

Siguranța pacientului și farmacovigilență

Natalizumab 300 mg

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

Informații pentru medici și ghidurile de abordare terapeutică

Substanța(e) activă(e) (DCI sau denumirea comună): Natalizumab

Produs (denumire brand): Tyruko

Proprietatea Sandoz Pharmaceuticals SRL

SANDOZ

TYRUKO (natalizumab)

Informații pentru medici și ghidurile de abordare terapeutică

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Reacțiile adverse suspectate trebuie raportate.

Cuprins

I. Introducere.....	4
1. Leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP).....	6
1.1 Date epidemiologice generale privind LMP	6
1.2 LMP și natalizumab	8
1.3 Patologie	8
1.4 Factori de risc pentru apariția LMP	8
1.5 Monitorizarea pacienților	9
1.6 Diagnosticarea LMP	12
1.7 Diferențierea prin intermediul IRM între LMP și recidiva SM	14
1.8 Abordarea LMP	16
1.9 Prognosticul LMP	17
1.10 Diagnosticarea LMP după întreruperea administrării natalizumab	18
II. Recomandări educaționale	18
1.11 Referințe	20
2. Anexa 1 Cardul de avertizare al pacientului.....	24
3. Anexa 2 Formular de inițiere a tratamentului, Formular de continuare a tratamentului și Formular de întrerupere a tratamentului.....	24

I. Introducere

Tratamentul cu TYRUKO trebuie inițiat și monitorizat în mod continuu de către medici specialiști, cu experiență în diagnosticarea și gestionarea afecțiunilor neurologice precum scleroza multiplă (SM), cu acces în timp util la examenul de imagistică prin rezonanță magnetică (IRM).

Acest material educațional își propune să furnizeze informații și recomandări suplimentare medicilor care inițiază și monitorizează tratamentul pacienților cu SM cu TYRUKO (natalizumab), conform cu Autorizația de punere pe piață, precum și cu Rezumatul Caracteristicilor Produsului (RCP) al TYRUKO pentru a asigura utilizarea sa sigură și eficientă în cadrul procedurilor suplimentare de reducere a riscurilor. Documentul este susținut suplimentar de Cardul de avertizare al pacientului (Anexa 1) și de trei formulare (Formularul de inițiere a tratamentului, Formularul de continuare a tratamentului, Formularul de întrerupere a tratamentului), disponibile în Anexa 2.

Pentru informații de bază vă rugăm să consultați RCP și Prospectul cu informații pentru pacient , disponibil [pe acest link](#).

Acest document educațional se concentrează, în principal, pe riscul de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP), care, până în prezent, este cel mai important eveniment advers care apare la pacienții tratați cu natalizumab. Prin urmare, secțiunile relevante ale acestui document trebuie, de asemenea, să fie împărtășite cu medicii radiologi implicați în diagnosticul diferențial al LMP.

Orice alte aspecte importante de siguranță asociate tratamentului cu TYRUKO, precum și informații privind populațiile adecvate de pacienți pentru tratamentul cu TYRUKO sunt descrise în detaliu în RCP. Medicii curanți trebuie să se asigure că acest document educațional este utilizat împreună cu RCP-ul și prospectul medicamentului, disponibile [pe acest link](#).

Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță.

Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să continue să raporteze orice reacții adverse posibile la medicament (RAP) către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (www.anm.ro), în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, prin intermediul „Fișei pentru raportarea spontană a reacțiilor adverse la medicamente”, disponibilă pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale/ Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă, trimisă către:

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

E-mail: adr@anm.ro

Raportare online: <https://adr.anm.ro/>

Website: www.anm.ro

sau către deținătorul autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

Sandoz Pharmaceuticals S.R.L.

Versiune aprobată de ANMDMR în august 2025

Calea Floreasca nr.169A, Cladirea A, etaj 1, Sector 1, Bucuresti, Romania,

Telefon: 021 310 44 30; Fax: 021 310 40 29

E-mail: mi.romania@sandoz.net; www.sandoz.com;

Farmacovigilență: adverse.event.romania@sandoz.com;

Când raportați, vă rugăm să furnizați cât mai multe informații posibil, inclusiv informații despre istoricul medical al pacientului, orice medicament administrat concomitent, debutul bolii, intervale de tratament, numele mărcii produsului și numărul lotului.

1. Leucoencefalopatie multifocală progresivă

Tratamentul cu natalizumab crește riscul apariției leucoencefalopatiei multifocale progresive (LMP), o infecție virală oportunistă rară a creierului care duce, de obicei, la deces sau invaliditate severă. Infecțiile oportuniste sunt infecții microbiene care, de obicei, nu dăunează, dar pot provoca boli pacienților cu sistem imunitar slăbit. Exemplele includ infecții micobacteriene ale plămânilor, candidoză și răspândirea diferitelor infecții virale.

LMP a fost raportată la pacienții tratați cu natalizumab chiar și până la 6 luni după administrarea ultimei doze de natalizumab. Atât pacienții, cât și persoanele care îngrijesc pacienții trebuie avertizați cu privire la simptomele care pot indica debutul precoce al LMP și trebuie să fie atenți pe toată durata tratamentului și, de asemenea, și până la 6 luni după întreruperea tratamentului cu natalizumab (a se vedea Anexele 1 și 2, Cardul de avertizare al pacienților și Formularele de inițiere, de continuare și de întrerupere a tratamentului).

Dacă se suspectează o infecție oportunistă, tratamentul cu natalizumab trebuie întrerupt până când acesta poate fi exclus prin evaluări medicale suplimentare.

1.1 Datele epidemiologice generale ale LMP

LMP este o infecție oportunistă a sistemului nervos central (SNC) cauzată de virusul John-Cunningham (JC) care atacă sistemul nervos și care apare aproape numai la pacienții imunocompromiși. În principal, virusul reactivat JC (JCV) atacă celulele responsabile pentru producerea mielinei, împiedicând nervii să transmită corect semnalele. În prezent, LMP nu poate fi prevenită și nici nu există terapii pentru aceasta. o dată ce se instalează afecțiunea. Au fost raportate cazuri de LMP la pacienții cu boli autoimune și la pacienții cu transplant de organe cărora li s-a administrat tratament cu imunosupresoare.

LMP este o boală demielinizantă fatală, cauzată de reactivarea virusului JC , un poliomavirus uman (Wolfe et al. 2015). Infecția inițială cu JCV se consideră că apare a în timpul copilăriei, după care virusul persistă, în principal, la nivel renal. Infecția cu virusul în sine nu activează boala. Cu toate acestea, se crede că doi factori determină o formă patogenă care poate trece bariera hematoencefalică și poate infecta sistemul nervos central (SNC): mutații în regiunea necodantă și apoi în regiunea care codifică proteina capsidului acidului dezoxiribonucleic viral (ADN). Atunci când este asociat cu un sistem imunitar afectat, poate apărea reactivarea JCV și aceasta poate duce la apariția LMP.

În studiile finanțate de către Biogen și utilizând testul seric al anticorpilor anti-JCV (STRATIFY JCV®), prevalența anticorpilor anti-JCV s-a dovedit a fi de aproximativ 55% la peste 6.000 de pacienți cu scleroză multiplă (SM). În plus, prevalența anticorpilor anti-JCV la pacienții cu SM din Uniunea Europeană (UE), variază între 48,8-69,5%, indiferent de tratament (Bozic et al., 2014). În plus, s-a

constatat că prevalența anticorpilor anti-JCV a crescut odată cu vârsta și a fost mai mică la femei decât la pacienții de sex masculin cu SM în toate cohortele testate (Bozic et al., 2014). Aceste constatări sunt în corelație cu prevalența raportată în literatura de specialitate din studiile efectuate la adulți sănătoși, utilizând metodologii similare (Bozic et al., 2014). Aceste studii au arătat că, în general, prevalența anticorpilor anti-JCV nu pare să fie afectată de factorii de risc cunoscuți ai tratamentului cu natalizumab, cum ar fi expunerea anterioară la natalizumab, durata tratamentului cu natalizumab și utilizarea anterioară a imunosupresoarelor (Bozic et al., 2014).

În plus, revizuirile sistematice suplimentare și studiile au raportat prevalența anticorpilor anti-JCV la populația SM, variind între 40-70%, în funcție de zona geografică (Paz et al. 2018, Correia și colab. 2017, Tan și colab. 2010).

1.2 LMP și natalizumab

Fiziopatologia LMP asociată cu utilizarea de natalizumab este puțin înțeleasă, dar se consideră că este legată de combinația dintre eliberarea prematură de celule B din măduva osoasă și prevenirea imunității celulare în interiorul SNC (Calabrese et al., 2015). În plus, alți factori pot favoriza dezvoltarea LMP la pacienții tratați cu natalizumab. Natalizumab mobilizează celulele CD34+ din măduva osoasă. Celulele CD34+ infectate cu JCV pot intra în circulația periferică și apoi pot traversa bariera hemato-encefalică în SNC pentru a provoca LMP (Frohman și colab. 2014).

Incidența globală a LMP la pacienții tratați cu natalizumab a fost estimată la 4,08/1000 pacienți (Vivekanandan et al., 2021). Rata de mortalitate raportată la pacienții tratați cu natalizumab, în literatura de specialitate, a fost de 20% și se preconizează că va scădea datorită vigilenței clinice îmbunătățite pentru diagnosticarea precoce a LMP (Hellwig et al. 2011).

1.3 Patologie

Când JCV se reproduce în creier, acesta declanșează o infecție litică a oligodendrocitelor, ducând la distrugerea pe scară largă a mielinei. Acesta afectează materia albă subcorticală prin dezvoltarea unor leziuni microscopice care se măresc și pot fuziona într-un model caracteristic la examinarea imagistică prin rezonanță magnetică (IRM).

Pe lângă oligodendrocite, JCV poate infecta și neuronii celulelor granulare cerebeloase ducând la neuronopatia JCV a celulelor granulare (NCG). JCV NCG poate apărea în mod izolat sau în asociere cu LMP. Cu toate acestea, au existat raportări foarte rare de JCV NCG la pacienții cărora li s-a administrat natalizumab (Agnihotri et al. 2014, Schippling și colab. 2013).

1.4 Factorii de risc pentru dezvoltarea LMP

Cei trei factori de risc care au fost asociați cu dezvoltarea LMP la pacienții tratați cu natalizumab includ: prezența anticorpilor anti-JCV, durata tratamentului și utilizarea anterioară a imunosupresoarelor. Acești factori trebuie luați în considerare în contextul beneficiului așteptat la inițierea și continuarea tratamentului cu natalizumab.

• Statusul anticorpilor anti-JCV

Pacienții cu rezultat pozitiv la testul pentru anticorpi anti-JCV în sânge sau ser prezintă un risc mai mare de a dezvolta LMP comparativ cu pacienții cu rezultat negativ pentru anticorpi anti-JCV. Cu toate acestea, deoarece infecția cu JCV este doar una dintre multiplele etape în secvența de dezvoltare a LMP,

aceasta apare doar la o minoritate de pacienți cu anticorpi anti-JCV pozitivi. Utilizarea testării anticorpilor anti-JCV cu un test validat este de o importanță majoră pentru evaluarea riscului de LMP la pacienții testați pozitiv în asociere cu ceilalți doi factori de risc identificați.

- **Durata tratamentului cu natalizumab**

Riscul de LMP crește proporțional cu durata tratamentului cu natalizumab, în special după 2 ani de tratament.

- **Tratament anterior cu imunosupresoare**

Pacienții cărora li s-a administrat tratament cu un imunosupresor (IS) înainte de tratamentul cu natalizumab prezintă un risc mai mare de apariție a LMP.

Riscul de apariție a LMP este mai mare la pacienții cu toți cei trei factori de risc. La pacienții cărora li s-a administrat tratament cu natalizumab mai mult de 2 ani și au o cantitate crescută de anticorpi anti-JCV în sânge, dar nu au luat niciodată un imunosupresor înainte de a începe tratamentul cu natalizumab, riscul de a dezvolta LMP este mai mare la cei cu niveluri ridicate de anticorpi anti-JCV comparativ cu cei cu niveluri mai scăzute de anticorpi (Ho et al 2017).

Este importantă vigilența clinică ridicată pentru observarea apariției eventualelor simptome ale LMP, și aceasta trebuie menținută la toți pacienții tratați cu natalizumab, indiferent dacă sunt prezenți factori de risc pentru LMP, pe toată durata tratamentului, precum și timp de 6 luni după întreruperea acestuia.

În analiza retrospectivă publicată de Ho și colegii săi, statusul și valorile anticorpilor anti-JCV, precum și utilizarea anterioară a imunosupresoarelor, dar și durata tratamentului cu natalizumab, au fost încorporate în algoritmul de estimare a riscului LMP, care poate susține predicția riscului de LMP la pacienții tratați cu natalizumab pentru scleroză multiplă (Ho et al. 2017).

Pe scurt, a fost propusă următoarea stratificare:

- **Pacienți cu rezultat negativ la testul pentru anticorpi anti-JCV:**

Incidența estimată a LMP la pacienții cu rezultat negativ la testul pentru anticorpi anti-JCV este scăzută (aproximativ. 0,1/1000). Totuși, acești pacienți pot fi în continuare expuși riscului de a dezvolta LMP în timp, din cauza unei noi infecții cu JCV, a variabilității nivelurilor de anticorpi sau a unui rezultat fals negativ al testului.

- **Pacienți cu rezultat pozitiv la testul pentru anticorpi anti-JCV:**

Riscul apariției LMP este mai mare atunci când nivelurile de anticorpi anti-JCV și indicele corespunzător sunt mai mari și când tratamentul cu natalizumab este mai lung, în special peste 24 de luni. Utilizarea anterioară a imunosupresoarelor, cum sunt azatioprina, ciclofosfamida, metotrexatul, mitoxantrona și micofenolatul de mofetil, la acești pacienți crește riscul de LMP. Cu toate acestea, datele nu au arătat nicio corelație între indicele anti-JCV și riscul de LMP la pacienții cu utilizare anterioară de imunosupresoare, ceea ce limitează utilizarea acestuia pentru acest grup de pacienți (Ho et al. 2017). Prin urmare, s-a efectuat o stratificare suplimentară a riscului de apariție a LMP la pacienții fără utilizare anterioară de imunosupresoare. Singura schemă de dozare aprobată pentru natalizumab este de 300 mg administrată o dată la 4 săptămâni (a se vedea RCP secțiunea 4.2: Doze și mod de administrare). În afară de aceasta, au existat dovezi că tratamentul cu natalizumab la intervale mai mari de 4 săptămâni poate duce la reducerea riscului de LMP (Ryerson et al. 2019, Foley și colab. 2022). Dacă se utilizează

administrarea la intervale prelungite (interval de administrare mediu de aproximativ 6 săptămâni), este necesară prudență, deoarece eficacitatea administrării la intervale extinse nu a fost stabilită și raportul beneficiu/risc asociat este, în prezent, necunoscut (a se vedea RCP secțiunea 4.4: Atenționări și precauții speciale pentru utilizare).

1.5 Monitorizarea pacienților

Pacienții tratați cu natalizumab trebuie supravegheați în mod regulat de către medicii lor specializați. **Se recomandă** următoarele etape de monitorizare:

• Testarea anticorpilor anti-JCV

Testarea anticorpilor anti-JCV oferă informații suplimentare pentru stratificarea riscului asociat tratamentului cu natalizumab. Prin urmare, se recomandă ca statusul anticorpilor anti-JCV să fie testat înainte de inițierea tratamentului cu natalizumab sau la pacienții cu status de anticorpi necunoscut. Este important de știut că pacienții cu rezultat negativ pentru anticorpi anti-JCV pot fi în continuare expuși riscului de infecții cu LMP din cauza modificării statusului anticorpilor, o nouă infecție cu virusul JCV sau un rezultat fals negativ al testului. Se recomandă ca pacienții cu rezultat negativ pentru anticorpi anti-JCV să fie re-testați la fiecare 6 luni. Pacienții cu niveluri scăzute de anticorpi anti-JCV care nu au utilizat anterior tratament imunosupresor trebuie re-testați la fiecare 6 luni, după perioada de 2 ani de tratament. Acest lucru este, de asemenea, un reper pentru monitorizarea radiologică adecvată prin IRM.

Într-un studiu de cohortă retrospectiv, internațional, la pacienți tratați cu natalizumab, s-a observat că a apărut o seroconversie pozitivă a JCV cu o rată de 7,3%, care este puțin mai mare decât observațiile raportate în alte studii clinice pentru natalizumab (Dwyer et al. 2021).

În cazul în care testul pentru anticorpi anti-JCV este pozitiv, se va considera că pacientul respectiv prezintă un risc mai mare de LMP în orice moment, indiferent de rezultatele testelor pentru anticorpi anterioare sau ulterioare.

Testarea trebuie efectuată numai utilizând un test ELISA pentru anticorpi anti-JCV adecvat și validat și nu trebuie utilizată pentru diagnosticarea LMP. Plasmafereza/schimbul plasmatic (PLEX) sau administrarea de imunoglobulină intravenoasă (IVIg) utilizată în mod obișnuit la pacienții suspecți de LMP poate afecta interpretarea semnificativă a testării anticorpilor anti-JCV în ser. În plus, pacienții nu trebuie testați pentru anticorpi anti-JCV timp de două săptămâni după efectuarea PLEX din cauza eliminării anticorpilor din ser, sau, de asemenea, timp de șase luni de la tratamentul cu IVIg (adică 6 luni = 5 x timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare pentru imunoglobulinele), deoarece acest lucru poate duce la rezultate fals pozitive ale testelor.

Dovezile actuale sugerează că riscul de apariție a LMP este scăzut la valori scăzute ale indicelui și crește substanțial la valori mari ale indicelui pentru pacienții care au fost tratați cu natalizumab mai mult de 2 ani.

Valorile indicelui anticorpilor anti-JCV pentru estimarea riscului de LMP pot depinde de tipul de test utilizat pentru testarea anticorpilor anti-JCV. Pentru testarea utilizând STRATIFY JCV® DxSelect® *, Ho et al. 2017 au publicat un ghid de estimare a riscurilor cu valori ale indicelui definite pentru pacienții tratați cu natalizumab pe baza datelor de la > 20.000 pacienți cu SM, a se vedea Figura 1.

Figura 1: Estimarea riscului LMP

Statusul anticorpilor anti-JCV							
Negativ (0,07 per 1000 pacienți, Î 95%,0,00 – 0,40)		Pozitiv					
		Riscul LMP estimat la 1000 pacienți					
Expunerea la natalizumab în luni		1-12	13-24	25-36	37-48	49-60	61-72
Pacienți fără utilizare anterioară de IS (valoare index)	Fără valoare	0,1	0,6	2	4	5	6
	≤0,9	0,1	0,1	0,2	0,4	0,5	0,6
	>0,9 ≤1,5	0,1	0,3	0,8	2	2	3
	>1,5	0,2	0,9	3	7	8	10
Pacienți cu utilizare anterioară de IS		0,3	0,4	4	8	8	6

Date preluate de la Ho et al. *Lancet Neurol.* 2017 Nov;16(11):925-933.

A fost dezvoltat un test suplimentar de anticorpi anti-JCV, testul IgG JCV ImmunoWELL™. Comparația dintre STRATIFY JCV® DxSelect® * și testul IgG JCV ImmunoWELL indică o compensare potențială de până la 0,1 în valorile indicelui (de exemplu, intervalul inferior: ≤ 0,8, intervalul superior: > 1,4 în tabelul de mai sus) atunci când se utilizează testul IgG JCV ImmunoWELL™.

*STRATIFY JCV® este o marcă comercială a Biogen MA Inc. DxSelect® este o marcă comercială a DIASORIN S.p.A.

• Monitorizare IRM pentru depistarea timpurie a LMP

IRM este o metodă utilă pentru monitorizarea pacienților cu SM în practica clinică. Aceasta poate ajuta la diferențierea leziunilor LMP reale de leziunile SM la pacienții care dezvoltă simptome neurologice neobișnuite în timpul tratamentului cu natalizumab (Berger et al 2013). Rezultatele IRM pot fi evidente înainte de semnele clinice sau simptomele care sugerează prezența LMP. Prin urmare, se recomandă screening-ul IRM la intervale regulate pentru pacienții cu risc crescut de LMP, deoarece acesta poate permite diagnosticarea precoce a LMP și îmbunătățirea rezultatelor clinice (Prosperini et al. 2016, Wattjes și colab. 2015, Scarpazza și colab. 2020).

Pe scurt, se recomandă următoarea monitorizare IRM (Wattjes et al. 2021, Scarpazza și colab. 2020):

- Înainte de începerea tratamentului cu natalizumab, trebuie să fie disponibil, ca referință inițială, un IRM recent, de obicei nu mai vechi de 3 luni, și acesta trebuie să fie repetat în mod regulat cel puțin o dată pe an. IRM-ul anual complet trebuie evaluat pentru orice semne de LMP la toți pacienții tratați cu natalizumab.

- Pacienții cu risc mai mare de LMP trebuie supuși unui screening IRM mai frecvent, de exemplu, la un interval de 3-6 luni.
Pacienți care prezintă toți cei 3 factori de risc pentru apariția LMP (status pozitiv al anticorpilor anti-JCV, tratamentul cu natalizumab de mai mult de 2 ani și tratamentul imunosupresor anterior) și pacienții cu indice ridicat de anticorpi anti-JCV care au fost tratați cu natalizumab timp de peste 2 ani, fără administrare anterioară de imunosupresoare.
- La primele semne ale oricăror simptome care indică LMP.

Figura 2: Rezumatul monitorizării recomandate a pacientului

Statusul anticorpilor anti-JCV			
Negativ	Pozitiv		
	Durata tratamentului ≤2 ani	Durata tratamentului >2 ani	
		Fără administrare anterioară de imunosupresoare	Cu administrare anterioară de imunosupresoare
		Index redus	Index crescut
- IRM cerebral anual - Testare anticorpi anti-JCV la 6 luni	- IRM cerebral anual	- IRM cerebral anual - Testare anticorpi anti-JCV la 6 luni cu index	- IRM cerebral anual - Protocol IRM cerebral simplificat (T2, FLAIR și DWI) la 3-6 luni

DWI= imagistică ponderată prin difuzie; FLAIR= recuperare prin inversiune atenuată cu fluid, JCV= John Cunningham Virus; IRM= imagistică prin rezonanță magnetică

Tabelul 1: Protocoale recomandate IRM

Intensitatea câmpului magnetic al scannerului > 1,5 T, grosimea secțiunii ≤ 5 mm, fără spațiu liber și cu acoperire cerebrală integrală. Imagini axiale preluate din linia corpului calos.

Protocol IRM complet ¹	Protocol IRM simplificat ²
- 2D FLAIR sau 3D FLAIR sagital și axial - Densitate de protoni ESR axial /T2 - DWI axial cu ADC-ES T1-ponderat axială pre- și post-contrast sau 3D T1-ponderat pre- și post-contrast - Injectare cu Gd 0,1 mmol/kg timp de 30 secunde - Întârziere de 5-10 minute după injectarea substanței de contrast	- 2D FLAIR sagital și axial sau 3D FLAIR sagital cu reformatare axială și coronală - Densitate protoni ESR axial/T2 - DWI axial cu ADC

¹ Examen RMN la inițiere și anual de rutină pentru toți pacienții.

² Monitorizare de siguranță la toți pacienții cu risc crescut.

2D = bi-dimensional; 3D = tri-dimensional; ADC = coeficient aparent de difuzie; DWI = imagistică cu difuzie ponderată; FLAIR = recuperare a magnetizării inversate cu atenuare de fluid; ESR = ecou de spin rapid echo; Gd = gadolinium; IRM = imagistică prin rezonanță magnetică ; ES = ecou de spin
Bibliografie: Wattjes et al 2021.

Dacă sunt detectate leziuni IRM care indică prezența LMP, protocolul IRM trebuie extins la cel complet pentru a include examen imagistic în ponderație T1 cu contrast îmbunătățit pentru a detecta caracteristicile inflamatorii și posibila coincidență a LMP și a sindromului inflamator de reconstituire imună la LMP (SIRI), în special în timpul investigațiilor ulterioare. De asemenea, se recomandă ca, la solicitarea unui IRM de control, medicii curanți să-și informeze colegii radiologi că iau în considerare LMP sau alte infecții oportuniste în diagnosticul diferențial.

1.6 Diagnosticarea LMP

Criteriile de diagnostic a LMP au fost publicate de Academia Americană de Neurologie ca declarație de consens și necesită semne clinice, radiografice și virusologice, sau prezența unor elemente histopatologice tipice precum și prezența JCV (Berger et al. 2013). Aceste criterii exclud necesitatea unei biopsii cerebrale, dar necesită semne clinice și IRM adecvate, plus detectarea ADN-ului JCV în lichidul cefalorahidian (LCR) determinat prin metoda reacției de polimerizare în lanț (PCR) pentru un diagnostic explicit al LMP; cu toate acestea, pe baza unui sistem alternativ de clasificare, medicii sunt avizați că, la pacienții cu SM tratați cu natalizumab, diagnosticul de LMP poate fi confirmat în absența simptomelor clinice (Dong-Si et al. 2014) .

Toate cazurile diagnosticate sau cu suspiciune de LMP trebuiesc raportate către DAPP: a se vedea menționările de mai sus.

Considerații necesare

- Toți pacienții tratați cu natalizumab trebuie monitorizați clinic, în mod regulat, pentru a permite detectarea precoce a modificărilor statusului neurologic. **Dacă apar simptome neurologice noi la pacienții tratați cu natalizumab, LMP trebuie avută în vedere întotdeauna ca diagnostic.**
- Pacienții, partenerii și persoanele care îngrijesc pacienții trebuie să fie informați cu privire la simptomele care pot indica cât mai devreme apariția LMP (a se vedea Cardul de avertizare a pacientului și Formularele de tratament) și trebuie să primească consiliere cu privire la necesitatea de a acorda atenție acestor simptome în timpul tratamentului cu natalizumab și timp de aproximativ 6 luni după ultima doză de natalizumab (LMP a fost raportată până la 6 luni după ultima doză de natalizumab administrată la pacienți care nu au prezentat rezultate sugestive pentru LMP la momentul întreruperii tratamentului).
- **Administrarea natalizumab trebuie întreruptă și nu trebuie reluată până când patologia non-SM nu a fost exclusă cu certitudine în toate cazurile în care se determină investigarea suplimentară a modificării statusului neurologic sau a modificării IRM cerebral. Administrarea dozei de natalizumab trebuie reluată numai atunci când diagnosticul de LMP este exclus cu certitudine (dacă este necesar, prin repetarea investigațiilor clinice, IRM și a investigațiilor de laborator dacă suspiciunea de LMP rămâne).**

- Decizia de a întrerupe administrarea natalizumab poate fi bazată pe examinarea clinică inițială, rezultatele IRM, evoluția simptomelor sau semnelor și/sau răspunsul la tratamentul cu corticosteroizi.
- **Natalizumab trebuie oprit definitiv dacă se confirmă LMP.**

Evaluarea clinică

Orice simptome neurologice noi sau recurente trebuie să necesite o evaluare imediată și atentă pentru a stabili patologia de bază. La un pacient cu activitate stabilă a SM sub administrarea natalizumab, astfel de modificări justifică o suspiciune clinică de LMP (sau altă infecție oportunistă). Este important de reținut că prezența simptomelor neurologice cu debut nou nu este necesară pentru diagnosticarea LMP (în contextul altor dovezi de confirmare) și au fost raportate cazuri de LMP asimptomatică. La pacienții asimptomatici cu risc ridicat, cât și la cei cu risc scăzut, orice leziune nouă suspectă la IRM trebuie evaluată cu atenție, în special atunci când a fost efectuat un protocol IRM simplificat (a se vedea secțiunea „Diferențiere IRM între LMP și recidivă a SM”). Tabelul 2 evidențiază caracteristicile clinice care pot ajuta la diferențierea leziunilor SM de LMP. Trebuie remarcat faptul că tabelul nu este atotcuprinzător și că există o suprapunere între simptomele acestor afecțiuni. **Medicii trebuie să fie conștienți de faptul că caracteristicile clinice ale LMP sau ale altor infecții oportuniste pot fi dificil de diferențiat de cele ale recidivei de SM, în special la începutul evoluției LMP.** Istoricul și modelul simptomelor și semnelor anterioare și actuale sunt important de remarcat și vor facilita tratarea pacienților.

Tabelul 2: Simptome clinice ale SM și LMP

Debut	Simptome	
	SM	LMP
	Acută	Subacută
Evoluția simptomelor	- În decurs de ore până la zile - Se stabilizează, în mod normal - Se rezolvă spontan, fără tratament	- În decurs de săptămâni - Progresivă
Caracteristici clinice prezentate	- Parestezie - Diplopie - Parapareză - Mielopatie - Nevrită optică	- Afazie - Ataxie (mai ales pentru NCG) - Modificări comportamentale sau cognitive și alterare a statusului neuropsihologic - Deficite vizuale retrochiasmatic - Slăbiciune evidentă - Hemipareză - Deficite senzoriale - Vertij - Convulsii

NCG = neuronopatie cu celule granulare; SM = scleroză multiplă; LMP = leucoencefalopatie multifocală progresivă.

Notă: LMP poate prezenta alte caracteristici clinice care nu sunt specificate în acest tabel. LMP poate fi detectată prin examen IRM înainte de debutul caracteristicilor clinice. Pot apărea unele suprapuneri ale caracteristicilor clinice ale SM și LMP. (Vermersch et al. 2011, Berger et al. 2013, Kappos et al 2011, Clifford et al. 2010)

Dacă LMP este luată în considerare într-un diagnostic diferențial, trebuie efectuate cât mai curând posibil investigații suplimentare, inclusiv o evaluare IRM (**Tabelul 3**), puncție lombară și evaluarea LCR. Administrarea de natalizumab trebuie întreruptă până când LMP (sau o altă infecție oportunistă) poate fi exclusă.

Simptomele JCV NCG sunt similare cu simptomele LMP (și anume sindromul cerebelos). În JCV NCG, examenul IRM seriat al creierului prezintă atrofie cerebeloasă severă progresivă pe parcursul mai multor luni, iar ADN-ul JCV este detectat în LCR (Aginthori et al. 2014). Tratamentul cu natalizumab trebuie întrerupt dacă se suspectează JCV NCG și/sau LMP și se întrerupe definitiv dacă se confirmă diagnosticul de JCV NCG și/sau LMP.

1.7. Diferențierea dintre LMP și recidiva SM identificată la examenul IRM

Se recomandă un protocol IRM complet (a se vedea **Tabelul 1**), de preferință cu și fără substanță de contrast, pentru urmărirea pacienților care primesc natalizumab, pentru a obține cele mai bune imagini posibile care să ajute la luarea deciziilor clinice (Yousry et al. 2012, Wattjes et al. 2021). Cea mai sensibilă secvență pentru detectarea LMP este *Fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR) (Wattjes et al. 2015). Secvențele imagistice cu difuzie pot fi, de asemenea, utile în diferențierea leziunilor noi de plăcile cronice de SM și modificările IRM de la o scanare anterioară (Wattjes et al. 2021). Parametrii secvențelor IRM pentru fiecare scanare trebuie selectați pentru reprezentarea favorabilă a anatomiei SNC și vizualizarea leziunilor SM. Utilizarea protocolului standard IRM ajută în mod constant la recunoașterea modificărilor timpurii ale SNC pe IRM (**Tabelul 3**).

Tabelul 3: Caracteristici IRM

Prezentăm mai jos caracteristicile ce vor fi luate în considerare la diagnosticarea diferențiată a SM și LMP.

Caracteristică	SM	LMP
Atrofie	Atrofie difuză cu boală progresivă	SIRI post-LMP – encefalomalacie și atrofie cerebrală difuză în zonele afectate
Accentuarea contrastului în leziunile acute	Accentuarea omogenă, sub formă nodulară, inelară sau în formă de inel deschis, asemănătoare formei și dimensiunii leziunii. Dispar în 1-2 luni	43% dintre leziuni evidențiază accentuare la momentul prezentării. Aspect sub formă de pete sau noduli. Accentuarea nu este conformă cu dimensiunea sau forma leziunii.

		Accentuare sporită în caz de SRI.
DWI	Leziuni acute – hiperintense Leziuni cronice - izointense	Leziuni acute hiperintense. Distinge noi leziuni LMP în zonele dematerie albă afectate cronic. Nicio restricție privind ADC.
Imagini FLAIR	Hiperintense, cu contururi bine delimitate	Hiperintense. Cea mai sensibilă secvență pentru detectarea LMP.
Localizarea leziunii	Focal, periventricular sau în profunzimea substanței albe Leziunile apar în toate zonele creierului, ale nervilor optici și măduvei spinării	Asimetrice, focale sau multifocale. Subcortical sau în materia albă difuză, materia cenușie corticală și profundă, trunchi cerebral, pedunculi cerebeloși medii. LMP nu se observă la nivelul măduvei spinării sau a nervilor optici.
Forma și marginile leziunii	Ovoid sau formă de flacără, margini ascuțite, adesea edem perilezional	Formă neregulată, proiecții digitiforme înspre cortex. Graniță definită III spre materia albă, limită ascuțită spre materia cenușie.
Efect de masă	Da (Leziunile acute întinse pot avea efect de masă)	Nu
Mod de extindere	Extinderea inițială pe durata a zile sau săptămâni și scăderea în dimensiune în câteva luni.	Creștere progresivă în dimensiune
Imagini T1	Leziuni acute: hipointense sau izointense. Creșterea intensității semnalului în timp	La debut, izointense până la hipointense, cu scăderea intensității semnalului în timp.
Imagini T2	Hiperintensitate omogenă cu edem înconjurător.	Hiperintensitate difuză adesea cu incluziuni microchistice punctate. Noduli perilesionali în vecinătatea leziunii primare (aspect de “galaxie Calea Lactee”).

--	--	--

ADC = coeficient de difuzie aparentă; DWI = imagistică ponderată prin difuzie; FLAIR = recuperare prin inversiune atenuată de lichid; SIRI = sindrom inflamator de reconstituire imună; IRM = imagistică prin rezonanță magnetică; SM = scleroză multiplă; LMP = leucoencefalopatie multifocală progresivă.

Bibliografie: Vermersch et al. 2011, Kappos 2011, Wattjes and Barkhof 2014, Wattjes et al. 2021, Yousry et al. 2012.

Un sprijin suplimentar în ceea ce privește interpretarea IRM în scopul diagnosticării LMP este disponibil și ar putea fi furnizat de către companie.

Investigații de laborator

Detectarea ADN-ului JCV în LCR utilizând PCR confirmă diagnosticul de LMP la pacienții cu modificări IRM relevante și asociate. Cu toate acestea, un rezultat negativ al PCR JCV nu trebuie să excludă un posibil diagnostic de LMP, mai ales că leziunile de volum mic pot corespunde unui nivel scăzut de copii virale (Wijburg et al. 2018). Dacă nu se detectează ADN-ul JCV în LCR și dacă suspiciunea clinică sau IRM privind LMP persistă, în ciuda faptului că un rezultat de laborator local sau de referință este negativ (de exemplu, este nedetectabil) pentru ADN-ul JCV prin PCR, se recomandă o repetare a puncției lombare. Biopsia cerebrală pentru detectarea JCV trebuie luată în considerare dacă ADN-ul JCV nu este detectat în LCR la testări repetate. Sensibilitatea testului poate fi critică pentru determinarea diagnosticului (Berger et al. 2013).

1.8 Abordarea terapeutică a LMP

Reconstituirea imună

Recunoașterea timpurie a LMP este importantă pentru un rezultat clinic optim (Clifford 2015, Kappos et al. 2019). Tratamentul LMP necesită reconstituirea sistemului imunitar, adică eliminarea natalizumabului (Tan et al. 2010). Utilizarea plasmaferezei/schimbului plasmatic PLEX și/sau imunoabsorbției (IA) au fost menționate pentru îndepărtarea rapidă a natalizumab din organism, cu intenția recuperării accelerate a efectului imunosupresor asupra SNC. Cu toate acestea, o analiză retrospectivă a pacienților tratați cu natalizumab a arătat că nu s-au observat diferențe în ceea ce privește supraviețuirea la 2 ani după diagnosticul de LMP între pacienții la care s-a administrat PLEX și la cei la care nu s-a administrat (Kappos et al. 2019). Medicii trebuie să utilizeze raționamentul medical atunci când iau în considerare utilizarea PLEX pentru tratarea LMP. Și, dacă se utilizează PLEX, pacienții trebuie monitorizați îndeaproape pentru apariția SIRI (a se vedea secțiunea „Tratamentul sindromului inflamator de reconstituire imună (SIRI)”), o afecțiune care apare mai rapid la aproape toți pacienții tratați cu PLEX comparativ cu pacienții care nu au fost tratați (Carruthers and Berger 2014, Clifford et al. 2010).

Utilizarea antiviralelor și a altor medicamente

Până în prezent, niciun studiu clinic nu a demonstrat un efect benefic al agenților antivirali în ceea ce privește gestionarea LMP. Rezultatele impactului asupra LMP din datele din practica medicală curentă în care au fost utilizate medicamente antivirale și alte terapii, cum sunt factorii de creștere ai G-CSF (și anume, filgrastim) sau inhibitori ai punctelor de control anti-PD1 (și anume, pembrolizumab), sunt mixte și inadecvate pentru a recomanda orice abordare terapeutică (Kappos et al. 2019, Williamson și Berger 2017, Cortese și colab. 2019).

Sindromul inflamator de reconstituire imună (SIRI)

SIRI apare la aproape toți pacienții cu LMP asociată cu natalizumab după întreruperea sau eliminarea medicamentului (Berger 2011). Se consideră că SIRI rezultă din revenirea funcției imune la pacienții care au dezvoltat LMP, ceea ce poate duce la complicații neurologice grave și poate fi fatal. Este necesară monitorizarea dezvoltării SIRI și tratamentul adecvat al inflamației asociate în timpul recuperării după LMP.

SIRI este, în general, suspectat atunci când pacienții cu LMP prezintă semne de agravare clinică în cea mai mare parte, dar nu neapărat, însoțită de creșterea leziunilor LMP evidențiate cu gadolinium, cu sau fără efect de masă asupra examenului IRM cerebral. Agravarea din punct de vedere clinic este rezultatul unei reacții inflamatorii locale, inclusiv edem, și se manifestă ca o agravare a simptomelor neurologice, inclusiv hemipareză, ataxie, anomalii de vorbire, tulburări de vedere, modificări cognitive/comportamentale etc. și convulsii (în funcție de localizarea SIRI). Pot apărea consecințe grave, inclusiv comă și deces. De asemenea, este posibil ca, din cauza alterării barierei hemato-encefalice și eliberării JCV din celulele lizate în timpul SIRI, încărcătura virală JCV în LCR să poată fi crescut, deși ar putea fi de așteptat ca aceasta să scadă în contextul SIRI.

Reacția imună activă este necesar a fi tratată în scopul prevenirii potențialelor leziuni cauzate de SIRI (Elston and Thaker 2009), pentru că poate pune viața în pericol și, prin urmare, poate necesita tratament într-o unitate de terapie intensivă. Prin urmare, în urma PLEX sau IA, monitorizarea clinică periodică a pacienților, inclusiv monitorizarea IRM, poate fi utilă pentru detectarea precoce a SIRI. Diagnosticul și gestionarea SIRI este o problemă controversată și nu există un consens cu privire la tratamentul acestuia. Cu toate acestea, s-a sugerat că corticosteroizii pot fi utili pentru tratamentul SIRI, în special la pacienții cu SIRI severă până la amenințătoare de viață (Clifford 2015, Tan et al. 2010).

În literatura de specialitate au fost recomandate următoarele scheme de tratament cu steroizi pentru tratamentul SIRI:

- prednison oral 1,5 mg/kg și zi, timp de 2 săptămâni, cu o scădere progresivă a dozelor în decurs de 2 luni.
- metilprednisolon i.v. (1 g/ zi timp de 3 sau 5 zile), apoi terapie orală cu scăderea dozei în decurs de 2 luni (Williamson and Berger 2017).

Dacă apare o deteriorare suplimentară în timpul scăderii dozei steroizilor și se consideră că acest lucru se datorează reacțiilor inflamatorii continue sau noi, poate fi necesară o schemă suplimentară de steroizi cu doză mai mare.

Tratamentul profilactic cu steroizi nu este, în prezent, recomandat (Antoniol 2012, Scarpazza 2017).

1.9 Prognosticul LMP

Următorii factori au fost asociați cu o supraviețuire prelungită a pacienților cu LMP după tratamentul cu natalizumab: vârsta mai mică la diagnosticarea LMP, dizabilitate funcțională redusă înainte de diagnosticarea LMP, o încărcătură JCV mai mică la diagnosticarea LMP și afectarea cerebrală mai restrânsă pe IRM la diagnosticare (Dong-Si et al. 2015). În plus, s-a raportat că pacienții asimptomatici diagnosticați cu LMP au o rată de supraviețuire mai bună și o dizabilitate funcțională mai redusă decât pacienții simptomatici (Dong-Si et al. 2014, Prosperini și colab. 2016). Pentru informații despre rezultatele asociate utilizării PLEX, consultați secțiunea „Abordarea terapeutică a LMP”.

Conform ghidurilor publicate, există 3 factori care sunt necesari pentru confirmarea LMP: prezența simptomelor clinice, imagini IRM care indică LMP și prezența ADN-ului JCV determinat prin PCR în LCR sau probe de țesut cerebral (Berger et al.2013). Cu toate acestea, pot exista cazuri în care lipsește caracteristica clinică critică și LMP este asimptomatică (Berger et al.2013, Dong-Si et al. 2014). Pacienții asimptomatici pot avea un prognostic mai bun comparativ cu pacienții simptomatici la momentul diagnosticului (Dong-Si et al.2014).

1.10 Diagnosticarea LMP după întreruperea tratamentului cu natalizumab

Au fost raportate cazuri de LMP după întreruperea tratamentului cu natalizumab (Gheuens et al. 2012, Wattjes et al. 2014). Medicii și pacienții trebuie să rămână atenți la orice semne sau simptome noi care pot sugera LMP timp de aproximativ 6 luni după întreruperea administrării natalizumab, având în vedere trecerea la alte terapii modificatoare a bolii SM care sunt asociate cu un risc de LMP.

II. Recomandări educaționale

Beneficiile și riscurile tratamentului cu natalizumab trebuie reanalizate individual de către medicul specialist și de către pacient, dat fiind acest risc crescut de apariție a LMP odată cu creșterea duratei tratamentului. Pacientul trebuie informat din nou cu privire la riscurile LMP asociate după 24 de luni de tratament cu natalizumab, și trebuie instruit împreună cu partenerul și persoanele care îngrijesc pacientul, cu privire la semnele și simptomele precoce ale LMP.

Pacienții care întrerup tratamentul cu natalizumab trebuie, de asemenea, informați că au apărut cazuri de LMP până la 6 luni după ultima doză de natalizumab, prin urmare, același protocol de monitorizare trebuie continuat timp de aproximativ 6 luni după întreruperea tratamentului cu natalizumab.

Pacienții trebuie, de asemenea, informați cu privire la riscul crescut de infecții oportuniste.

Sunt furnizate în Anexa 2: Formularul de inițiere a tratamentului, Formularul de continuare a tratamentului și Formularul de întrerupere a tratamentului.

Clarificarea beneficiilor și riscurilor pentru pacienți

Prospectul explică, pentru o mai bună înțelegere, atât beneficiile, cât și riscurile într-un limbaj facil pentru pacienți. Este inclus în fiecare pachet TYRUKO și este disponibil și pe [acest link](#).

Medicii curanți trebuie să consilieze pacienții cu privire la importanța administrării a tratamentului, în conformitate cu prospectul, în special în primele luni de tratament.

Femeile gravide trebuie sfătuite cu privire la utilizarea natalizumab în timpul sarcinii, luându-se în considerare starea clinică a pacientei. Această discuție privind beneficiile și riscurile ar trebui să acopere, de asemenea, posibila revenire a bolii după întreruperea tratamentului cu natalizumab. Nou-născutul trebuie monitorizat în vederea depistării posibilelor anomalii hematologice la pacientele expuse la natalizumab în al treilea trimestru de sarcină.

Mai mult, formularele agreate local pentru Formularul de inițiere a tratamentului, Formularul de continuare a tratamentului la 24 de luni de tratament și un Formular de întrerupere a tratamentului care descriu în mod specific riscul de apariție a LMP în cazul tratamentului cu natalizumab și importanța monitorizării pentru LMP sunt prezentate în anexa 2 prezentată în acest document. Aceste formulare trebuie semnate, furnizate și discutate cu pacienții înainte de inițierea tratamentului, după consilierea pacientului, la 24 de luni de tratament și după întreruperea tratamentului, pentru a se asigura că pacienții

sunt pe deplin informați cu privire la riscul de apariție a LMP. Medicul trebuie să păstreze o copie după aceste formulare, iar pacientului trebuie să i se furnizeze un exemplar.

Cardul de avertizare al pacientului

Cardul de avertizare al pacientului trebuie să fie eliberat pacienților pentru a fi completat, și pacienții trebuie să fie instruiți să poarte cardul cu ei. Partenerii și persoanele care îngrijesc pacienții ar trebui, de asemenea, să fie informați cu privire la informațiile furnizate în Cardul de avertizare al pacientului. Cardul pacientului are, de asemenea, o recomandare pentru pacienți de a-l păstra pentru o perioadă de 6 luni după ultima doză de tratament cu natalizumab, deoarece semnele și simptomele care sugerează infecții oportuniste, inclusiv LMP (de exemplu, modificări ale dispoziției, comportamentului, memoriei, slăbiciune motorie, afectarea vorbirii sau dificultăți de comunicare) pot apărea până la 6 luni după întreruperea tratamentului. Pacienții, partenerii și persoanele care îngrijesc pacienții trebuie să raporteze orice modificări suspecte ale statusului neurologic în această perioadă.

Cardul conține un spațiu dedicat completării datelor de contact, astfel încât aceste motive de îngrijorare (simptome ale LMP, descrise mai sus) pot fi raportate medicului. Medicul curant trebuie să completeze această secțiune cu datele de contact personale la emiterea cardului pentru un pacient.

Cardurile de avertizare pentru pacient a se vedea Anexa 1 prezentată în acest document) sunt incluse ca parte a Pachetului de informații pentru medic. Carduri suplimentare pot fi furnizate de către reprezentanții DAPP la cerere. **Formularele de tratament.** Formularele de tratament (a se vedea Anexa 2 prezentată în acest document) sunt incluse ca parte a Pachetului de informații pentru medic. Formulare suplimentare pot fi furnizate de către reprezentanții DAPP la cerere.

RCP-ul și PL-ul sunt disponibile [pe acest link](#).

1.11. Referințe

- Agnihotri SP, Dang X, Carter JL, et al. JCV GCN in a natalizumab-treated MS patient is associated with mutations of the VP1 capsid gene. *Neurology*. 2014;83(8):727-32. [\[Link\]](#)
- Antoniol C, Jilek S, Schlupe M, et al. Impairment of JCV-specific T-cell response by corticotherapy: effect on PML-IRIS management? *Neurology*. 2012;79(23):2258-64. Epub 2012/11/21. [\[Link\]](#)
- Berger JR. The clinical features of PML. *Cleve Clin J Med*. 2011 Nov;78 Suppl 2:S8-12. doi: 10.3949/ccjm.78.s2.03. [\[Link\]](#)
- 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. [\[Link\]](#)
- Bozic C, Subramanyam M, Richman S, et al. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. *Eur J Neurol*. 2014;21(2):299-304. Epub 2013/11/30. [\[Link\]](#)
- Calabrese LH, Molloy E, Berger J. Sorting out the risks in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Feb;11(2):119-23. doi: 10.1038/nrrheum.2014.167. Epub 2014 Oct 14. PMID: 25314016. [\[Link\]](#)
- Carruthers RL, Berger J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(4):419-30. Epub 2014/02/08. [\[Link\]](#)
- Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):438 [\[Link\]](#)
- Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, Ha SK, Smith B, Monaco M, Ryschkewitsch C, Major EO, Ohayon J, Schindler MK, Beck E, Reoma LB, Jacobson S, Reich DS, Nath A. Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2019 Apr 25;380(17):1597-1605 [\[Link\]](#)
- Correia I, Jesus-Ribeiro J, Batista S, Martins AI, Nunes C, Macário MC, Cunha L, Sousa L. Anti-JCV antibody serostatus and longitudinal evaluation in a Portuguese Multiple Sclerosis population. *J Clin Neurosci*. 2017 Nov;45:257-260. [\[Link\]](#)
- Dong-Si T, Gheuens S, Gangadharan A, et al. Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol*. 2015;21(6):637-44. Epub 2015/03/14 [\[Link\]](#)
- 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 [\[Link\]](#)
- Dwyer CM, Jokubaitis VG, Stankovich J, Baker J, Haartsen J, Butzkueven H, Cartwright A, Shuey N, Fragoso YD, Rath L, Skibina O, Fryer K, Butler E, Coleman J, MacIntyre J, Macdonell R, van der Walt A. High rates of JCV seroconversion in a large international cohort of natalizumab-treated patients. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021 Apr 16;14:1756286421998915. [\[Link\]](#)
- Elston JW, Thaker H. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J STD AIDS*. 2009;20(4):221-4 [\[Link\]](#)

- Foley JF, Defer G, Ryerson LZ, Cohen JA, Arnold DL, Butzkueven H, Cutter G, Giovannoni G, Killestein J, Wiendl H, Smirnakis K, Xiao S, Kong G, Kuhelj R, Campbell N; NOVA study investigators. Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA): a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial. *Lancet Neurol.* 2022 Jul;21(7):608-619 [[Link](#)]
- Frohman EM, Monaco MC, Remington G, Ryschkewitsch C, Jensen PN, Johnson K, Perkins M, Liebner J, Greenberg B, Monson N, Frohman TC, Douek D, Major EO. JC virus in CD34+ and CD19+ cells in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab. *JAMA Neurol.* 2014 May;71(5):596-602 [[Link](#)]
- Gheuens S, Smith DR, Wang X, Alsop DC, Lenkinski RE, Koralnik IJ. Simultaneous PML-IRIS after discontinuation of natalizumab in a patient with MS. *Neurology.* 2012 May 1;78(18):1390-3. doi: 10.1212/WNL.0b013e318253d61e. Epub 2012 Apr 18. PMID: 22517104; PMCID: PMC334578 [[Link](#)]
- Hellwig K, Gold R. Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab. *J Neurol.* 2011 Nov;258(11):1920-8. doi: 10.1007/s00415-011-6116-8. Epub 2011 Jun 7 [[Link](#)]
- 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 [[Link](#)]
- 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. [[Link](#)]
- Paz SPC, Branco L, Pereira MAC, Spessotto C, Fragoso YD. Systematic review of the published data on the worldwide prevalence of John Cunningham virus in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Epidemiol Health.* 2018 Jan 5;40:e2018001. doi: 10.4178/epih.e2018001. [[Link](#)]
- 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. [[Link](#)]
- Ryerson LZ, Foley J, Chang I, Kister I, Cutter G, Metzger RR, Goldberg JD, Li X, Riddle E, Smirnakis K, Kasliwal R, Ren Z, Hotermans C, Ho PR, Campbell N. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology.* 2019 Oct 8;93(15):e1452-e1462. [[Link](#)]
- Scarpazza C, Prosperini L, De Rossi N, et al. To do or not to do? plasma exchange and timing of steroid administration in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2017;82(5):697-705. Epub 2017/10/31. [[Link](#)]
- Scarpazza C, Signori A, Cosottini M, Sormani MP, Gerevini S, Capra R. Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate. *Mult Scler.* 2020 Sep;26(10):1227-1236 [[Link](#)]
- Schippling S, Kempf C, Büchele F, et al. JC virus granule cell neuronopathy and GCN-IRIS under natalizumab treatment. *Ann Neurol.* 2013;74(4):622-6. Epub 2013/09/ [[Link](#)]
- Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol.* 2010 Apr;9(4):425-37 [[Link](#)]

- TYRUKO Prospect: informații pentru pacient, disponibil la https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240927164024/anx_164024_ro.pdf
- TYRUKO Rezumatul Caracteristicilor Produsului, disponibil la https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240927164024/anx_164024_ro.pdf
- Vermersch P, Kappos L, Gold R, Foley JF, Olsson T, Cadavid D, Bozic C, Richman S. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. 2011 May 17;76(20):1697-704. [[Link](#)]
- Vivekanandan G, Abubacker AP, Myneni R, Chawla HV, Iqbal A, Grewal A, Ndakotsu A, Khan S. Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis Patient Treated With Natalizumab: A Systematic Review. *Cureus*. 2021 Apr 30;13(4):e14764. doi: 10.7759/cureus.14764. [[Link](#)]
- Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(3): 260-70. [[Link](#)]
- 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. [[Link](#)]
- Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, Fazekas F, Filippi M, Frederiksen J, Gasperini C, Hachon Y, Kappos L, Li DKB, Mankad K, Montalban X, Newsome SD, Oh J, Palace J, Rocca MA, Sastre-Garriga J, Tintoré M, Traboulsee A, Vrenken H, Yousry T, Barkhof F, Rovira À; Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis study group; Consortium of Multiple Sclerosis Centres; North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI guidelines working group. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021 Aug;20(8):653-670. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00095-8. Epub 2021 Jun 14. [[Link](#)]
- Wijburg MT, Kleerekooper I, Lissenberg-Witte BI, et al. Association of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Lesion Volume With JC Virus Polymerase Chain Reaction Results in Cerebrospinal Fluid of Natalizumab- Treated Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2018;75(7):827-833. [[Link](#)]
- Williamson EML, Berger JR. Diagnosis and Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Multiple Sclerosis Therapies. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):961-973 [[Link](#)]
- Wollebo HS, White MK, Gordon J, et al. Persistence and pathogenesis of the neurotropic polyomavirus JC. *Ann Neurol*. 2015;77(4):560-70. Epub 2015/03/ [[Link](#)]
- Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2012;72(5):779-87. [[Link](#)]

2. Anexa 1: Cardul de avertizare al pacientului

3. Anexa 2: Formular de inițiere a tratamentului, Formular de continuare a tratamentului și Formular de întrerupere a tratamentului