил NIH затоа што се слични вирусните стандарди и контроли користени во развојот на тестот.

ЦСФ анализите ЈЦВ ДНК се состојат од земање на примероци и праќање во референтна лабораторија. Сите детали од постапката на собирање, ракување и праќање на примероците во референтна лабораторија можете да ги добиете од носителот на дозвола за лекот во Република Македонија, Медис д.о.о Скопје, на е-маил: info@medis.mk



Слика 6. Лабораториска диференцијална дијагностика (види заглавие 3.1, Лекувањето со лекот TYSABRI мора да биде прекинато и не смее повторно да се воведе додека со сигурност не се отстранат секоја патологија која не е поврзана со МС)



¹ Клиничкиот наод треба да се спореди со забележаниот наод во тек на клиничкиот испад на епизодата

² Внимателно клиничко следење со извршување на проценка најмалку секои 2 недели. При рецидиви треба да се постапи во согласност со вообичаената клиничка пракса. Во случаи во кои со оглед на клиничката слика веројатно не се работи за ПМЛ, треба да се разгледа краткотрајна примена на стероиди. Ако изостане одговор на стероидната терапија, мора да се направи понатамошна обработка.

³ Продолжување на лекувањето со препаратот TYSABRI смее да се разгледа дури откако врз основа на клиничкиот наод и/или понатамошната обработка **дефинитивно се исклучи ПМЛ и други опортунистички инфекции.**

⁴ Покрај ПМЛ, клиничарот мора да разгледа и друга патологија различна од ПМЛ, како опортунистичките инфекции или да размисли за биопсија на мозок заради потврда/отфрлање на присуство на ЈЦВ.

⁵ Ако агресивните клинички симптоми потраат, да се забрза повторното тестирање.

⁶ Или порано ако е потребно

4. ПОСТАПКА ПРИ ПМЛ

Генерално, примена на антивиротици, пр.цидофовир и цитарабин, во лекување на ПМЛ не се покажале ефикасни во подобрување на исходот кај болни со ПМЛ (Hall,1998; Aksamit 2001; Marra, 2002; Gasnault, 2001).

Врз основа на резултатите од истражувањата во две области, изгледа дека најефикасно лекување е имунолошка обнова (воспоставување на уредна имунолошка функција). Прво е истражувањето со ХИВ каде, ако ПМЛ се појави кај нелекувани пациенти, воведување на HAART може да го смени текот на болеста, и да го подобри исходот. Второ: кога ќе се појави ПМЛ кај пациенти со трансплантација, исходот може да биде подобрен ако се смали имуносупресијата.

Достапните податоци укажуваат дека откривањето на ПМЛ и интервенција рано во клиничкиот тек на болеста можат да го подобрат исходот (Antinori et al, 2003; berenguer et al, 2003; Clifford et al,1999; Crowder et al, 2005; Geschwind et al,2001; Shitrit et al, 2005). Можно е доколку порано се открие ПМЛ и се прекине со препаратот TYSABRI да се овозможи опоравување на имуниот систем, што допринело во преживувањето кај пациентите со МС, опишано од Langer Gould и соработници (2005). Ефектот на измена на плазмата (PLEX) заради отстранување и фармакодинамика на лекот TYSABRI евалуиран е со испитување на 12 пациенти со МС. Проценето е дека со три измени на плазма (во тек на 5 до 8 дена) вкупно отстрането е 70-80% од лекот (Khatrri et al,2009). Тоа е споредливо со околу 40% намалување, запазено само со прекин на примена на лекот (без измена на плазма) во тек на сличен период на следење. Тие податоци исто така покажуваат дека за доследно намалување на концентрацијата на TYSABRI до субтерапевски нивоа биле потребни дополнителни измени на плазмата (вкупно до 5 измени во тек на 10 дена). Тоа би можело да



овозможи побрзо опоравување на имунокомпетенцијата во мозокот и на тој начин можеби да помогне во контрола на инфекцијата со ЈЦ вирусот. Не е позната користа од измена на плазмата или имуноадсорпција за да се отстрани TYSABRI и забрза обновата на имунолошкиот систем. Се бара преглед на идните случаи заедно со оцена на долгорочниот клинички статус кај пациенти со post-PLEX или со имуноадсорпција пред да се донесе било каков јасен заклучок за клиничката корист од оваа интервенција. Дополнително, лекарите треба да бидат свесни за последиците од обнова на имуниот систем кои помагаат во опоравок од ПМЛ. Пред да дојде до подобрување може да се појави ИРИС (види подолу) поврзан со клиничко влошување. Оваа клиничка состојба била забележана во поголем број на постмаркетиншки случаи на ПМЛ до денес.

4.1 Имунореконструктивен воспалителен синдром (eng. *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, IRIS*)

Клиничкото невролошко влошување кај пациент со ПМЛ и/или ЈЦВ ГЦН може да биде предизвикано од ЈЦВ- посредувано уништување на ЦНС ткивото или после обнова на имуната функција со интрацеребрална воспалителна имунореакција позната како Инфламаторен синдром на имунска реконструкција (ИРИС). На ИРИС обично се сомнева кога болниот со ПМЛ покажува знаци на клиничко влошување кое обично, но не секогаш, е пратено со гадолениеви зголемувања на ПМЛ лезиите, со или без ефект на масата, на кранијалната МР. Клиничкото влошување е резултат на локална воспалителна реакција, вклучувајќи и едем, а се манифестира како влошување на невролошките симптоми вклучувајќи хемипареза, атаксија, абнормалност во говорот, нарушување на видот, когнитивни и промени во однесувањето, напади (зависно од локацијата на ИРИС). Можни се тешки последици, вклучувајќи кома и смрт. Иако може да се очекува дека количината на ЈЦ вирусот во цереброспиналната течност ќе опаѓа кај ИРИС, исто така е можно да порасне заради попуштање на крвно-мозочната бариера и отпуштање на ЈЦВ од клетките кои се лизирани во текот на ИРИС.

Кај ХИВ болните ИРИС обично се јавува во тек на 2 до 3 месеци од почеток на ХААРТ. Кај болни лекувани со TYSABRI, ИРИС се јавува во тек на неколку дена до недели после отстранување на TYSABRI со измена на плазма (PLEX) или имуноадсорпција (IA).

Иако воспалителната реакција што следува после имуната реконституција може да биде нужен чекор за отстранување на клетките инфицирани со ЈЦВ, може да биде потребно и лекување на активната имуна реакција заради превенција на потенцијалната штета предизвикана со ИРИС (Talan, 2009; Elston I Thacher, 2009) која може да биде живото-загрозувачка па е потребно згрижување во единица за интензивно лекување. Заради тоа после PLEX или IA, периодично клиничко следење на болниот, вклучувајќи МР мониторинг, може да биде корисно за рано откривање на ИРИС. Дијагнозата и третманот на ИРИС е контраверзно прашање и не постои консензус во врска со лекувањето. Неодамна било предложено дека кортикостероидите би можеле да бидат корисни во лекување на ИРИС особено кај пациенти со тежок или живото загрозувачки ИРИС. (Tan *et al.*, 2009; Clifford *et al.*, 2010). Следниот протокол за лекување на ИРИС со стероиди бил пријавен во литературата:



- 1) Орален преднизон 1.5 мг/кг/ден x 2 пати неделно со намалување на дозата во тек на 2 месеци
- 2) Интравенски метилпреднизолон (1г/дневно во тек на 3 или 5 дена) со намалување на оралната доза во тек на 2 месеци

Ако дојде до понатамошно влошување во тек на намалување на дозата на стероидите и се процени дека тоа е поради продолжена или нова воспалителна реакција, би можело да бидат потребни поголеми дози на стероиди.

Профилактичкото лекување со стероиди моментално не се препорачува. Бидејќи научното и медицинското знаење забрзано расте, вклучувајќи ги и дијагностичките критериуми и третманот на ИРИС, Ве молиме за најновите информации за препораки во лекувањето, контактирајте го носителот на дозвола на лекот во Република Македонија, Медис д.о.о. Скопје, на е-маил: info@medis.mk

5. ПРОГНОЗА

Рана дијагноза, клиничко и МР следење, прекин на терапијата со лекот TYSABRI и примена на измена на плазма (PLEX), можат да го подобрат исходот на ПМЛ кај зафатените пациенти кои се на TYSABRI.

Од 582 пријавени постмаркетиншки ПМЛ случаи од 7 Август 2015 година, 173 случаи биле од клинички и опсервациски испитувања, а 409 случаи се спонтано пријавени. Стапката на преживување кај потврдените постмаркетиншки пациенти со ПМЛ е 77% (448 од 582 пациенти се живи), а стапката на смртност е 23% (134 од 582 пациенти починале).

Асимптоматска ПМЛ (во споредба со симптоматска ПМЛ)

Пријавени се случаи на асимптоматска ПМЛ, на која прво се сомневало на основа на МР наодот а подоцна се потврдило со позитивен ЈЦВ ДНА во ЦСФ. Од 4 Јуни 2015 година, 62 од 566 пациенти со потврдена ПМЛ (10,9%) биле клинички асимптоматски во време на дијагностицирање на ПМЛ и биле иницијално идентификувани со МР. Следењето било достапно за 48 од 62 (77,4%) случаи со средна вредност и медијан на траење на следењето од 12,4 и 11,8 месеци (распон 1 до 33,6 месеци). Во време на последното следење 95% (59/62) пациенти биле живи, а 3 имале смртен исход. Во време на анализата 63% (39/62) пациенти со асимптоматски почеток имале достапни податоци од најмалку 6 месеци следење. Од 48 пациенти со достапни информации на следење, поголемиот број (70,8%; 34/48) останале без клинички симптоми, додека 29,1% (14/48) пројавиле симптоматологија после дијагноза на ПМЛ. Кај пациентите кои пројавиле симптоматологија медијанот на траење од првиот МРИ со сомнеж на ПМЛ, до појава на симптомите била 17 дена (средна вредност 32,2 дена, распон 1 до 151).

Во споредба со симптоматските ПМЛ болни, кај асимптоматските ПМЛ болни имало пократко време од моментот кога се посомневало на ПМЛ до дијагнозата на ПМЛ (Медијана од 28 дена спрема 53 дена). Покрај тоа, асимптоматските пациенти со ПМЛ имале повеќе локализирани ПМЛ на МРИ на мозокот во време на сомнеж во споредба со симптоматски пациенти со ПМЛ.



Дополнително, во споредба со симптоматските болни, асимптоматските ПМЛ болни имале повисоки пропорции на унилобарни ПМЛ лезии на МР во време на поставување на дијагнозата (60% спрема 37%). Од друга страна 16% од асимптоматските пациенти имале раширен ПМЛ на МРИ во однос на 40% симптоматски пациенти.

Изгледа дека асимптоматските пациенти имаат помало зголемување на инвалидитетот со текот на времето што се гледа по ниските ЕДСС оценки и високите Karnofsky оценки после дијагноза на ПМЛ, во однос на симптоматски пациенти (симптоматски пациенти, меѓутоа, имаат нешто повисоко ниво на инвалидност пред ПМЛ во однос на асимптоматски пациенти). Асимптоматски пациенти со ПМЛ исто така имале зголемена стапка на преживување во споредба со симптоматските пациенти (95% во однос на 74%).

6.0 ДИЈАГНОЗА НА ПМЛ ПОСЛЕ ПРЕКИН СО ПРИМЕНА НА НАТАЛИЗУМАБ

Повеќето случаи на ПМЛ се појавиле во текот на лечењето со лекот TYSABRI, пријавени се и случаи идентифицирани повеќе од 4 недели после последната примена инфузија. Од 566 потврдени случаи на ПМЛ пријавени до 4 јуни 2015, развојот на ПМЛ бил познат за 98% (555). Седумдесет и четири (13%) имале појава на ПМЛ повеќе од 4 недели после последната примена инфузија на лекот TYSABRI. Осум пациенти (11%) биле асимптоматски и почетниот сомнеж за ПМЛ се појавил на основа на МРИ наоди. Девет пациенти (12%) умреле и 65 (88%) биле живи за времето на анализата. Изложеноста на лекот TYSABRI била во распон од 8 до 90 месеци (средна вредност 43 и медијан 42,5), со тоа да повеќето пациенти (81%; 60/74) примале терапија повеќе од 24 месеци. Времето помеѓу последната инфузија на лекот TYSABRI и развојот на ПМЛ било во распон од 1 до 6 месеци, со средна вредност и медијан од 2,1 односно 1,8 месеци; во повеќето случаи (88%; 65/74) се појавил во рок од 3 месеци после последната инфузија со лекот TYSABRI.

Со оглед на тоа дека ПМЛ е пријавен после прекин на примена на лекот TYSABRI кај пациенти кои немале наоди кои упатуваат на ПМЛ во моментот на прекин, пациентите и лекарите треба да бидат внимателни поради појава на било какви нови знаци или симптоми кои можат да укажат на ПМЛ, а пациентите треба да продолжат со истиот протокол на МРИ следење поврзано со нивното ниво на ризик за развој на ПМЛ отприлика 6 месеци по прекилот на терапијата, земајќи ги во предвид и префрлувањата на други терапии за МС кои го менуваат текот на болеста, а кои се поврзани со потенцијален или идентификуван ризик за развој на ПМЛ.

7.0 НЕСКАНИ ЕФЕКТИ ПОВРЗАНИ СО ИНФУЗИЈАТА

7.1 Преосетливост

Во контролните клинички испитувања кај болни со МС во траење од 2 години, реакции на преосетливост биле забележани кај 4% од болните. Анафилактични/анафилactoидни реакции се забележани кај помалку од 1% од пациентите кои го примале лекот TYSABRI. Сите болни се опоравиле без последици.



Реакциите на преосетливост обично се јавувале во текот на инфузијата или во тек на еден час по прекин на инфузијата.

Ризикот од преосетливост бил најголем во текот на првите инфузии и кај болни кои почнале повторно да го примаат лекот TYSABRI после почетна краткотрајна примена (една или две инфузии) и потоа имале подолготраен период без терапија (три месеци или подолго). Меѓутоа ризикот од преосетливост треба да се има на ум при секоја инфузија.

7.2 Постапки при инфузиски реакции на преосетливост во клиничката пракса

Мора секогаш на располагање да има средства за згрижување на болни со реакција на преосетливост.

По разредувањето пациентот прима инфузија во тек на приближно еден час и пациентите мораат да бидат надгледувани во текот на инфузијата и еден час по завршување на инфузијата поради појава на знаци и симптоми на преосетливост. Во случај на преосетливост во текот на инфузијата (пр. уртикарија пратена со други системски симптоми или без нив, анафилакса) треба веднаш да се прекине инфузијата и да се одржи пристап до крвотокот, за пружање на итна помош и давање на течности. Раните реакции на преосетливост треба да се лекуваат според нивната тежина и според стандардните процедури на дадената институција. Пациентите кои имале реакција на преосетливост мораат трајно да го прекинат лекувањето со лекот TYSABRI.

7.3 Останати несакани ефекти поврзани со инфузијата

Во контролирани клинички испитувања кај болни со МС во траење од 2 години, секоја промена поврзана со инфузијата се дефинира како нуспојава која се јавува во тек на инфузијата или во тек на еден час по завршување на инфузијата. Овие нуспојави се појавиле кај 23,1% од пациентите со МС лекувани со лекот TYSABRI (и во 18,7% од пациентите кои примале плацебо). Инфузиските реакции исто така биле почести кај болни кои повторно почнале да примаат TYSABRI после почетна краткотрајна примена(една или две инфузии)) и потоа имале подолготраен период без да го примаат лекот (три месеци и подолго). Освен горенаведените реакции на преосетливост, други нуспојави кои се почесто пријавувани при примена на лекот TYSABRI отколку при примена на плацебо биле вртоглавица, мачнина, уртикарија и тресење . Овие нуспојави обично биле благи и поминувале со прекин на инфузијата, па заради тоа немало потреба да се прекине лекувањето. Доколку нуспојавите станат поизразени, симптоматскиот третман би требало да помогне, но за тоа нема достапни податоци.

7.4 Анти-натализумаб антитела во клиничката пракса

После приближно 6 месеци терапија постои можност за присуство на антитела ако ефикасноста на лекувањето е намалена или упорно се појавуваат нуспојави поврзани со инфузијата(кај болните со реакција на преосетливост треба да се прекине лекот). Во тој случај треба да се провери дали има противтела и ако наодот е позитивен и при повторното тестирање по 6 недели, лекот треба да се прекине затоа што постојаната присутност на противтелата е поврзана со значително намалување



на ефикасноста на лекот TYSABRI и со зголемена појава на реакции на преосетливост. Пациентите кои најпрво краткотрајно биле изложени на лекот TYSABRI (1-2 инфузии), а после тоа биле долг период без лечење, имаат поголем ризик од развој на анти-натализумаб антитела и/или преосетливост со повторно внесување на лекот. Според тоа, треба да се провери дали се присутни анти-натализумаб антитела и ако позитивниот наод се потврди и по повторно тестирање после 6 месеци, пациентот не смее веќе да применува терапија со лекот TYSABRI.

Тестирањето на противтела на натализумаб се состои од земање примероци кои се испраќаат на следната адреса:

Сите детали околу постапката на собирање, ракување и праќање на примероците во референтната лабораторија можете да ги добиете од носителот за дозвола на лекот во Република Македонија, Медис д.о.о. Скопје, на е-маил: info@medis.mk.

8.0 ЕДУКАЦИСКИ НАСОКИ

Лекарот мора да го информира пациентот за користа и ризиците од примена на лекот TYSABRI и да му даде **Картица со предупредување за пациентот** (види Додаток 3) пред почеток на терапијата и потоа редовно да го советува за ризиците од ПМЛ. Пациентот и лекарот треба да потпишат обрасци за почеток и продолжување на лекувањето.

Заради зголемен ризик од појава на ПМЛ при продолжено траење на лекувањето, користа и ризикот од лекувањето со TYSABRI треба да бидат индивидуално преиспитани од страна на лекарот специјалист и пациентот. Пациентот мора повторно да биде информиран за ризиците од лекувањето со препаратот TYSABRI после 24 месеци, особено за зголемениот ризик од ПМЛ, а него и неговите негуватели треба да ги информираат за раните знаци и симптоми на ПМЛ. Пациентите на кои им е прекинато лекувањето со лекот TYSABRI исто така треба да се известат дека случаи на ПМЛ се јавиле кај пациенти до 6 месеци по последната доза на лекот TYSABRI . Во такви ситуации треба да се продолжи со истиот протокол на следење во тек на шест месеци по прекин на примена на лекот TYSABRI .Обрасците за почеток, продолжување и траен прекин на лекувањето се наоѓаат во Додаток 4.

8.1 Информирање на болниот за користа и ризиците

Во Упатството за лекот (ПИЛ) кое се наоѓа во секое пакување на TYSABRI, објаснети се користа и ризикот со речник кој е посебно прилагоден за пациентите, за да можат да го разберат упатството (тоа е потврдено со тестирање на разбирливоста на текстот кај болни со МС). Примерок од упатството е вклучен во овој документ(Додаток 2), така да лекарите можат да се запознаат со истото пред да го советуваат пациентот за лекувањето со лекот TYSABRI.

Лекарите треба да им објаснат на пациентите колку е важно да не се прекинува терапијата, особено во првите месеци (види поглавје 7.1 Преосетливост).

Лекарите треба да ги советуваат трудниците околу примената на лекот TYSABRI во текот на бременоста, земајќи ја во предвид клиничката состојба на пациентките. Оваа расправа за



бенефициите во однос на ризикот исто така би требала да вклучи можноста за повторна појава на болеста после прекилот на лекот TYSABRI, како и дека новороденчињата на пациентките кои биле изложени со лекот TYSABRI во третото тромесечие од бременоста треба да се следат поради можни хематолошки абнормалности.

Дополнително, локално одобриениот образец за почеток и продолжување на лекувањето после 24 месеци, како и образец за траен прекин на лекувањето кој посебно го опишува ризикот од ПМЛ при лекување со лекот TYSABRI и важност за следење заради ПМЛ, се наоѓаат во Додаток 4. Обрасците би требало да им се дадат на болните пред почеток на лекувањето, после 24 месеци од лекувањето и после прекин на лекувањето, да се осигура потполна информираност на болниот за ризиците од ПМЛ.

8.2 Картица со предупредување за пациентот

На пациентите треба да им се даде Картица со предупредување за пациентот.

Картицата ги потсетува пациентите дека заради ризикот од ПМЛ поврзан со лекување со лекот TYSABRI мораат да се јават на лекар ако сметаат дека МС од која боледуваат се влошува или ако тие или друг член од нивното семејство забележат нов симптом пр. промена во расположението, однесувањето, меморијата, моторна слабост или потешкотии во говорот или комуникацијата. Партнерите на пациентите или оние кои се грижат за нив, исто така треба да се запознаат со информациите во Картицата со предупредување за пациентот.

Картицата со предупредување за пациентот исто така има препорака за болните да ја сочуваат картицата уште 6 месеци по последната доза на лекот TYSABRI, затоа што знаците и симптомите кои укажуваат на ПМЛ можат да се појават и до 6 месеци по прекин на терапијата, па пациентите и нивните негуватели да ги пријават сите сомнителни промени во невролошкиот статус во текот на тој временски период.

На картицата има простор за контакт податоци, така да болните можат во секое време да го изнесат она што ги загрижува. Нивните лекари при издавање на Картицата треба да ги запишат тие податоци.

Картицата со предупредување за пациентите вклучена е во комплетот за лекарите. Дополнителни картици како и едукативниот материјал, може да се нарачаат од носителот за дозвола на лекот во Република Македонија, Медис д.о.о. Скопје, на е-маил: info@medis.mk



9.0 ЛИТЕРАТУРА

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 survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: Data from the Italian registry investigative neuroAIDS (IRINA): *J Neurovirol* 2003, 9: 47-53

Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP Jr. Progressive multifocal leukoencephalopathy, a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain* 1958;81:93-111.

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.

Egli A, Infanti L, Dumoulin A, Buser A, Samaridis J, Stebler C, Gosert R, and Hirsch HH. Prevalence of Polyomavirus BK and JC Infection and Replication in 400 Healthy Blood Donors. *J Infect Dis* 2009.

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* 7(4): 353-357, 2001.

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.

Koralnik IJ. New insights into progressive multifocal leukoencephalopathy. *Curr Opin Neurol* 2004;17:365-370.

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, Rajcic 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.

Portegies P, Solod L Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection *Eur J Neurol* 2004, 11: 297-304

Safak M, Khalili K. An overview: Human polyomavirus JC virus and its associated disorders *J Neurovirol* 2003; 9(Suppl 1): 3-9

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*, Feb 2009, 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, Miskiel 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, DOI: 10.1002/ana.23676

10.0

ДОДАТОЦИ

Додаток 1: Збирен извештај за особините на лекот (Summary of Product Characteristics, SmPC)

Додаток 2: Упатство за лекот (Patient Information Leaflet, PIL)

Додаток 3: Картица со предупредување за пациентот (Patient Alert Card)

Додаток 4: Обрасци за почеток и продолжување и траен прекин на лекувањето со Tysabri

