Dodatkowe informacje dla fachowego personelu medycznego

Niniejszy dokument przeznaczony jest do stosowania przez osoby należące do fachowego personelu medycznego podające produkt Tysabri we wstrzyknięciu podskórnym w warunkach pozaszpitalnych. W dokumencie zawarto ogólne informacje dotyczące postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML), aby umożliwić lepsze zrozumienie i ułatwić korzystanie z Listy kontrolnej przed podaniem produktu, do której należy się odnieść w przypadku każdego pacjenta, przed każdym podaniem produktu Tysabri we wstrzyknięciu podskórnym w warunkach pozaszpitalnych. Dokument ten zawarty jest wraz z Listą kontrolną przed podaniem produktu w Załączniku 5 do Informacji dla lekarza dotyczących postępowania z pacjentami ze stwardnieniem rozsianym leczonymi produktem TYSABRI.

Czynniki ryzyka PML

Wszystkie dane dostępne w celu scharakteryzowania ryzyka PML dotyczą podania drogą dożylną. W odniesieniu do innych sposobów podania, po uwzględnieniu podobnych profili farmakodynamiki, przyjmuje się takie samo ryzyko PML oraz takie same istotne czynniki ryzyka. Do czynników ryzyka wystąpienia PML podczas terapii produktem TYSABRI należą:

- **Obecność przeciwciał anty-JCV we krwi lub w surowicy.** Zakażenie JCV prowadzi do wytwarzania przeciwciał anty-JCV, które są wykrywalne we krwi lub w surowicy. Pacjenci z obecnością przeciwciał anty-JCV charakteryzują się podwyższonym ryzykiem wystąpienia PML w porównaniu z pacjentami bez tych przeciwciał. Niemniej jednak PML występuje tylko u niewielkiej liczby pacjentów anty-JCV dodatnich, gdyż obecność tych przeciwciał stanowi zaledwie jeden z elementów koniecznych do wystąpienia opisywanej choroby. Test na obecność przeciwciał anty-JCV (STRATIFY JCV™ DXSELECT™) posiada bardzo dużą wartość predykcyjną w ocenie ryzyka wystąpienia PML, zwłaszcza, kiedy dodatni wynik badania jest oceniany w połączeniu z pozostałymi czynnikami ryzyka, które opisano poniżej.
- **Czas trwania leczenia**. Ryzyko PML wzrasta wraz z wydłużeniem czasu terapii produktem TYSABRI, zwłaszcza po 2 latach.
- **Wcześniejsza terapia z zastosowaniem leków immunosupresyjnych (IS)**. U pacjentów, którzy przed rozpoczęciem leczenia produktem TYSABRI przyjmowali leki immunosupresyjne, również występuje większe ryzyko PML.

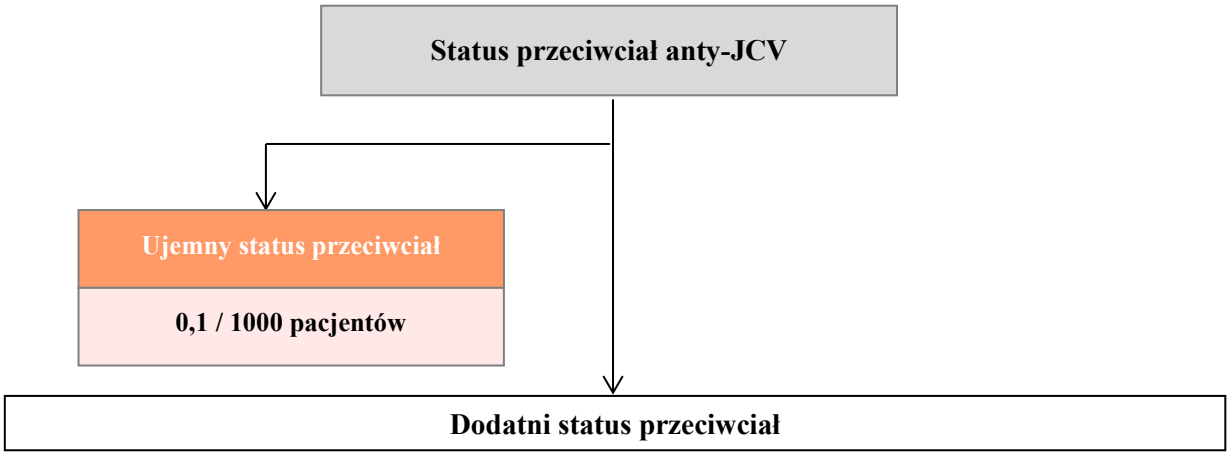
U pacjentów z wszystkimi 3 czynnikami ryzyka wystąpienia PML (tzn. pacjenci z obecnością przeciwciał anty-JCV, leczeni produktem TYSABRI przez ponad 2 lata oraz otrzymujący wcześniej leki IS) występuje większe ryzyko PML. U pacjentów leczonych produktem TYSABRI z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał anty-JCV, którzy nie stosowali wcześniej leków IS, poziom odpowiedzi związanej z przeciwciałami anty-JCV (wskaźnik) koreluje z poziomem ryzyka wystąpienia PML (tj. ryzyko jest większe u pacjentów z wysokim wskaźnikiem przeciwciał w porównaniu z pacjentami z niskimi wskaźnikiem). Z dostępnych

dowodów wynika, że ryzyko wystąpienia PML jest małe przy wskaźniku ≤0,9 i znacząco zwiększa się przy wartościach powyżej 1,5 u pacjentów leczonych produktem TYSABRI dłużej niż 2 lata [Ho 2017].
Niezależnie od obecności lub braku czynników ryzyka PML należy zachować wzmożoną czujność kliniczną u wszystkich pacjentów leczonych produktem TYSABRI oraz przez 6 miesięcy od zakończenia leczenia.

Algorytm oszacowania ryzyka wystąpienia PML (Rycina 1) przedstawia ryzyko PML wg statusu przeciwciał anty-JCV, wcześniejszego stosowania leków IS oraz czasu trwania terapii produktem TYSABRI (w latach), a także zawiera stratyfikację tego ryzyka wg wartości wskaźnika tam, gdzie ma to zastosowanie.

- *Pacjenci bez obecności przeciwciał anty-JCV:* szacunkowe ryzyko wystąpienia PML oparte jest na danych dotyczących ok. 125 000 pacjentów przyjmujących produkt TYSABRI. Szacowana częstość występowania PML u pacjentów z ujemnym statusem przeciwciał anty-JCV wynosi 0,1/1000. Pacjenci bez przeciwciał anty-JCV mogą być narażeni na ryzyko wystąpienia PML z powodów takich jak: nowe zakażenie wirusem JC, zmienny status przeciwciał lub fałszywie ujemny wynik badania.
- *Pacjenci z obecnością przeciwciał anty-JCV:* szacunkowe ryzyko wystąpienia PML określono z zastosowaniem tabeli przeżywalności w oparciu o połączoną kohortę 21 696 pacjentów uczestniczących w badaniach STRATIFY-2, TOP, TYGRIS i STRATA. Ryzyko oszacowano w ujęciu prospektywnym, w odstępach rocznych: na przykład ocena ryzyka odpowiadająca 25- do 36-miesięcznej ekspozycji na produkt TYSABRI stanowi ocenę ryzyka wystąpienia PML oszacowaną na kolejny rok dla pacjentów leczonych produktem TYSABRI przez 24 miesiące. Czas trwania leczenia każdego pacjenta jest brany pod uwagę z uwzględnieniem pacjentów wypadających z leczenia (np. przerwanie leczenia). Wyższy wskaźnik przeciwciał anty-JCV jest powiązany z większym ryzykiem wystąpienia PML.
- *Pacjenci z obecnością przeciwciał anty-JCV, którzy stosowali wcześniej leki immunosupresyjne*: u tych pacjentów występuje zwiększone ryzyko wystąpienia PML, ponieważ wcześniejsze stosowanie leków IS stanowi znany niezależny czynnik ryzyka PML. Oceny ryzyka wystąpienia PML dla tej populacji pacjentów oparte są na danych pochodzących z badania klinicznego z produktem TYSABRI, w którym wcześniej stosowane leki IS obejmowały 5 następujących terapii: mitoksantronem, metotreksatem, azatiopryną, cyklofosfamidem i mykofenolanem mofetylu. Dokładny mechanizm zwiększania ryzyka PML przez wcześniejsze stosowanie tych 5 leków podczas leczenia produktem TYSABRI jest nieznany. Dostępne dane dotyczące pacjentów wcześniej stosujących leki IS nie wykazują związku między wyższym wskaźnikiem a ryzykiem PML. Nieznane jest biologiczne uzasadnienie tego efektu. Dalszą stratyfikację ryzyka PML na podstawie przedziału wskaźnika przeciwciał anty-JCV w przypadku pacjentów, którzy wcześniej nie stosowali leków IS, uzyskano poprzez połączenie ogólnego ryzyka rocznego z rozkładem wskaźnika przeciwciał.

Rycina 1: Algorytm oszacowania ryzyka wystąpienia PML



Ekspozycja na natalizumab	Oszacowanie ryzyka PML na 1000 pacjentów				
	Pacjenci niestosujący wcześniej IS				Pacjenci stosujący wcześniej IS
	Brak wartości wskaźnika	Wskaźnik przeciwciał ≤ 0,9	Wskaźnik przeciwciał > 0,9 ≤ 1,5	Wskaźnik przeciwciał > 1,5	
1-12 m-cy	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 m-cy	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 m-cy	2	0,2	0,8	3	4
37-48 m-cy	4	0,4	2	7	8
49-60 m-cy	5	0,5	2	8	8
61-72 m-cy	6	0,6	3	10	6

IS = lek immunosupresyjny; JCV = wirus Johna Cunninghama; PML = postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia.
Przedstawiono skutki ekspozycji wyłącznie do 72 miesięcy, ponieważ dane dotyczące okresu leczenia dłuższego niż 6 lat są niewystarczające.

Zalecane monitorowanie pacjentów

Lekarz specjalista odpowiada za zapewnienie odpowiedniego monitorowania PML (w tym monitorowania pod kątem czynników ryzyka i badań przesiewowych metodą rezonansu magnetycznego [ang. *magnetic resonance imaging*, MRI]) zarówno w warunkach pozaszpitalnych, jak w ośrodku klinicznym.

Rozpoznanie PML

Opublikowane przez Amerykańską Akademię Neurologii wspólne oświadczenie dotyczące kryteriów diagnostycznych PML wymaga wyników badań klinicznych, radiograficznych i wirusologicznych lub typowych wyników badań histopatologicznych i obecności wirusa JC [Berger 2013]. Te kryteria eliminują potrzebę wykonania biopsji mózgu, natomiast wymagają zgodnych wyników badań klinicznych i obrazowania MRI oraz wykrycia DNA wirusa JC w płynie mózgowo-rdzeniowym (ang. *cerebrospinal fluid*, CSF) za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy (ang. *polymerase chain reaction*, PCR) do ostatecznej diagnozy PML. Jednak, na podstawie alternatywnego systemu klasyfikacji, lekarz może uznać diagnozę PML za potwierdzoną u pacjentów cierpiących na SM leczonych produktem TYSABRI pomimo braku objawów klinicznych [Dong-Si 2014].

Zasady ogólne

Wszystkich pacjentów leczonych produktem TYSABRI należy objąć regularną obserwacją kliniczną, aby umożliwić wczesne wykrycie zmian stanu neurologicznego. **W przypadku wystąpienia jakichkolwiek nowych objawów neurologicznych u pacjentów leczonych produktem TYSABRI, zawsze należy uwzględnić PML w diagnostyce różnicowej.**

Pacjentom, ich partnerom/partnerkom oraz opiekunom należy również przekazać informacje na temat wczesnych podmiotowych objawów PML, a także uprzedzić ich, że objawy mogą wystąpić podczas terapii produktem TYSABRI oraz w okresie ok. 6 miesięcy po zastosowaniu ostatniej dawki produktu TYSABRI (przypadki PML były także zgłaszane u pacjentów do 6 miesięcy od podania ostatniej dawki produktu TYSABRI, u których nie stwierdzano objawów mogących sugerować PML w momencie zakończenia leczenia).

Jak wskazuje Lista kontrolna przed podaniem produktu, osoby należące do fachowego personelu medycznego, podające produkt TYSABRI we wstrzyknięciu podskórnym w warunkach pozaszpitalnych (np. w domu), powinny w przypadku podejrzenia PML skontaktować się z lekarzem specjalistą. Natomiast lekarz specjalista odpowiada za określenie kolejnych kroków w odniesieniu do zasadności i czasu podawania produktu TYSABRI.

We wszystkich przypadkach, gdy wskazane są dodatkowe badania zmiany stanu neurologicznego lub gdy wyniki MRI wskazują na zmiany w mózgu, leczenie produktem TYSABRI musi zostać przerwane i nie może być wznawiane do chwili całkowitego i jednoznacznego wykluczenia patologicznych zmian niezwiązanych ze stwardnieniem rozsianym. W oparciu o właściwości farmakodynamiczne produktu nie należy spodziewać się, aby przerwanie leczenia produktem TYSABRI na krótki czas (kilka dni lub tygodni)

zmniejszyło skuteczność leczenia. Podawanie produktu TYSABRI należy wznowić dopiero wówczas, gdy całkowicie i jednoznacznie zostanie wykluczone rozpoznanie PML (jeśli nadal istnieje podejrzenie PML, należy powtórzyć badania kliniczne, MRI i badania laboratoryjne).

Decyzję o wstrzymaniu podawania produktu TYSABRI można podjąć na podstawie początkowego obrazu klinicznego, wyników badania MRI, rozwoju objawów przedmiotowych i podmiotowych i/lub odpowiedzi na leczenie kortykosteroidami.

W przypadku potwierdzenia PML produkt TYSABRI należy na stałe przerwać.

Ocena kliniczna

Jakiekolwiek nowe lub nawracające objawy neurologiczne powinny stanowić wskazanie do pilnej i starannej oceny w celu ustalenia leżącej u ich podstawy patologii. U pacjentów z SM, u których aktywność choroby została ustabilizowana produktem TYSABRI, tego typu zmiany stanowią podstawę kliniczną podejrzenia PML (lub innego zakażenia oportunistycznego). Należy zwrócić uwagę, że wystąpienie nowych neurologicznych objawów nie jest wymagane do zdiagnozowania PML (w przypadku obecności innych dowodów potwierdzających). Zgłaszano przypadki bezobjawowego PML. U bezobjawowych pacjentów zarówno z dużym, jak i małym ryzykiem wszelkie nowe podejrzewane zmiany stwierdzone podczas badania MRI powinny być starannie zbadane, szczególnie, jeżeli zastosowano skrócony protokół MRI. Tabela 1 przedstawia cechy kliniczne, które mogą pomóc rozróżnić zmiany spowodowane stwardnieniem rozsianym od PML. Należy zauważyć, że tabela nie jest wyczerpująca, a objawy występujące w tych schorzeniach pokrywają się. **Lekarze i osoby należące do fachowego personelu medycznego powinni mieć świadomość, że obraz kliniczny PML lub innych zakażeń oportunistycznych może być trudny do odróżnienia od obrazu klinicznego stwardnienia rozsianego, szczególnie we wczesnym stadium rozwoju PML.** Ważne jest odnotowanie występowania w przeszłości oraz cech wcześniejszych lub obecnych objawów podmiotowych i przedmiotowych, gdyż ułatwi to postępowanie z pacjentami.

Tabela 1: Cechy kliniczne stwardnienia rozsianego i PML

	Cechy sugerujące:	
	SM	**PML**
Początek	Ostry	Podostry
Zmienność w czasie	• W ciągu godzin lub dni • Zwykle ulega stabilizacji • Ustępuje spontanicznie, nawet bez leczenia	• W ciągu tygodni • Postępująca
Objawy kliniczne	• Podwójne widzenie • Parestezje • Niedowład kończyn dolnych • Zapalenie nerwu wzrokowego • Mielopatia	• Afazja • Zmiany behawioralne lub kognitywne oraz neuropsychologiczne • Niedobory widzenia związane z tylnym obszarem skrzyżowania nerwów wzrokowych • Znacząca słabość • Niedowład połowiczy • Zaburzenia czucia • Zawroty głowy • Drgawki • Ataksja (w przypadku GCN)

GCN = neuronopatia komórek ziarnistych; MRI = obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego;
SM = stwardnienie rozsiane; PML = postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia.
Uwaga: PML może się przejawiać innymi cechami klinicznymi, których nie podano w tej tabeli. PML można wykryć za pomocą badania MRI przed wystąpieniem cech klinicznych. Pewne cechy kliniczne SM i PML mogą się pokrywać.
Piśmiennictwo: [Kappos 2011]

Jeśli podejrzewa się PML na podstawie diagnostyki różnicowej, należy jak najszybciej przeprowadzić dodatkowe badania obejmujące badanie MRI i nakłucie lędźwiowe oraz badanie CSF. Podawanie produktu TYSABRI należy wstrzymać do czasu wykluczenia PML (lub innego zakażenia oportunistycznego).

Objawy neuronopatii komórek ziarnistych (ang. *granule cell neuronopathy,* GCN), zależnej od wirusa JC (JCV GCN), są podobne do objawów PML (tj. zespół móżdżkowy). W przypadku JCV GCN kolejne badania MRI mózgu uwidaczniają ciężką, postępującą atrofię móżdżku na przestrzeni kilku miesięcy i stwierdza się DNA JCV w płynie mózgowo-rdzeniowym. Należy czasowo przerwać leczenie produktem TYSABRI, jeśli podejrzewana jest choroba JCV GCN lub PML, a na stałe przerwać leczenie, jeśli potwierdzono rozpoznanie choroby JCV GCN i (lub) PML.

Dodatkowe informacje edukacyjne na temat PML dostępne są w dokumencie: Informacje dla lekarza dotyczące postępowania z pacjentami ze stwardnieniem rozsianym leczonymi produktem TYSABRI, z którego osoby należące do fachowego personelu medycznego, podające produkt TYSABRI, mogą korzystać odpowiednio do potrzeb.

Wytyczne dotyczące edukacji pacjentów

Karta ostrzegawcza pacjenta

Kartę ostrzegawczą pacjenta należy wydać wszystkim pacjentom, aby ją wypełnili, a następnie mieli stale przy sobie.

Należy również zapoznać partnerów/partnerki i opiekunów pacjentów z informacjami zawartymi w Karcie ostrzegawczej pacjenta. Karta ostrzegawcza zawiera zalecenie dotyczące zachowania Karty przez pacjenta przez 6 miesięcy od podania ostatniej dawki produktu TYSABRI, ponieważ objawy podmiotowe i przedmiotowe wskazujące na zakażenia oportunistyczne, w tym PML (np. zmiany nastroju, zmiany zachowania, zaburzenia pamięci, osłabienie ruchowe, zaburzenia mowy lub trudności w kontaktach z otoczeniem), mogą wystąpić w okresie do 6 miesięcy od zakończenia leczenia. Pacjenci i ich partnerzy/partnerki oraz opiekunowie powinni zgłaszać wszelkie podejrzane neurologiczne zmiany, jakie zaobserwują w tym okresie.

Karta zawiera miejsce na umieszczenie danych kontaktowych, umożliwiających zgłaszanie problemów. Lekarz leczący pacjenta powinien uzupełnić dane tej części Karty przed jej wydaniem.

Karty ostrzegawcze pacjenta (patrz Załącznik 3 do Informacji dla lekarza) są zawarte w Pakiecie dla lekarza. Dodatkowe Karty można zamówić u lokalnego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego w miejscowym oddziale firmy. Dane kontaktowe podane są w Pakiecie dla lekarza. Osoby należące do fachowego personelu medycznego podające produkt TYSABRI powinny zadbać o to, aby pacjent miał Kartę ostrzegawczą pacjenta.

Lista kontrolna przed podaniem produktu

Lista kontrolna przed podaniem produktu (patrz Załącznik 5 do Informacji dla lekarza) przeznaczona jest do stosowania przez osoby należące do fachowego personelu medycznego, podające produkt TYSABRI we wstrzyknięciu podskórnym w warunkach pozaszpitalnych (np. w domu) oraz dla pacjentów podających produkt samodzielnie lub ich opiekunów podających produkt pacjentom. Ten materiał edukacyjny opracowano, aby ułatwić osobom należącym do fachowego personelu medycznego oraz pacjentom i opiekunom identyfikowanie objawów PML przed każdym podaniem produktu. Zawiera on także wskazówki dotyczące kontaktowania się z lekarzem specjalistą lub osobą należącą do fachowego personelu medycznego w przypadku podejrzenia PML przez pacjenta lub opiekuna.

Podawanie produktu TYSABRI we wstrzyknięciu podskórnym w warunkach pozaszpitalnych ***nie*** zastępuje potrzeby regularnego kontaktu z lekarzem specjalistą oraz monitorowania klinicznego pacjenta przez lekarza specjalistę. Lekarz specjalista odpowiada za określenie, czy pacjent spełnia kryteria podania produktu TYSABRI we wstrzyknięciu podskórnym w warunkach pozaszpitalnych w regularnych odstępach czasu oraz za zapewnienie odpowiedniego monitorowania PML (w tym monitorowania pod kątem czynników ryzyka i badań przesiewowych metodą MRI) zarówno w warunkach pozaszpitalnych, jak w ośrodku

klinicznym, zgodnie z zaleceniami zawartymi w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) produktu TYSABRI we wstrzyknięciu podskórnym.

Dodatkowe Listy kontrolne przed podaniem produktu można zamówić u lokalnego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego w miejscowym oddziale firmy. Dane kontaktowe podane są w Pakiecie dla lekarza.

Data zatwierdzenia: 21.08.2025

PIŚMIENNICTWO:

Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. Neurology. 2013;80(15):1430-8.

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

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

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

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

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

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

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

Data zatwierdzenia: 21.08.2025