

Предмет: Дополнителни мерки за минимализација на ризик за лекот **Tysabri (natalizumab)** поврзано со појава на акутна ретинална некроза (ЕУ верзија 17)

Едукативен материјал:

1. Tysabri Информации за лекари и насоки за лекување (ЕУ верзија 17)

Почитувани,

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

Документот „Информации за лекарите и Насоки за лекување„ кој е составен дел на едукативниот материјал е ажуриран како би се предупредило лекарите за можноста за појава на акутна ретинална некроза (ARN) кај третман на херпес инфекции на централниот нервен систем (менингитис и енцефалитис) и би се дале дополнителни практични насоки.

ARN е ретка фулминантна, потенцијално заслепувачка вирусна инфекција на мрежницата. Пријавени се случаи на ARN кај пациенти кои го примале лекот Tysabri, вклучувајќи и пациенти со херпес инфекции на централниот нервен систем како проширување на вирусна инфекција. Бидејќи ARN може брзо да напредува во отсуство на дополнителен антивирусен третман или може да се замени со друга состојба како што е оптички невритис, пациентите кај кои се појавуваат симптоми како што се намалена острина на видот, црвенило и болка во окоето треба да се упатат на преглед на мрежницата поради утврдување на ARN.

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, контактирајте го носителот на одобрение за промет на лекот во Македонија, Медис д.о.о., Претставништво Скопје, ул. Наум Наумовски Борче 50/2-6, 1000 Скопје; Тел: 02/3117-774 или на e-mail: medical.affairs@medis.si

Доколку сакате дополнителни копии од едукативниот материјал (Образец за почеток, продолжување и прекин на лекувањето или Картица со предупредување на пациенти), SmPC или PIL, може да го нарачате на e-mail: RMP@medis.si



Прилог:

Информации за лекарите и Насоки за лекување (верзија одобрена од МАЛМЕД (септември 2018) со додатоци:

1. Последен одобрен SmPC (верзија одобрена од МАЛМЕД (јули 2017))
2. Последно одобрено PIL (верзија одобрена од МАЛМЕД (јули 2017))
3. Картица со предупредување за пациентите (верзија одобрена од МАЛМЕД (март 2017))
4. Обрасци за почеток, продолжување и траен прекин на лекувањето со лекот Tysabri (верзија одобрена од МАЛМЕД (март 2017))



Со почит,

Медис д.о.о., Претставништво Скопје



ИНФОРМАЦИЈА ЗА ЛЕКАРИТЕ* И НАСОКИ ЗА ЛЕКУВАЊЕ НА ПАЦИЕНТИ СО МУЛТИПЛЕКС СКЛЕРОЗА КОИ ПРИМААТ ТЕРАПИЈА СО ЛЕКОТ **TYSABRI®** (**NATALIZUMAB**)

***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.**

▼ Овој лек подлежи на дополнително следење/мониторинг. Тоа ќе овозможи побрзо препознавање на нови информации за безбедноста на лекот. Од професионалните здравствени работници се бара да се пријават секоја сомнителност за несакана реакција. Видете во делот 4.8 од SmPC за начинот на пријавување на несакани реакции.



СОДРЖИНА

1.	ВОВЕД	3
2.	ОПОРТУНИСТИЧКИ ИНФЕКЦИИ, ВКЛУЧУВАЈАЌИ ПРОГРЕСИВНА МУЛТИФОКАЛНА ЛЕУКОЕНЦЕФАЛОПАТИЈА (ПМЛ)	4
2.1	Дефиниција	4
2.2	Инфекции, вклучувајќи ги опортунистичките инфекции поврзани со примена на лекот TYSABRI	4
2.3	Инфекции со жерлес вируси	4
2.4	Згрижување на потенцијални опортунистички инфекции	5
2.5	Прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (ПМЛ)	5
2.5.1	Епидемиологија	5
2.5.2	Етиологија	5
2.5.3	Патологија	6
2.5.4	Дијагноза	6
2.6	ПМЛ кај пациенти лекувани со лекот TYSABRI	6
2.7	Ризик фактори за развој на ПМЛ	9
2.8	Препорачано следење на пациентите	
	Тестирање на анти - JЦВ антитела	
	Препорачано МРИ следење	
	Слика 3: Препорачано следење на пациентите	
3.	ДИЈАГНОЗА НА ПМЛ	11
3.1	Општи принципи	11
3.2	Клиничко разликување на ПМЛ од рецидив на МС	11
3.3	Диференцијација на ПМЛ од рецидив на МС со магнетна резонанца (МР)	14
3.4	Диференцијација на ПМЛ од рецидив на МС со лабораториска диференцијална дијагностика	16
4.	ПОСТАПКИ КАЈ ПМЛ	18
4.1	Инфламаторен синдром на имунска реконструкција (ИРИС)	18
5.	ПРОГНОЗА	19
6.	ДИЈАГНОЗА НА ПМЛ ПОСЛЕ ПРЕКИН СО ПРИМЕНА НА НАТАЛИЗУМАБ	20
7.	НЕСАКАНИ ЕФЕКТИ ПОВРЗАНИ СО ИНФУЗИЈА	20
7.1	Преосетливост	20
7.2	Постапки при инфузиjsка реакција на преосетливост во клиничка пракса	20
7.3	Станати несакани ефекти поврзани со инфузии	20
7.4	Анти - натализумаб антитела во клиничката пракса	21
8.	ЕДУКАТИВНИ НАСОКИ	22
8.1	Формирање на пациентот за користа и ризиците	22
8.2	Картца со предупредување за пациентите	22
9.	ДИЈАГНОСТИЧКА ИНФОРМАЦИЈА	23
10.	ДОДАТОЦИ	25
	Додаток 1: Збирен извештај за особините на лекот (анг. Summary of Product Characteristics, SmpC)	
	Додаток 2: Упатство за лекот (анг. Patient Information Leaflet, PIL)	
	Додаток 3: Картца со предупредување за пациентите (анг. Patient Alert Card)	
	Додаток 4: Обрасци за почеток, продолжување и траен прекин на лекувањето (анг. 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 лекари вклучува и копија од упатството за лекот (анг. Patient Information Leaflet, PIL) и Картца 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 насоки 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.

2.5.4 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 главно сместени субкортикално со престенести проекции према кортексот и без ефект на маса. Лезиите се хипоинтензивни на Т1W 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 ДНА 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 ЦФС. Примената на ултрасензитивниот ПЦР ЈЦВ ДНА 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 дијагностиката на можна симптоматска и асимптоматска ПМЛ кај пациенти лечени со лекот TYSABRI (Wattjes i Varkhof, 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 Стоhn-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 самоочувачки фактор за појава на ПМЛ. Анти-ЈЦВ тестот на антитела е најкорисен за стратификација на пациентите кај кои се опишани во продолжение на текстот.

Времетраењето на лекувањето. Кај пациенти лекувани подолго од 2 години, се зголемува ризикот за појава на ПМЛ пропорционално со времетраењето на терапијата.

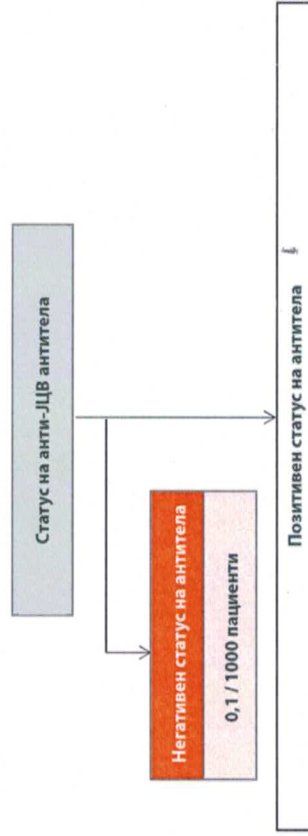
Претходно лекување со имunosупресиви. Пациентите кои се лекувани со имunosупресиви пред приемот на TYSABRI, имаат исто така зголемен ризик за развој на ПМЛ;

Пациентите кои имаат сите три ризик фактори за појава на ПМЛ (пр. примале терапија со TYSABRI во претходните 2 години, претходно примале имunosупресивна 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 имunosупресиви, нивото на анти-ЈЦВ антителата (индекс) поврзан е со нивото на ризикот за развој на ПМЛ (те 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 од 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 присутност или отсутност на ризик фактори за ПМЛ, потребни се висока клиничка бдителност 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 заснована на постмаркетиншките 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 методата 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 изложено 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 лекување).
- За пациенти кои се позитивни на анти-ЈЦВ антитела и кои претходно не земале имunosупресиви: 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, илдејќи 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 микрофенолат 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. Билошоко објаснување за овој ефект е непознато.

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

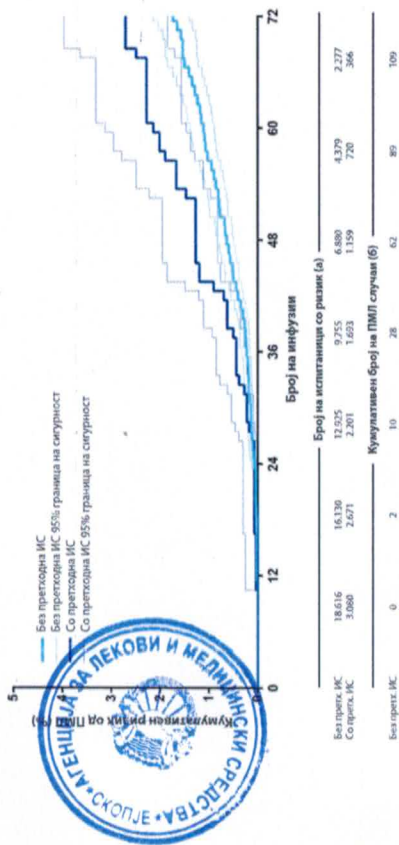


Изолирање на натализумаб	Процент ризик за ПМЛ на 1000 пациенти			
	Пациенти без претходна примена на ИС		Пациенти со претходна примена на ИС	
	Без вредност на индекс	Индекс на антитела > 0,9 ≤ 1,5	Индекс на антитела > 1,5	Индекс на антитела > 1,5
1-12 месеци	0,1	0,1	0,1	0,2
13-24 месеци	0,6	0,1	0,3	0,9
25-36 месеци	2	0,2	0,8	3
37-48 месеци	4	0,4	2	7
49-60 месеци	5	0,5	2	8
61-72 месеци	6	0,6	3	10

Процентот на ризикот за развој на ПМЛ кај пациентите позитивни на анти-ЦДВ антителата добиени се со примена на Лефта која е заснована на податоци од здружени групи од 21 696 пациенти кои учествувале во клиничка испитувања STRATIFY-2, TOP, TYGRIS i STRATA. Понатамошното стратификување на ризикот за развој на ПМЛ со интервал на индекс на анти-ЦДВ антитела за пациенти кои не земале претходно имуносупресива, е добиено од комбинација на секувенциот здобиен ризик и дистрибуција на индексот на антителата. Процентата на ризикот за развој на ПМЛ кај пациентите со анти-ЦДВ антитела кои претходно биле изложени со ИС наставени се на клинички податоци за лекот TYSABRI каде претходно примена на ИС се состоела од следнива ИС терапија: митоксантрон, метотрексат, азатиоприн, циклофосфид и микрофолат мофетил. Ризик за развој на ПМЛ кај пациентите кои се лекувани на анти-ЦДВ антитела процент 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, процентата 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, процентот на ризик на KM 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 лека во предвид поединечна должина на лечење на секој пациент со пресметани поединечни испиди (на пр. порадни прекин на лечењето).

Слика 2: Кумулативен ризик за развој на ПМЛ во текот на времето за пациенти кои се позитивни на анти-ЦДВ антитела, стратификувани претходно со ИС



Забелешка 1: Број на ПМЛ случаи после 72 инфузии. Без претходна ИС=11, Со претходна ИС=4. Забелешка 2: За пациентите со неустојаност на податоци за анти-ЦДВ статусот имаме за претходна употреба на ИС се користат повтарачките имунизации да се вметнуваат користејќи ја последната имунизација на пациентот. За пациентите со неустојаност на податоци за анти-ЦДВ статусот имаме за претходна употреба на ИС се користат повтарачките имунизации на врвот на одредено време после повтарачките имунизации. (a) Мултиплициран број на ПМЛ случаи на врвот на одредено време.

ИДБСР: TYSABRI/MS-501/DAV/COE/ED-F/T/PM-401/007/15-MS-02-045

2.8 Препорачано следење на пациентите

Тестирање на Анти-ЦДВ антитела

Тестирањето на серумски анти-ЦДВ антитела пред почеток на лекување со TYSABRI или кај пациенти кои веќе биле лекувани со TYSABRI, да биде претходно тестирање, дава дополнителни информации за степенот на ризик од ПМЛ. Се препорачува тестирање на серумски анти-ЦДВ антитела пред почетокот на терапија со лекот TYSABRI или кај пациенти кои примат TYSABRI со непознат статус на антитела. Кај пациенти негативни на анти-ЦДВ антителата уште постои ризик за развој на ПМЛ поради причина како што е нова инфекција со ЦДВ, варијабелен статус на антитела или лажно негативен резултат на тестот. Ретестирање на пациенти негативни на анти-ЦДВ антитела се препорачува на секои 6 месеци. Се препорачува повторно тестирање на пациентите со низок индекс кои не се претходно третирали со имуносупресиви на секои 6 месеци откако дошле до точка на лечење од 2 години поради информирање за соодветно MRI следење.

Во STRATIFY-1 клиничкото испитување, околу 11% од пациентите го промениле серостатусот од негативен во позитивен за анти-ЦДВ антителата во текот на година дена. Околу 12-16% промени на серостатусот од негативни во позитивни во тестот на втората генерација било пријавено во податоците на Uplabs 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-ЦДВ антитела. Треба да се знае дека пациентите кои било кога имале позитивен тест за анти-ЦДВ 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 пациентите кои менувале серостатус 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-ЦДВ 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-ЦДВ тестот не се употребува за поставување дијагноза на ПМЛ. Анти-ЦДВ 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 MRI следење

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

- a) Се препорачува ново MRI (обично до 3 месеци) пред почеток на лечењето со лекот TYSABRI. MRI треба да се спроведе барем еднаш годишно. Кај асимptomатски пациенти кои примат TYSABRI клиничките треба да анализираат годишен MRI во смисла барање на евентуални знаци на ПМЛ.
- b) Кај пациенти со зголемен ризик за појава на ПМЛ, треба да се разгледаат честите MRI следења секој 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-ЦДВ антитела и се на терапија повеќе од 2 години со лекот TYSABRI и примале претходно имуносупресивна терапија)

Или

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

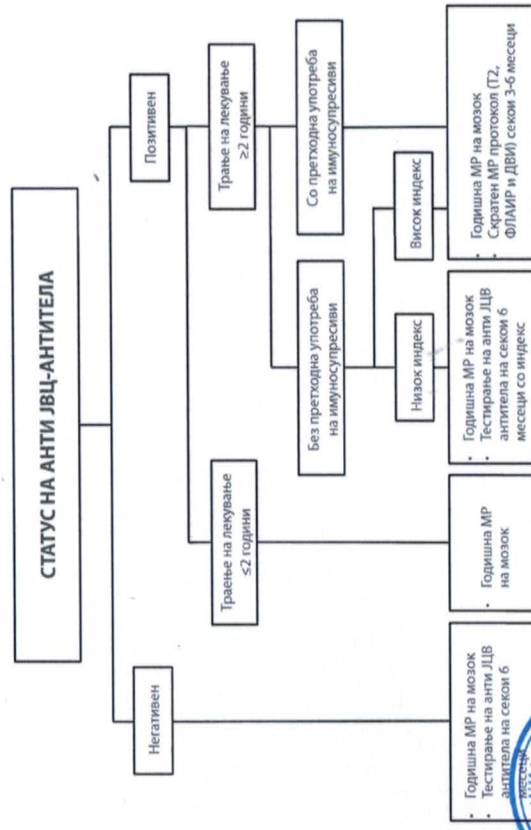
Моменталните докази укажуваат на тоа дека ризикот за развој на ПМЛ е низок кога вредноста на индексот е еднаква или под 0,9, а значајно се зголемуваат кај вредности над 1,5 кај пациенти кои се на лечење со лекот TYSABRI повеќе од 2 години. При донесување на одлука од MRI следењето треба да се

земаат 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 (enpl. Disease Modifying Therapy, DMT) со имunosупресивен ефект. Не е познато дали пациентите 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 имunosупресивни на лекот TYSABRI) (погледни погоре).

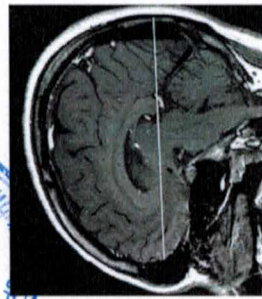
Текот на препорачаното следење е прикажан на слика 3.

Слика 3: Препорачано следење на пациентите



Стандарден протокол на МР на мозокот (на почеток и рутинско годишно снимање за сите

пациенти);
 • Начин на полето на скенерот > 1.0 Т, дебелина на слојот <math>< 5\text{mm}</math> без празнини и со целокупна доприносност на мозокот
 Аксијална слика препишана од субкалосална линија (слика 4)



Комплетен МР протокол

Сагитален и аксијален 2D FLAIR iii 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-понирано и дифузно пондирање на снимањето [DWI]).

Скратен МРИ протокол (МРИ скрининг) за безбедно пратенење 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 подобрено T1 пондирирано 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 радиологот 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/лезииите 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 развило 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 симптоми треба 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 се привремено 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 смеа повторно да се воведо 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 алгоритамот (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 асимptomатска ПМЛ. Кај асимptomатските 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 проценат, особено кога е извршен скратен протокол (видете следење 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 анamnестичките 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

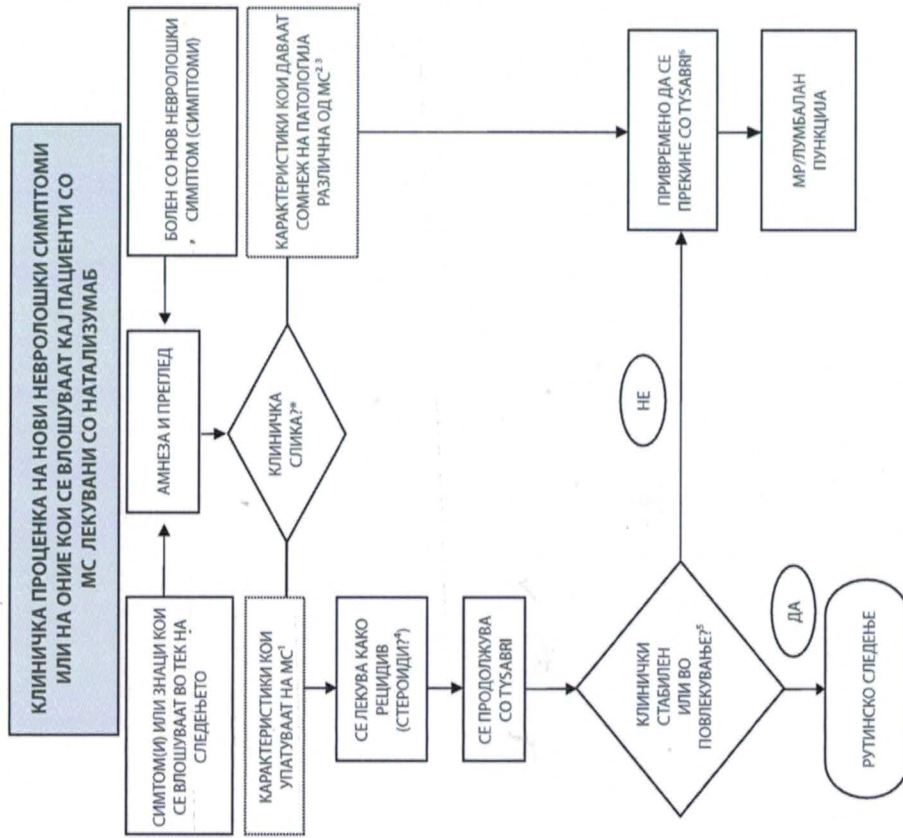
	Карактеристики кои упатуваат на :	
	МС ¹	ПМЛ ²
Почеток	Акутен	Субакутен
Развој	<ul style="list-style-type: none"> Во тек на часови и денови Нормално се стабилизираат Спонтано поминуваат и без лекување 	<ul style="list-style-type: none"> Со недели Прогресивни
Клиничка слика	<ul style="list-style-type: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

Референца: Karpov et al., 2011



Ако клиничката слика упатува на ПМЛ, треба што побрзо да се направи понатамошна МРИ со контрастно бојување (слика 5, Табела 2) и/или лумбална пункција како и проценка на цереброспиналната течност (ЦСТ) (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 постави во согласност со вообичаената клиничка практика. Во случаи во кои според клиничката слика не постои веројатност за ПМЛ, треба да се разгледа критичкојадна 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.

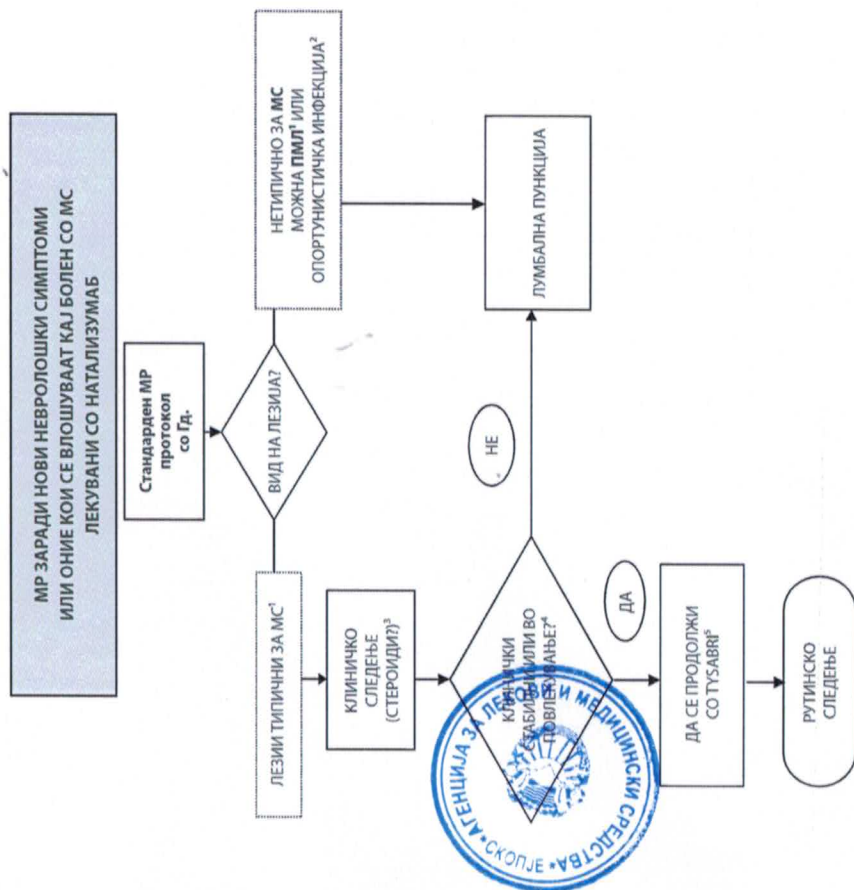
Референца: Karpov et al., 2011

3.3 Разликување на ПМЛ од рецидив на МС со магнетна резонанс (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; Youstry, 2012). FLAIR е најосетливата секвенца за откривање на ПМЛ (Wattjes et al., Nat. Rev. Neurol., 2015). Diffusion-weighted снимана секвенците може исто така да бидат од помош во разликување на нови лезии од хронични МС наследи 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 избераат така да се добие најдобар можен приказ на анатомијата 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 поглавје 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 новиот МР наод.
2. Покрај ПМЛ, клиничкарот мора да размислува и за друга патологија различна од МС, особено за опортунистичките инфекции.
3. При решавање треба да се постави во соодветност со вообичаената клиничка пракса. Во случај во кој ПМЛ не е веројатна со оглед на клиничката слика, треба да се разгледа можноста за критичката примена на стероиди. Ако постоите одговори на стероидната терапија, тоа е знак за понатмошна обработка.
4. Клиничкиот наод треба да се спореди со оној на почетокот на оваа епизода.
5. Продолжување на лекувањето со препаратот TYSABRI смее да се разгледа дури откако на основа на клиничките наоди и/или понатмошната обработка **дефинитивно се исклучува ПМЛ и други опортунистички инфекции.**

Референца: Karpos et al., 2011

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

Параметри	Мултиплекс склероза	ПМЛ
Локализација на лезии	Фокални, 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, мозочни стебла. Средна петелка на малол мозок. ПМЛ не е воочен во рбетниот мозок ни во оптичните нерви.
Облик и граници на лезиите	Елипсоидни или во облик на пламени; остри рабови; чест перилезиски едем	Неправилен облик, прстенеста проекција кон кортексот. Слабо изразени рабови кон белата маса, остри граници 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 инклузии на микроцистични пункти. Перилезиски нодули во близина на примарната лезија (галаксија млечни 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 појзување на контраст во акутни лезии	Хомоген подларен прстен или отворено прстенесто појзување, одговара на обликот и големината на лезијата. Повлекување за 1-2 месеци.	43% од лезиите покажуваат појзување во време на појава на нехомогеност или подларен изглед. Појзувањето не одговара на обликот и големината на лезијата. Појзувањето 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 региони пост ПМЛ-ИРИС енцефаломалација и дифузна атрофија на мозокот.

Референца: Karpos, 2011; Youstry, 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 асимptomатски 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 анализирана на ЦСФ да се изврши рано. Ако наодот на ЈЦВ во ЦСФ е негативен, а клинички и/или сомнежот за ПМЛ е сеуште висок, треба да се повторат 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.

Анализа 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 (eng. limit of quantification, L_oQ) 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. L_oQ, е помала од препорачаните 10 копии/мл, се препорачува понатамошно тестирање на ЈЦВ ДНА (од ист или на ново земен примерок на ЦСФ).

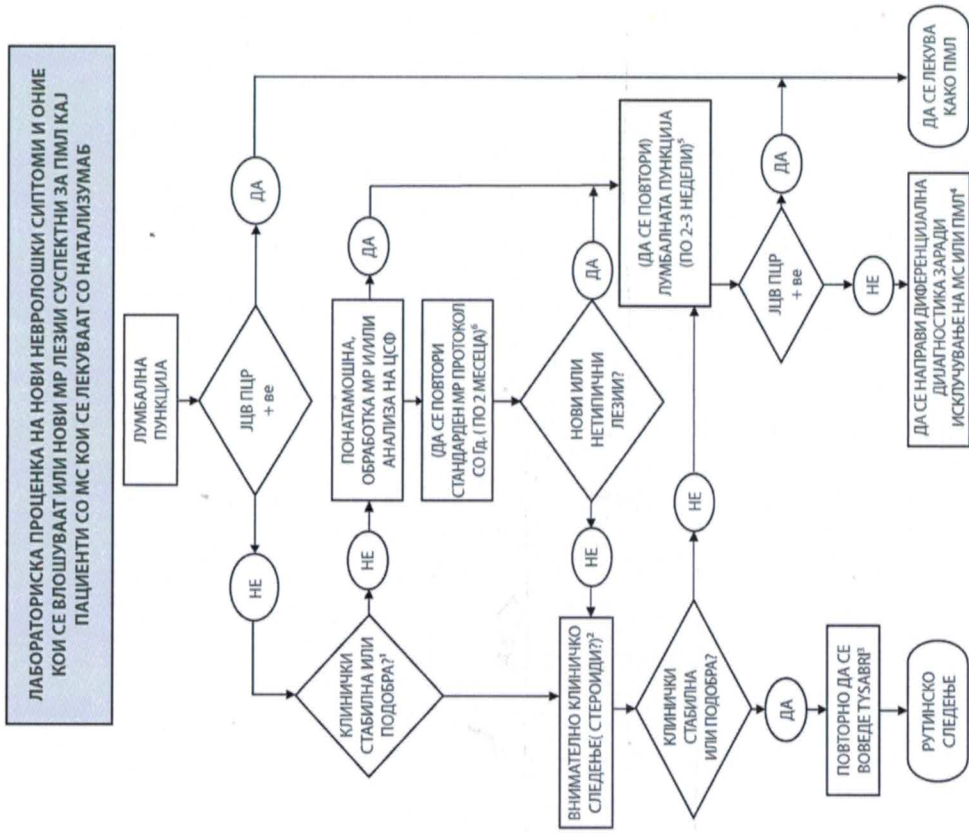
Носителот за дозвола на лек не е во позиција да сертифицива било која лабораторија. Но во време на пишување на овој материјал EU Biogen Ides знаел за постоење на две централни лаборатории (Focus Diagnostics, Cypress, California и Unilabs, Copenhagen, Danska) со можност на спроведување на PCR методи во 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 L_oQ од 10 копии/мл. Не е правена директна споредба на осетливоста на тестот кој се работи во Unilabs и NIH (eng. National Institute of Health) во САД. Меѓутоа, две лаборатории со осетливост се опишани како слични во литература каја ја објавил NIH затоа што се користеле исти стандарди и контроли користени во развојот на тестот.

ЦСФ анализа за 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. Метод: 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 смеа повторно да се воведо 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 испит на епизодата
2. Внимателно клиничко следење со извештае на проценка најмалку секои 2 недели. При рецидив треба да се постави во соодност со вобичаената 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 направат понатамошни обработки.
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, клиничкиот наод да разгледа и други патологиски различна од ПМЛ, како опортунистичките инфекции илн да размисли за балансирање на мозок заради патерија откривање на присуство на ЈЦВ.
5. Ако агресивните клинички симптоми потраат, да се забрза повторното тестирање.
6. Или порано ако е потребно

4. ПОСТАПУВАЊЕ ПРИ ПМЛ

Генерално, примена на антивиrotици, пр-цидофовир и цитарабин, во лекување на ПМЛ не се покажале ефикасни во подобрување на исходот кај болни со ПМЛ (Hall, 1998; Aksent 2001; Maga, 2002; Gastault, 2001).

Врз основа на резултатите од истражувањата во две области, изгледа дека најефикасно лекување е имунолошка обнова (востановување 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 интервенцијата рано во клиничкиот тек на болеста можат да го подобрат исходот (Antinori et al, 2003; Begeghier 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 имуноот систем, што допринело во преживувањето кај пациентите со МС, опишано од Langer Gould и соработниците (2005). Ефектот на измената на плазмата (PLEX) заради отстранување и фармакодинамика на лекот TYSABRI евалуиран е со испитување на 12 пациенти со МС. Процентот е дека со три измени на плазма (во тек на 5 до 8 дена) вкупно отстрането е 70-80% од лекот (Khatir 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 субтерапевтиски нивоа биле потребни дополнителни измени на плазмата (вкупно до 5 измени во тек на 10 дена). Тоа би можело да овозможи побрзо опоравување на имунокомпетицијата во мозокот и на тој начин можеби да помогне во контрола на инфекцијата со ЈЦВ вирусот. Не е позната користа од измена на плазмата или имуноадсорпција за да се отстрани TYSABRI и забрза обнова 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 каквас јасен заклучок за клиничката корист од оваа интервенција. Дополнително, лекарите треба да бидат свесни за последиците од обнова на имуноот 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 ПЦН 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 не секогаше пратено со гадолениеви зголемувања на ПМЛ (и/или) или со или без ефект на масата, на крајната 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, конитивни 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 ЈЦВ вирусот во мозокот е занемалната тежност 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. Болните ИРИС обично се јавува во тек на 2 до 3 месеци од почеток на ХААРТ. Кај болни 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 реконструкција може да биде нужен чекор за отстранување на клетките инфицирани со ЈЦВ, може да биде потребно и лекување на активната имуна реакција заради инфилтрати на потенцијалната штета предизвикана со ИРИС (Tan, 2009; Elston Thacher, 2009) која може да биде животно-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 животно 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 проценат 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 одобреното за промет на лекот во Република Македонија, Медис д.о.о., Претставништво Скопје, на е-маил: medicalaffairs@medis.si

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 опсерваторски испитувања, а 409 случаи се спонтанно пријавени. Стапката на преживување кај потврдени 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 новоот а подочна 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 на медијан на траење на следењето од 1,2,4 и 1,8 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 анализа 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 симптоматските 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 EDSS оценки и високите Kaplan-Meier 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 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 асимptomатски и почетниот сомнеж за ПМЛ се појавил на основа на МРИ наоди. Девет пациенти (12%) биле асимptomатски и почетниот сомнеж за ПМЛ се појавил на анализа. 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 симптомти 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 префлувањата 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 НЕСАКАНИ 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/анафилактикоидни 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 примат 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 Општа безбедност при инфузиски реакции на преосетливост во клиничката пракса

Мора да се земе предвид 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. тремор, главобол, вртоглавица и други системски симптоми или без нив, анафилакса) треба веднаш да се прекине инфузијата и да се одржи пристап до протоколот, за пружање на итна помош и давање на точност на нивните реакции на преосетливост треба да се лекуваат според нивната тежина и според медицинските 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 примат TYSABRI после почетна краткотрајна примена (една или две инфузии) и потоа имале подолготраен период без да го примат 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.

Пријавување на сомнителност за несакано дејство на лекот

Пријавувањето на сомнителност за несакани дејства на лековите, по ставање на лекот во промет, е од голема важност за формирање на комплетната слика за безбедносниот профил на лекот, односно за формирање на што подобра оценка корист/ризик при тераписка примена на лекот.

Процесот на пријавување на сомнителност за несакана реакција на лекот допринесува за континуирано следење на односот корист/ризик и адекватна оценка на безбедносниот профил на лекот. Од професионалните здравствени работници се бара секоја сомнителност за несакано дејство на лекот да ја пријават директно во МАЛМЕД. Пријавата може да се поднесе:

- преку софтверска апликација за пријава на несакани дејства на лековите за хумана употреба (ИС Фармаковигеланца) за која може да добиете повеќе информации во нашата Главна канцеларија за фармаковигеланца, или
- преку образецот за пријавување на сомнителност за несакано дејство на лекот, кој може да го најдете на веб-страницата на Агенцијата за лекови и медицински средства: www.malmed.gov.mk. Пополнетиот образец може да го доставите до МАЛМЕД во хartiена форма преку пошта, на адреса Агенција за лекови и медицински средства, Ул. Св. Кирил и Методиј бр.54, I-ви кат, 1000 Скопје, или преку електронска пошта (на е-маил: fatmakovigela@malmed.gov.mk).

7.4 Анти-натализумаб антитела во клиничката пракса

После приближно 6 месеци терапија постојат 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 антитела и ако наодот е позитивен и при повторното тестирање по 6 недели, лекот треба да се прекине затоа што постојаната присуност 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 противтелата 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 на одобрение на лекот во Република Македонија, Медис д.о.о., Претставништво Скопје, на е-маил: medicalaffairs@medis.si.



8. 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 образци 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 зголемиениот 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. Образците 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 разбираливоста 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 прекинет 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 одобрениот 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. Образците 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.

Пациентите ги потсетува пациентите дека заради ризикот од ПМЛ поврзан со лекување со лекот TYSABRI, лекарот им даде Картица со предупредување за пациентот да се јават на лекар ако сметаат дека МС од која боледуваат се влошува или ако тие или другите негуватели забележат нов симптом пр. промена во расположението, промена во меморијата, моторна слабост или потешкотии во говорот или комуникацијата.

Картицата со предупредување за пациентот.

Картицата со предупредување за пациентот исто така има препорака за болните да ја сочуваат картицата во последна доза на лекот TYSABRI, затоа што знаците и симптомите на ПМЛ можат да се појават и до 6 месеци по прекин на терапијата, па пациентите и негувателите 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 е вклучена во комплетот за лекари. Дополнителни картици како и останати едукативни материјали, може да се нарачаат на е-маил: RMP@medis.si

9. ЛИТЕРАТУРА

1. Aksamit AJ. Treatment of non-AIDS progressive multifocal leukoencephalopathy with cytosine arabinoside. *J Neurovirol* 2001;7:386-390.
2. Agnihotri SP. JCV GCN in a natalizumab-treated MS patient is associated with mutations of the VP1 capsid gene. *Neurology* 2014; 83: 727-32.
3. 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 investigating neuroAIDS (IRINA). *J Neurovirol* 2003, 9: 47-53
4. 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.
5. 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
6. Berger JR, Pall L, Lanska D et al. PML in patients with HIV infection. *J Neurovirol* 1998;4:59-68
7. 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
8. Cinque P, Scarcellini 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
9. Clifford DB, Yiannoutsos C, Glicksman M, et al. HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 1999; 52:623-5.
10. Clifford DB, Deluca A, Simpson DM, Arendt G, Giovannoni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurology* 2010; 9: 438-46
11. 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.
12. 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.
13. Ekston JW and H Thaker. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *International Journal of STD and AIDS* 2009, 20:221-224
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Kappos et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient monitoring and selection. *Lancet Neurol* 2011; 10:745-758.
18. Kean JM, Rao S, Wang M, Garcea RL. Seroepidemiology of human polyomaviruses. *PLoS Pathog* 2009; 5 (3):e1000363.
19. 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
20. 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.
21. Korahnik JJ. New insights into progressive multifocal leukoencephalopathy. *Curr Opin Neurol* 2004;17:365-370.

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 пациентот (Patient Alert Card)

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

22. Langer-Gould A, Atlas S. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient Treated with Natalizumab. *N Engl J Med* 2005;353:375-81.
23. Maderl I, Herrlinger U, Kloese U, Schmidt F, Küker W. Progressive multifocal leukoencephalopathy: analysis of lesion development with diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology* 2003; 45: 717-21
24. 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.
25. Portegies a P Solodb L. Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection. *Eur J Neurol* 2004, 11: 297-304
26. Safak M, Khalili K. An overview: Human polyomavirus JC virus and its associated disorders. *J Neuroviro* 2003; 9(Suppl 1): 3-9
27. Schippeling S, Kempf C, Büchele F, Jelčić I, Bozinov O, Bont A, Linnebank, M.,
28. 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
29. Shitrit D, Lev N, Bar-Gil-Shitrit A, Kramer MR. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. *Transpl Int* 2005; 17:658-65.
30. Talan J. HAART therapy for HIV-AIDS prompts PML and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Neurology Today*, Feb 2009, 8-9
31. 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
32. Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Current Opin Neurol* 2014 Jun; 27 (3): 260-71
33. Wattjes MP, Rovira A, Miller D, Youssy 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
34. Youssy TA, Major EO, Ryschkeiwitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, Curfman B, Miszkiel K, Mueller-Lenke N, Sanchez E, Barkhof F, Radue EW, Jäger HR, Clifford DB. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2;354(9):924-33.
35. Youssy TA, Major EO, Radue EW, Jäger HR, Clifford DB. Progressive multifocal Leukoencephalopathy. *Ann. Neurol*. 2012, DOI: 10.1002/ana.23676



TYSABRI[®]
(natalizumab)



M E D I S



МЕДИС фармацевтско друштво д.о.о.
Претседништво Скопје
Ул. Наум Наумовски Борче 50/2-6, 1000 Скопје

МК-TYS-0818-001 Само за стручна јавност