

**Tysabri (natalizumab)**  
**Ghid pentru profesioniștii din domeniul sănătății**

**Informații cu privire la siguranță pentru reducerea la minimum a riscului de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) la pacienții cu scleroză multiplă tratați cu TYSABRI (natalizumab)**

## Cuprins

|           |                                                                                                              |    |
|-----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.        | Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP): epidemiologie, etiologie și patologie                       | 3  |
| 2.        | Factori de risc pentru LMP.....                                                                              | 4  |
| 3.        | Monitorizarea recomandată a pacienților .....                                                                | 6  |
| 3.1.      | Testarea pentru anticorpi anti-JCV .....                                                                     | 6  |
| 3.2.      | Monitorizarea recomandată prin imagistică de rezonanță magnetică (IRM) pentru detectarea precoce a LMP ..... | 6  |
| 4.        | Diagnosticarea LMP.....                                                                                      | 9  |
| 4.1.      | Considerații importante.....                                                                                 | 9  |
| 4.2.      | Evaluarea clinică .....                                                                                      | 9  |
| 4.3.      | Evaluarea prin IRM.....                                                                                      | 10 |
| 4.4.      | Investigații de laborator .....                                                                              | 11 |
| 5.        | Abordarea terapeutică a LMP .....                                                                            | 12 |
| 5.1.      | Întreruperea tratamentului cu TYSABRI .....                                                                  | 12 |
| 5.2.      | Reconstituirea imună .....                                                                                   | 12 |
| 5.3.      | Antivirale și alți adjuvanți .....                                                                           | 12 |
| 5.4.      | Sindromul inflamator de reconstituire imună (SIRI).....                                                      | 12 |
| 5.5.      | Prognosticul LMP .....                                                                                       | 13 |
| 6.        | Informații suplimentare .....                                                                                | 14 |
| 7.        | REFERINȚE: .....                                                                                             | 16 |
| Figura 1: | Algoritmul de estimare a riscului de LMP .....                                                               | 5  |
| Figura 2: | Monitorizarea recomandată a pacienților .....                                                                | 8  |

# **1. LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCALĂ PROGRESIVĂ (LMP): EPIDEMIOLOGIE, ETIOLOGIE ȘI PATOLOGIE**

Acest document a fost elaborat pentru profesioniștii din domeniul sănătății care inițiază și monitorizează tratamentul pacienților cu TYSABRI (natalizumab). Acest material educațional face parte din programul educațional, în conformitate cu condițiile autorizațiilor de punere pe piață pentru TYSABRI (natalizumab), pentru a asigura utilizarea sa sigură și eficace. Acesta conține informații care trebuie utilizate împreună cu informațiile de prescriere aprobate și oferă măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor.

Programul educațional include și un pachet cu informații pentru pacient (Cardul pacientului, formularele de inițiere, continuare și întrerupere a tratamentului cu TYSABRI (natalizumab) și, pentru pacienții care își administrează singuri sau pentru îngrijitorii care le administrează Tysabri s.c., Lista cu aspecte de verificat înainte de administrare).

Obiectivul acestui document este de a oferi îndrumări profesioniștilor din domeniul sănătății pentru abordarea terapeutică a pacienților cărora li se administrează TYSABRI (natalizumab) fie pe cale intravenoasă (i.v.), fie pe cale subcutanată (s.c.). Acesta oferă informații relevante privind riscul de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP) asociat cu utilizarea TYSABRI (natalizumab) și oferă recomandări privind reducerea riscului și monitorizarea LMP. De asemenea, poate fi partajat de către medicul curant cu alți profesioniști din domeniul sănătății implicați colateral în îngrijirea și abordarea terapeutică a acestor pacienți (de exemplu, radiologi).

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) este o boală infecțioasă subacută, evolutivă, mai puțin frecventă, dar gravă, a sistemului nervos central (SNC), cauzată de reactivarea virusului John Cunningham (JCV), de obicei în contextul imunosupresiei.

LMP afectează materia albă subcorticală și este cauzată de reactivarea JCV, un poliomavirus uman (Wollebo și colab. 2015). Se crede că infecția inițială cu JCV are loc în timpul copilăriei. Un studiu de seroprevalență care a utilizat testul seric de determinare a anticorpilor anti-JCV (STRATIFY JCV™) la peste 6000 de pacienți cu scleroză multiplă a demonstrat că prevalența anticorpilor anti-JCV este de aproximativ 55%. (Bozic și colab. 2014). Detectarea anticorpilor anti-JCV și indicele anticorpilor JCV sunt instrumente pentru stratificarea pacienților cu scleroză multiplă în categorii de risc mai crescut sau mai scăzut de a dezvolta LMP, dar nu reprezintă mijloace de diagnostic pentru LMP.

Replicarea JCV în creier provoacă o infecție litică a oligodendrocitelor, având ca rezultat distrugerea pe scară amplă a mielinei. La examinarea imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) se observă formarea de leziuni microscopice în materia albă subcorticală, care se măresc și pot fuziona într-un model caracteristic.

## 2. FACTORI DE RISC PENTRU LMP

Toate datele disponibile pentru caracterizarea riscului de LMP la pacienții tratați cu TYSABRI (natalizumab) provin în urma administrării intravenoase. Având în vedere profilurile farmacodinamice (FD) similare, se presupune că riscul de LMP și factorii de risc pentru LMP sunt aceiași pentru diferitele căi de administrare și contexte de administrare. Următorii factori de risc au fost asociați cu dezvoltarea LMP în timpul tratamentului cu TYSABRI (natalizumab):

- **Prezența anticorpilor anti-JCV în sânge sau ser.** Infecția cu JCV are ca rezultat producerea de anticorpi anti-JCV care sunt detectabili în sânge sau ser. Pacienții care prezintă anticorpi anti-JCV au un risc crescut de a dezvolta LMP comparativ cu pacienții care nu prezintă anticorpi anti-JCV. Cu toate acestea, LMP apare doar la o mică parte dintre pacienți care prezintă anticorpi anti-JCV, deoarece infecția cu JCV este doar una dintre mai multe etape necesare pentru dezvoltarea LMP. Testarea pentru detectarea anticorpilor anti-JCV (STRATIFY JCV™ DXSELECT™) este cea mai utilă în stratificarea riscului de LMP atunci când este utilizată în combinație cu ceilalți factori de risc identificați, descriși mai jos.
- **Durata tratamentului.** Riscul de LMP crește odată cu durata tratamentului cu TYSABRI (natalizumab), în special după 2 ani.
- **Terapia anterioară cu imunosupresoare (IS).** Pacienții care au antecedente de tratament cu IS înainte de începerea tratamentului cu TYSABRI (natalizumab) prezintă, de asemenea, un risc crescut de a dezvolta LMP.

Pacienții care prezintă toți cei 3 factori de risc pentru LMP (adică prezintă anticorpi anti-JCV, li s-a administrat terapie cu TYSABRI (natalizumab) timp de mai mult de 2 ani și li s-a administrat anterior terapie cu IS) prezintă un risc mai mare de LMP. La pacienții cărora li se administrează tratament cu TYSABRI (natalizumab) mai mult de 2 ani și care nu au utilizat anterior terapii cu IS, nivelul răspunsului anticorpilor anti-JCV utilizând STRATIFY JCV™ DXSELECT™ (indice) este asociat cu nivelul riscului de LMP: riscul de LMP este scăzut la un indice mai mic sau egal cu 0,9 și crește substanțial la un indice peste 1,5 (Ho și colab. 2017).

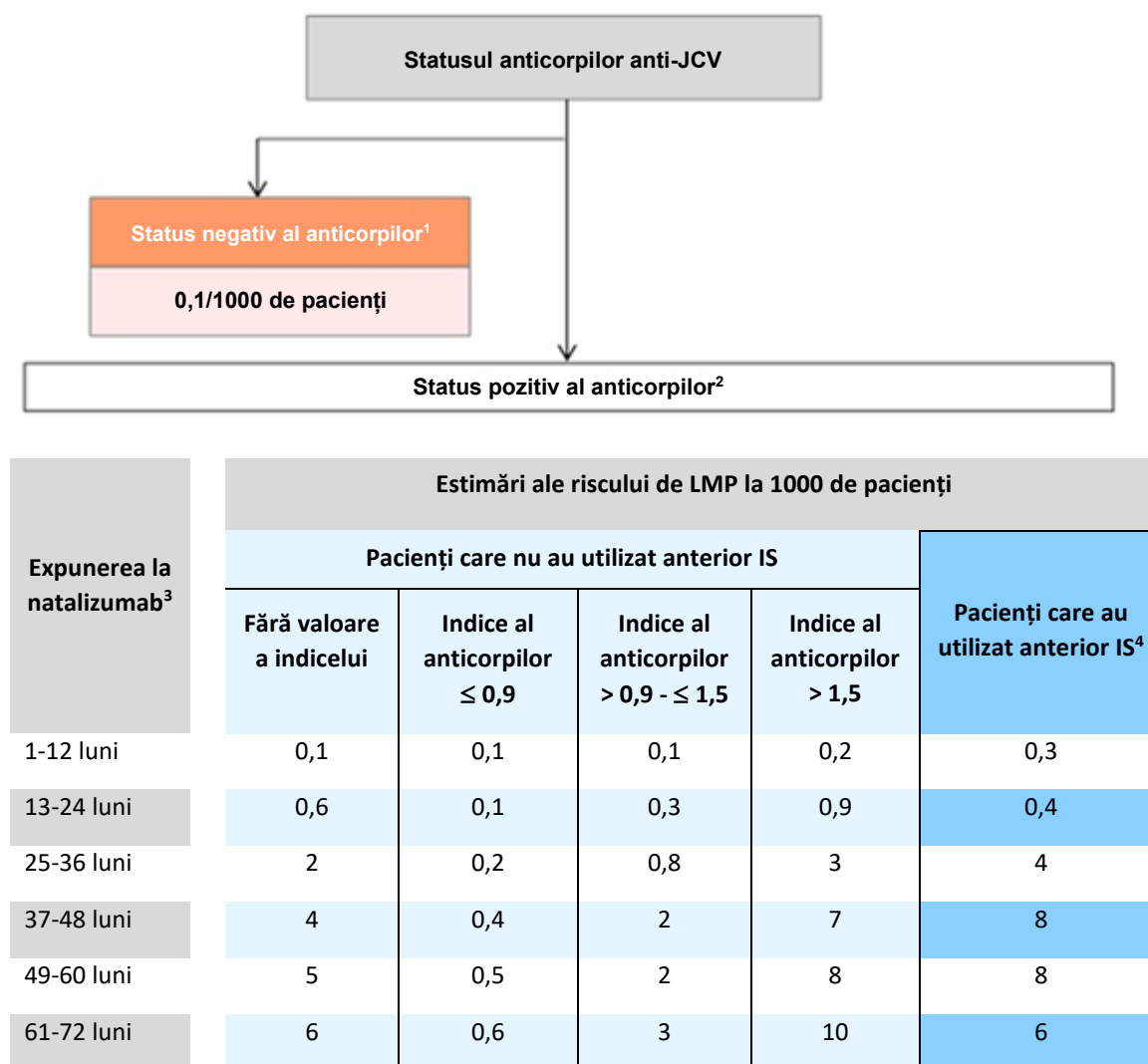
La pacienții care prezintă anticorpi anti-JCV, se sugerează că intervalul extins de administrare a TYSABRI (natalizumab) (interval mediu de administrare de aproximativ 6 săptămâni prin administrare intravenoasă) este asociat cu un risc mai mic de LMP comparativ cu intervalul de administrare aprobat la fiecare 4 săptămâni (interval standard de administrare, ISA). Cu toate acestea, eficacitatea administrării dozei la intervale extinse nu a fost stabilită. Nu sunt disponibile date clinice privind siguranța sau eficacitatea administrării s.c. a TYSABRI (natalizumab) la interval de 6 săptămâni.

**Indiferent de prezența sau absența factorilor de risc pentru LMP, trebuie menținută o vigilență clinică sporită pentru depistarea LMP la toți pacienții tratați cu TYSABRI (natalizumab) și timp de 6 luni după întreruperea tratamentului.**

LMP a fost raportată după întreruperea tratamentului cu TYSABRI (natalizumab). Pacienții și medicii trebuie să rămână vigilenți cu privire la orice semne sau simptome noi care pot sugera LMP timp de aproximativ 6 luni după întreruperea tratamentului, ținând cont de conversia la alte tratamente modificatoare de boală pentru scleroza multiplă, care sunt asociate cu un risc de LMP.

Algoritmul de estimare a riscului de LMP (Figura 1) sintetizează riscul de LMP în funcție de statusul anticorpilor anti-JCV, utilizarea anterioară de IS și durata terapiei cu TYSABRI (natalizumab) (în funcție de anul de tratament) și stratifică acest risc în funcție de valoarea indicelui, atunci când este cazul. Acest algoritm a fost creat pe baza datelor obținute de la pacienții tratați cu TYSABRI (natalizumab) testați folosind testul STRATIFY JCV DXSELECT™ special conceput (Ho și colab. 2017).

Figura 1: Algoritmul de estimare a riscului de LMP



Abrevieri: IS = imunosupresor; JCV = virus John Cunningham; LMP = leucoencefalopatie multifocală progresivă.

<sup>1</sup>Estimarea riscului se bazează pe date de la aproximativ 125000 de pacienți expuși la TYSABRI.

<sup>2</sup>Estimările riscului au fost obținute utilizând metoda tabelului de mortalitate, pe baza cohorței cumulate de 21696 de pacienți care au participat la studiile clinice STRATIFY-2, TOP, TYGRIS și STRATA. Estimările riscului prin metoda tabelului de mortalitate sunt anticipative, la intervale anuale: de exemplu, estimarea riscului corespunzătoare perioadei de expunere la TYSABRI (natalizumab) de 25-36 luni este riscul de LMP estimat pentru anul următor la pacienții tratați cu TYSABRI (natalizumab) timp de 24 de luni. Stratificarea suplimentară a riscului de LMP în funcție de intervalul indicelui anticorpilor anti-JCV pentru pacienții care nu au utilizat anterior IS a fost derivată din asocierea riscului anual general cu distribuția indicelui de anticorpi.

<sup>3</sup>Expunerea este prezentată doar până la 72 de luni, deoarece există puține date privind tratamentul după 6 ani.

<sup>4</sup>Estimările riscului se bazează pe datele din studiile clinice cu TYSABRI (natalizumab), în care utilizarea anterioară a IS a inclus mitoxantronă, metotrexat, azatioprină, ciclofosfamidă și micofenolat de mofetil.

### 3. MONITORIZAREA RECOMANDATĂ A PACIENȚILOR

#### 3.1. Testarea pentru anticorpi anti-JCV

Testarea anticorpilor anti-JCV din ser oferă informații suplimentare pentru stratificarea riscului de LMP în cazul terapiei cu TYSABRI (natalizumab). Se recomandă testarea anticorpilor anti-JCV din ser înainte de inițierea tratamentului cu TYSABRI (natalizumab). Din cauza posibilității de seroconversie, se recomandă retestarea anticorpilor anti-JCV la fiecare 6 luni la pacienții cu rezultat negativ pentru anticorpii anti-JCV și la pacienții cu un indice scăzut al anticorpilor anti-JCV fără antecedente de utilizare anterioară de IS, odată ce împlinesc 2 ani de tratament (Figura 2).

**Pacienții care au un rezultat pozitiv pentru anticorpi anti-JCV în orice moment trebuie considerați ca prezentând un risc crescut de a dezvolta LMP, indiferent de rezultatele testelor anterioare sau ulterioare pentru anticorpi.**

**Testarea anticorpilor anti-JCV nu trebuie utilizată pentru diagnosticarea LMP.** Pacienții nu trebuie testați pentru anticorpi anti-JCV în decurs de 2 săptămâni de la PLEX (din cauza eliminării anticorpilor din ser) sau în decurs de 6 luni de la tratamentul cu IVIg (din cauza anticorpilor exogeni), deoarece aceste proceduri pot influența interpretarea semnificativă a testării.

#### 3.2. Monitorizarea recomandată prin imagistică de rezonanță magnetică (IRM) pentru detectarea precoce a LMP

La pacienții care dezvoltă simptome sau semne neurologice noi în timpul terapiei cu TYSABRI (natalizumab), IRM poate ajuta la diferențierea leziunilor LMP de plăcile de scleroză multiplă. La pacienții asimptomatici cu risc crescut, monitorizarea frecventă prin IRM poate duce la un diagnostic mai precoce al LMP și la rezultate clinice mai bune (Prosperini și colab. 2016; Scarpazza și colab. 2020; Wattjes și colab. 2015). Recomandările pentru monitorizarea prin IRM sunt rezumate mai jos:

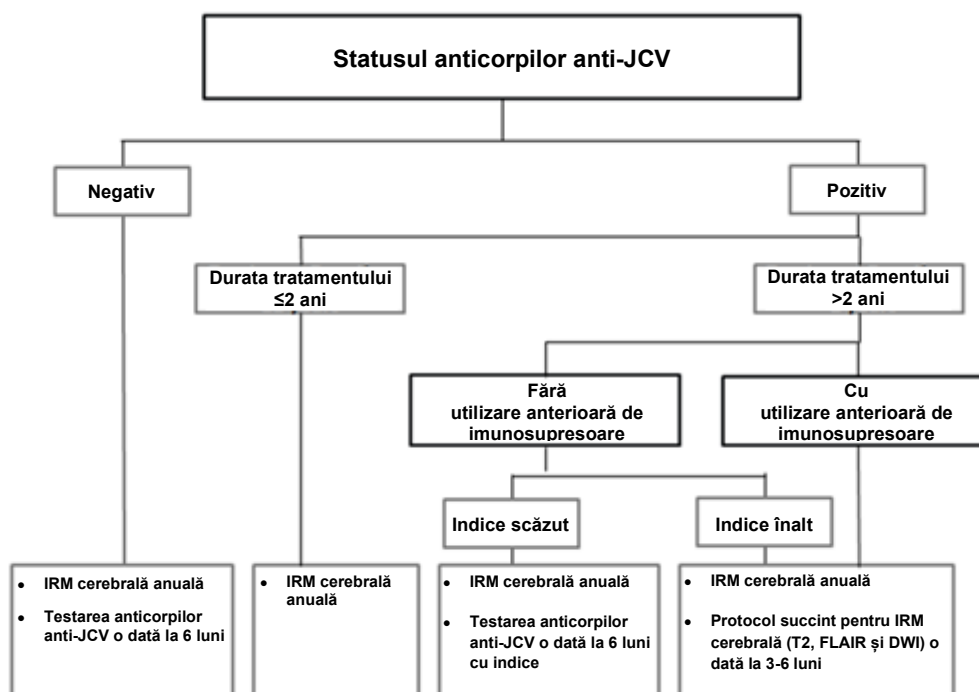
1. Înainte de inițierea tratamentului cu TYSABRI (natalizumab), trebuie să fie disponibilă ca referință o IRM completă recentă (de obicei, efectuată în ultimele 3 luni). În timpul tratamentului cu TYSABRI (natalizumab) și timp de 6 luni după întreruperea tratamentului, trebuie să se repete cel puțin anual o IRM completă. Medicii trebuie să evalueze IRM completă anual pentru a depista orice semne de LMP.
2. La pacienții cu un risc mai mare de LMP, trebuie luată în considerare efectuarea de IRM mai frecvente (de exemplu, la fiecare 3-6 luni), utilizând un protocol prescurtat. Acesta include următoarele:
  - Pacienții care prezintă toți cei 3 factori de risc pentru LMP (adică au anticorpi anti-JCV și li s-a administrat terapie cu TYSABRI (natalizumab) timp de mai mult de 2 ani și li s-a administrat anterior terapie cu IS)
  - sau
  - Pacienții cu un indice al anticorpilor anti-JCV înalt ( $>1,5$ ) cărora li s-a administrat terapie cu TYSABRI (natalizumab) timp de mai mult de 2 ani, fără terapie anterioară cu IS.
3. IRM trebuie efectuată la primul semn al oricărui simptome care indică posibilitatea apariției LMP.

Pentru pacienții cu un indice al anticorpilor anti-JCV cuprins între 0,9 și 1,5, frecvența monitorizării prin IRM este la latitudinea medicului curant.

Ca o prezentare generală, un protocol IRM complet include FLAIR (recuperare prin inversie atenuată cu fluide, care are cea mai mare sensibilitate), imagistică ponderată T2, imagistică ponderată prin difuzie - DWI (reprezentarea leziunilor LMP active și acute) și secvențe pre- și post-contrast ponderate T1. Un protocol succint trebuie să includă secvențe imagistice FLAIR, ponderate T2 și ponderate prin difuzie. (Wattjes și colab. 2015).

Un rezumat al monitorizării recomandate este furnizat în [Figura 2](#).

Figura 2: Monitorizarea recomandată a pacienților



DWI = imagistică ponderată prin difuzie; FLAIR = recuperare prin inversie atenuată cu fluide; JCV = virusul John Cunningham; IRM = imagistică prin rezonanță magnetică.

Indice scăzut = anticorpi anti-JCV  $\leq 0,9$

Indice înalt = anticorpi anti-JCV  $> 1,5$

## 4. DIAGNOSTICAREA LMP

Diagnosticarea LMP necesită să se demonstreze neuropatologic constatările histopatologice tipice cu tehnici care să evidențieze prezența virusului JC sau prezența manifestărilor clinice și imagistice compatibile cu diagnosticul și care nu sunt explicate mai bine prin alte afecțiuni, în coroborare cu demonstrarea prezenței virusului JC prin PCR în LCR. (Berger și colab. 2013). În plus, în anumite situații, LMP poate fi considerată confirmată doar pe baza constatărilor IRM și a detectării ADN-ului JCV, fără prezența simptomelor clinice. (Dong-Si și colab. 2014).

Agenția Națională a Medicamentelor și a Dispozitivelor Medicale din România trebuie informată cu privire la orice cazuri de LMP.

### 4.1. Considerații importante

Toți pacienții tratați cu TYSABRI (natalizumab) trebuie să fie monitorizați clinic periodic pentru a permite detectarea precoce a modificărilor stării neurologice. **Dacă apar simptome neurologice noi, LMP trebuie întotdeauna luată în considerare ca diagnostic.**

**În toate cazurile în care sunt indicate investigații suplimentare privind modificarea stării neurologice sau modificarea IRM cerebrale, tratamentul cu TYSABRI (natalizumab) trebuie întrerupt și nu trebuie reluat până când patologia non-SM nu a fost exclusă în mod cert. Administrarea de TYSABRI (natalizumab) trebuie reluată numai atunci când diagnosticul de LMP este exclus în mod cert (dacă este necesar, prin repetarea investigațiilor clinice, de IRM și de laborator dacă suspiciunea de LMP persistă).**

Dacă LMP este luată în considerare ca diagnostic diferențial, trebuie efectuate cât mai curând posibil investigații suplimentare, inclusiv evaluarea prin IRM, puncție lombară și evaluarea LCR.

Pacienții, partenerii și îngrijitorii acestora trebuie informați cu privire la simptomele care pot indica o LMP incipientă și trebuie să primească consiliere cu privire la necesitatea de a fi vigilenți în ceea ce privește aceste simptome în timp ce pacientul ia tratament cu TYSABRI (natalizumab) și timp de aproximativ 6 luni după ultima doză de Tysabri (natalizumab).

### 4.2. Evaluarea clinică

Orice simptom neurologic nou sau recurent necesită o evaluare promptă și atentă pentru a stabili etiologia subiacentă. La un pacient a cărui activitate a sclerozei multiple a fost stabilă în tratamentul cu TYSABRI (natalizumab), astfel de modificări justifică o evaluare în ceea ce privește LMP (sau alte infecții oportuniste). Este important de reținut că prezența unor simptome neurologice noi nu este necesară pentru a diagnostica LMP (în contextul altor dovezi confirmatoare) și că au fost raportate cazuri de LMP asimptomatică.

**Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie conștienți de faptul că caracteristicile clinice ale LMP sau ale altor infecții oportuniste pot fi dificil de distins de scleroza multiplă, în special la începutul evoluției LMP.** În general, recurențele SM se prezintă cu simptome neurologice focale acute (evoluând pe parcursul a câteva ore sau zile) (de exemplu, diplopie, parestezie, parapareză) care în mod normal se stabilizează, adesea se ameliorează cu corticosteroizi sau se rezolvă spontan chiar și fără terapie. În schimb, LMP are un debut subacut și se manifestă cu simptome insidioase, progresive, pe parcursul a câteva săptămâni (de exemplu, afectare cognitivă, modificări comportamentale, afazie, slăbiciune marcată, hemipareză).

### 4.3. Evaluarea prin IRM

Scanarea IRM este recomandată pentru monitorizarea pacienților cărora li se administrează TYSABRI (natalizumab), pentru a obține cele mai bune imagini posibile care să ajute în luarea deciziilor clinice.

Atât la pacienții asimptomatici cu risc crescut, cât și la cei cu risc scăzut, orice leziuni suspecte noi observate la scanarea IRM trebuie evaluate cu atenție, în special atunci când s-a efectuat un protocol succint.

Recuperarea prin inversie atenuată de fluid (FLAIR) este secvența cea mai sensibilă pentru detectarea LMP (Wattjes și colab. 2015). Secvențele imagistice ponderate prin difuzie pot fi, de asemenea, utile în distingerea leziunilor noi de plăcile SM cronice și de modificările IRM de la o scanare anterioară (Wattjes și Barkhof 2014). Se recomandă utilizarea agenților de contrast pe bază de gadolinu pentru evaluarea suplimentară a leziunilor suspecte de LMP la monitorizarea standard sau la IRM de control, pentru monitorizarea LMP și pentru detectarea și monitorizarea sindromului inflamator de reconstituire imună asociat cu LMP. Utilizarea agenților de contrast pe bază de gadolinu nu este recomandată pentru depistarea LMP.

Parametrii secvenței IRM pentru fiecare scanner trebuie selectați pentru o bună reprezentare a anatomiei SNC și vizualizarea leziunilor SM. Utilizarea consecventă a protocolului IRM standard va ajuta la recunoașterea modificărilor precoce vizibile la scanarea IRM.

Următorul tabel prezintă caracteristicile IRM care trebuie luate în considerare în diagnosticul diferențial al SM și LMP:

| Caracteristică                       | SM                                                                                                                                  | LMP                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Localizarea leziunii                 | Materie albă focală, periventriculară sau profundă. Leziunile apar în toate zonele creierului, nervilor optici și măduvei spinării. | Asimetrice, focale sau multifocale. Materie albă subcorticală sau difuză, materie cenușie corticală și materie cenușie profundă, trunchi cerebral, pedunculii cerebeloși mijlocii. LMP nu se observă în măduva spinării sau în nervii optici. |
| Forma leziunii și marginile leziunii | Formă ovoidă sau în flacără; margini ascuțite, adesea edem perilezional.                                                            | Formă neregulată, proiecții digitiforme orientate spre cortex. Limită slab definită spre materia albă, limită clară spre materia cenușie.                                                                                                     |
| Modul de extindere                   | Mărire inițială în decurs de câteva zile sau săptămâni și scădere în dimensiune în câteva luni.                                     | Creștere progresivă în dimensiune.                                                                                                                                                                                                            |
| Efectul de masă                      | Leziunile acute mari pot avea efect de masă.                                                                                        | Fără efect de masă.                                                                                                                                                                                                                           |

| Caracteristică                                | SM                                                                                                                                | LMP                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Imagini ponderate T2                          | Hiperintensitate omogenă cu edem perimetral.                                                                                      | Hiperintensitate difuză adesea cu incluziuni microchistice punctate. Noduli perilezionali în vecinătatea leziunii primare (galaxia Calea Lactee).                                           |
| Imagini ponderate T1                          | Leziuni acute: hipointense sau izointense. Creșterea intensității semnalului în timp.                                             | Izointense până la hipointense la debut, cu scăderea intensității semnalului în timp.                                                                                                       |
| Imagini FLAIR                                 | Hiperintense, clar delimitate.                                                                                                    | Hiperintense. Secvența cea mai sensibilă pentru detectarea LMP.                                                                                                                             |
| Îmbunătățirea contrastului în leziunile acute | Captarea omogenă nodulară, inelară sau inelară deschisă se potrivește cu forma și dimensiunea leziunii.<br>Rezolvare în 1-2 luni. | 43% dintre leziuni prezintă captare în momentul prezentării. Aspect neuniform sau nodular. Captarea nu se potrivește cu dimensiunea sau forma leziunii.<br>Intensificarea captării cu SIRI. |
| DWI                                           | Leziuni acute hiperintense. Leziuni cronice izointense.                                                                           | Leziuni acute hiperintense. Distinge leziunile noi de LMP în zonele cu boală cronică a materiei albe. Nicio restricție asupra ADC.                                                          |
| Atrofie                                       | Atrofie difuză cu SM progresivă.                                                                                                  | SIRI post-LMP – encefalomalacie și atrofie cerebrală difuză în zonele afectate.                                                                                                             |

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

**Referințe: (Kappos și colab. 2011; Wattjes și Barkhof 2014; Yousry și colab. 2012)**

#### 4.4. Investigații de laborator

Detectarea ADN-ului JCV prin PCR în LCR confirmă diagnosticul de LMP la pacienții cu constatări IRM consecvente. Cu toate acestea, un rezultat negativ al PCR pentru JCV nu exclude un posibil diagnostic de LMP, în special deoarece leziunile cu volum mic sunt asociate cu un număr mai mic de copii virale (Wijburg și colab. 2018). Dacă suspiciunea clinică sau bazată pe IRM de LMP persistă, în ciuda unui rezultat negativ (adică nedetectat) pentru ADN-ul JCV prin PCR, obținut într-un laborator local sau de referință, se recomandă o puncție lombară repetată. Biopsia cerebrală pentru detectarea virusului JCV trebuie luată în considerare dacă ADN-ul JCV nu este detectat în LCR la teste repetate, în special dacă rezultatul se bazează pe un test cu o limită de detecție (LD) mai mare de 11 copii/ml.

Testele PCR în timp real cantitative trebuie utilizate pentru detectarea ADN-ului JCV pentru a maximiza sensibilitatea și specificitatea. Testul PCR trebuie să aibă un nivel de detecție de cel puțin 11 copii/ml, deoarece LMP a fost confirmată în contextul unui număr scăzut de copii în LCR.

Biogen nu este în măsură să certifice niciun laborator. Cu toate acestea, Biogen are cunoștință de existența unui laborator central (Unilabs, Copenhaga, Danemarca) care oferă un test PCR în timp real specific pentru detectarea ADN-ului JCV în LCR.

## **5. ABORDAREA TERAPEUTICĂ A LMP**

Nu există un tratament specific pentru LMP în afara reducerii imunosupresiei și a restabilirii răspunsului imun al gazdei.

### **5.1. Întreruperea tratamentului cu TYSABRI**

**În toate cazurile în care sunt indicate investigații suplimentare privind modificarea stării neurologice sau modificarea IRM cerebrale, tratamentul cu TYSABRI (natalizumab) trebuie întrerupt și nu trebuie reluat până când patologia non-SM nu a fost exclusă în mod cert. Administrarea de TYSABRI (natalizumab) trebuie reluată numai atunci când diagnosticul de LMP este exclus în mod cert (dacă este necesar, prin repetarea investigațiilor clinice, de IRM și de laborator, dacă suspiciunea de LMP persistă).**

**Administrarea de TYSABRI (natalizumab) trebuie încetată definitiv dacă se confirmă LMP.**

### **5.2. Reconstituirea imună**

PLEX și/sau imunoabsorbția (IA) au fost utilizate pentru eliminarea rapidă a TYSABRI (natalizumab) din organism, cu intenția de a accelera restabilirea imunomonitorizării SNC. Medicii trebuie să își folosească propria judecată medicală atunci când iau în considerare utilizarea PLEX pentru tratamentul LMP. Dacă se utilizează PLEX, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru a se depista dezvoltarea sindromului inflamator de reconstituire imună (SIRI), care apare la aproape toți pacienții tratați cu PLEX și pare să apară mai rapid decât la pacienții care nu sunt tratați cu PLEX (Carruthers și Berger 2014; Clifford și colab. 2010).

### **5.3. Antivirale și alți adjuvanți**

Până în prezent, niciun studiu clinic nu a demonstrat un efect benefic al agenților antivirali în tratamentul LMP.

### **5.4. Sindromul inflamator de reconstituire imună (SIRI)**

SIRI apare la aproape toți pacienții cu LMP asociată cu TYSABRI (natalizumab) după retragerea sau eliminarea medicamentului. Se crede că SIRI rezultă din restabilirea funcției imune. SIRI se suspectează, în general, atunci când pacienții cu LMP prezintă semne de agravare clinică ca urmare a unei reacții inflamatorii locale asociate cu captarea de gadolinu a leziunilor LMP, cu sau fără efect de masă la IRM cerebrală. Pot apărea sechele severe, inclusiv comă și deces. Trebuie efectuată monitorizarea apariției SIRI și trebuie instituit tratamentul adecvat al inflamației asociate, în timpul recuperării după LMP. Deși poate deveni necesară tratarea reacției imune active pentru a preveni potențialele daune cauzate de SIRI, diagnosticul și abordarea terapeutică a SIRI reprezintă o problemă controversată și nu există un consens cu privire la tratament. Corticosteroizii pot fi utili în tratamentul SIRI, în special la pacienții cu SIRI sever până la SIRI care pune în pericol viața. (Clifford 2015). O schemă cu corticosteroizi, inclusiv metilprednisolon administrat pe cale intravenoasă (1 g/zi timp de 3 sau 5 zile) cu reducere treptată a dozei pe cale orală pe parcursul a 2 luni (Williamson și Berger 2017) a fost raportată în literatura de specialitate ca tratament al SIRI.

### **5.5. Prognosticul LMP**

Îmbunătățirea supraviețuirii în cazul LMP după terapia cu TYSABRI (natalizumab) a fost asociată cu o vârstă mai tânără la momentul diagnosticării LMP, o dizabilitate funcțională mai mică înainte de diagnosticarea LMP, o încărcătură virală mai mică a JCV la momentul diagnosticării LMP și o implicare cerebrală mai localizată pe IRM la momentul diagnosticării. (Dong-Si și colab. 2015). În plus, s-a raportat că pacienții asimptomatici la momentul diagnosticării LMP au o supraviețuire mai bună și o dizabilitate funcțională mai mică decât pacienții simptomatici la momentul diagnosticării LMP (Dong-Si și colab. 2014; Prosperini și colab. 2016).

## 6. INFORMAȚII SUPLIMENTARE

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să discute cu pacientul despre profilul beneficiu-risc al tratamentului cu TYSABRI (natalizumab) și să se asigure că îi furnizează pachetul cu informații pentru pacient al TYSABRI (natalizumab) (Cardul pacientului, formularele de inițiere, continuare și întrerupere a tratamentului cu TYSABRI (natalizumab) și, pentru pacienții care își administrează singuri sau pentru îngrijitorii care le administrează TYSABRI (natalizumab) s.c., Lista cu aspecte de verificat înainte de administrare). Din cauza riscului crescut de a dezvolta LMP odată cu creșterea duratei tratamentului, beneficiile și riscurile terapiei cu TYSABRI (natalizumab) trebuie reevaluate individual de către medicul specialist și de către pacient sau îngrijitori pe parcursul terapiei. Pacientul trebuie re informat cu privire la riscurile de LMP asociate cu TYSABRI (natalizumab) după 24 de luni de tratament și trebuie instruit, alături de îngrijitorii săi, cu privire la semnele și simptomele precoce ale LMP. Pacienții care încetează tratamentul cu TYSABRI (natalizumab) trebuie, de asemenea, informați că au apărut cazuri de LMP la pacienți în decurs de până la 6 luni după ultima doză de TYSABRI (natalizumab) și că același protocol de monitorizare trebuie continuat timp de aproximativ 6 luni după încetarea tratamentului cu TYSABRI (natalizumab).

Medicii trebuie să consilieze pacienții cu privire la importanța administrării neîntrerupte, în special în primele luni de tratament.

Toți profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie conștienți de faptul că este responsabilitatea medicului specialist curant să determine dacă pacientul este potrivit pentru administrarea TYSABRI (natalizumab) s.c. în afara unui cadru clinic, fie de către profesionistul din domeniul sănătății, fie de către pacientul însuși sau de către îngrijitor.

Administrarea TYSABRI (natalizumab) s.c. în afara unui cadru clinic și autoadministrarea de către pacienți sau administrarea de către îngrijitori nu înlocuiește necesitatea unui contact regulat cu medicul specialist curant al pacientului și a monitorizării clinice de către acesta.

### *Apel la raportarea reacțiilor adverse*

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului TYSABRI 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută (natalizumab), către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale ([www.anm.ro](http://www.anm.ro)), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă.

### **Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România**

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Fax: +4 0213 163 497

Tel: +4031 423 2419

E-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

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

Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

Johnson & Johnson Romania SRL

Str. Tipografilor nr. 11-15, clădirea S-Park , corpul B, etajul 3

Sector 1, Bucuresti 013714

E-mail: [ra-jnjro-jc@its.jnj.com](mailto:ra-jnjro-jc@its.jnj.com)

Telefon: +40 212 071 800

Fax: +40 212 071 811

## 7. REFERINȚE:

- Berger, J. R., A. J. Aksamit, D. B. Clifford, L. Davis, I. J. Koralnik, J. J. Sejvar, R. Bartt, E. O. Major, and A. Nath. 2013. 'PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section', *Neurology*, 80: 1430-8.
- Bozic, C., M. Subramanyam, S. Richman, T. Plavina, A. Zhang, and B. Ticho. 2014. 'Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial', *Eur J Neurol*, 21: 299-304.
- Carruthers, R. L., and J. Berger. 2014. 'Progressive multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice', *Mult Scler Relat Disord*, 3: 419-30.
- Clifford, D. B. 2015. 'Progressive multifocal leukoencephalopathy therapy', *J Neurovirol*, 21: 632-6.
- Clifford, D. B., A. De Luca, D. M. Simpson, G. Arendt, G. Giovannoni, and A. Nath. 2010. 'Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases', *Lancet Neurol*, 9: 438-46.
- Dong-Si, T., S. Gheuens, A. Gangadharan, M. Wenten, J. Philip, J. McIninch, S. Datta, N. Richert, C. Bozic, G. Bloomgren, S. Richman, T. Weber, and D. B. Clifford. 2015. 'Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy', *J Neurovirol*, 21: 637-44.
- Dong-Si, T., S. Richman, M. P. Wattjes, M. Wenten, S. Gheuens, J. Philip, S. Datta, J. McIninch, C. Bozic, G. Bloomgren, and N. Richert. 2014. 'Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients', *Ann Clin Transl Neurol*, 1: 755-64.
- Ho, P. R., H. Koendgen, N. Campbell, B. Haddock, S. Richman, and I. Chang. 2017. 'Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies', *Lancet Neurol*, 16: 925-33.
- Kappos, L., D. Bates, G. Edan, M. Eraksoy, A. Garcia-Merino, N. Grigoriadis, H. P. Hartung, E. Havrdová, J. Hillert, R. Hohlfeld, M. Kremenchutzky, O. Lyon-Caen, A. Miller, C. Pozzilli, M. Ravnborg, T. Saida, C. Sindic, K. Vass, D. B. Clifford, S. Hauser, E. O. Major, P. W. O'Connor, H. L. Weiner, M. Clanet, R. Gold, H. H. Hirsch, E. W. Radü, P. S. Sørensen, and J. King. 2011. 'Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring', *Lancet Neurol*, 10: 745-58.
- Prosperini, L., N. de Rossi, C. Scarpazza, L. Moiola, M. Cosottini, S. Gerevini, R. Capra, and Italian PML study group. 2016. 'Natalizumab-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: Findings from an Italian Independent Registry', *PLoS One*, 11: e0168376.
- Scarpazza, C., A. Signori, M. Cosottini, M. P. Sormani, S. Gerevini, and R. Capra. 2020. 'Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate', *Mult Scler*, 26: 1227-36.
- Wattjes, M. P., and F. Barkhof. 2014. 'Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI', *Curr Opin Neurol*, 27: 260-70.
- Wattjes, M. P., À Rovira, D. Miller, T. A. Yousry, M. P. Sormani, M. P. de Stefano, M. Tintoré, C. Auger, C. Tur, M. Filippi, M. A. Rocca, F. Fazekas, L. Kappos, C. Polman, Barkhof Frederik, and Montalban Xavier. 2015. 'Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients', *Nat Rev Neurol*, 11: 597-606.

- Wijburg, M. T., I. Kleerekooper, B. I. Lissenberg-Witte, M. de Vos, C. Warnke, B. M. J. Uitdehaag, F. Barkhof, J. Killestein, and M. P. Wattjes. 2018. '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*, 75: 827-33.
- Williamson, E. M. L., and J. R. Berger. 2017. 'Diagnosis and Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Multiple Sclerosis Therapies', *Neurotherapeutics*, 14: 961-73.
- Wolfe, H. S., M. K. White, J. Gordon, J. R. Berger, and K. Khalili. 2015. 'Persistence and pathogenesis of the neurotropic polyomavirus JC', *Ann Neurol*, 77: 560-70.
- Yousry, T. A., D. Pelletier, D. Cadavid, A. Gass, N. D. Richert, E. W. Radue, and M. Filippi. 2012. 'Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy', *Ann Neurol*, 72: 779-87.