

Deoarece TYSABRI este un medicament biologic, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să raporteze reacțiile adverse completând denumirea comercială a medicamentului și numărul seriei de fabricație.

TYSABRI (natalizumab)
Informații pentru medic*
și
Ghid de abordare terapeutică pentru pacienții
cu scleroză multiplă care primesc tratament cu
TYSABRI (i.v. și s.c.)

*** Tratamentul cu TYSABRI trebuie inițiat și supravegheat de medici specialiști cu experiență în diagnosticarea și tratamentul afecțiunilor neurologice**

CUPRINS

1.	INTRODUCERE.....	4
2.	LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCALĂ PROGRESIVĂ (LMP)	5
2.1	Etiologie și epidemiologie.....	5
2.2	Patologie.....	6
2.3	LMP la pacienții tratați cu TYSABRI.....	6
2.4	Factori de risc ai LMP.....	6
2.5	Extinderea intervalului de doze pentru reducerea riscului de LMP	10
2.6	Recomandarea de monitorizare a pacientului	12
2.6.1	Testarea anticorpilor anti-virus John Cunningham (JCV)	12
2.6.2	Recomandarea de monitorizare IRM pentru detectarea timpurie a LMP	13
2.7	Diagnosticul de LMP.....	15
2.7.1	Considerații importante	15
2.7.2	Evaluarea clinică	16
2.7.3	Diagnosticul diferențial imagistic prin rezonanță magnetică (IRM) dintre LMP și recidivele din scleroza multiplă (SM)	18
2.8.	Abordarea terapeutică a LMP.....	20
2.8.1	Tratarea sindromului inflamator de reconstituire imună.....	20
2.9.	Prognosticul în LMP	21
2.10	LMP diagnosticată după întreruperea tratamentului cu TYSABRI	22
3.	RECOMANDĂRI EDUCATIONALE	23
3.1	Informarea pacienților asupra beneficiilor și riscurilor asociate	23
3.2	Cardul de avertizare al pacientului.....	24
3.3.	Formulare de tratament	24
3.4	Lista cu aspecte de verificat înainte de administrare.....	24
4.	BIBLIOGRAFIE	27
5.	ANEXE	30
ANEXA 1.	REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI (RCP)	30
ANEXA 2.	PROSPECT	32
ANEXA 3.	CARD DE AVERTIZARE AL PACIENTULUI.....	33
ANEXA 4.	FORMULAR PENTRU ÎNȚIEREA TRATAMENTULUI, FORMULAR PENTRU CONTINUAREA TRATAMENTULUI ȘI FORMULAR PENTRU ÎNȚRERUPEREA TRATAMENTULUI.....	34
ANEXA 5.	LISTA DE VERIFICARE CU ASPECTE DE VERIFICAT ÎNAINTE DE ADMINISTRARE ȘI SUPLIMENTUL INFORMAȚIONAL PENTRU PROFESIONIȘȚII DIN DOMENIUL SĂNĂȚĂȚII	35

Lista tabelelor

Tabelul 1: Protocoale IRM	13
Tabelul 2: Caracteristici clinice ale SM și PML.....	16
Tabelul 3. Caracteristici vizualizate în IRM.....	17

Lista figurilor

Figura 1. Algoritmul de estimare a riscului de apariție a LMP	8
Figura 2. Riscul cumulat de apariție a LMP în timp pentru pacienții cu rezultat pozitiv la testarea pentru anticorpi anti-JCV în funcție de folosirea anterioară a medicamentelor imunosupresoare	8
Figura 3: Estimări Kaplan-Meier ale riscului cumulat de LMP pentru administrarea dozelor la intervale extinse (DIE) pentru analizele primare (A) și secundare (B)	10
Figura 4. Recomandare de monitorizare a pacientului	13

1. INTRODUCERE

Prezentul ghid de recomandări a fost creat pentru acei medici care inițiază și supraveghează tratamentul pacienților cu medicamentul TYSABRI (natalizumab), în conformitate cu prevederile autorizațiilor de punere pe piață a medicamentului, pentru a asigura utilizarea sa adecvată și în condiții de siguranță. Ghidul conține informații care trebuie utilizate împreună cu Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru TYSABRI (Anexa 1) și este însoțit de formularele de inițiere, formulare de continuare și formularele de întrerupere a tratamentului (Anexa 4). Aceste recomandări furnizează măsuri suplimentare de reducere a riscurilor; pentru recomandările principale, citiți RCP-ul.

Pachetul educațional pentru medici conține, de asemenea, o copie a prospectului, precum și Cardul de avertizare al pacientului (Anexa 2 și Anexa 3).

Se recomandă ca medicii care inițiază și supraveghează tratamentul cu TYSABRI să discute secțiunile relevante din acest document cu medicii radiologi care sunt implicați în diagnosticul diferențial al leucoencefalopatiei multifocale progresive (LMP).

Se recomandă ca medicii care inițiază și supraveghează tratamentul cu TYSABRI să pună Anexa 5 din acest document la dispoziția profesioniștilor din domeniul sănătății care administrează TYSABRI s.c. (TYSABRI 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută) în afara unui cadru clinic. Lista cu aspecte de verificat înainte de administrare (Anexa 5) trebuie distribuită, de asemenea, pacienților care își vor autoadministra medicamentul sau îngrijitorilor care urmează să administreze medicamentul pacienților. Lista cu aspecte de verificat înainte de administrare trebuie revăzută pentru fiecare pacient de către profesionistul din domeniul sănătății care administrează medicamentul în afara unui cadru clinic, precum și de către pacienții și îngrijitorii care administrează medicamentul, înainte de fiecare administrare. Un supliment informațional privind factorii de risc ai LMP, monitorizarea și diagnosticul este de asemenea inclus pentru a permite o mai bună înțelegere și o utilizare optimă a Listei cu aspecte de verificat înainte de administrare în afara unui cadru clinic.

Acest Ghid de recomandări se concentrează, în principal, pe LMP, care în prezent rămâne cea mai importantă reacție adversă apărută la pacienții tratați cu TYSABRI.

În RCP sunt descrise amănunțit alte aspecte importante privind siguranța asociate tratamentului cu TYSABRI, precum și informații despre grupele de pacienți adecvate pentru administrarea tratamentului cu TYSABRI. Medicii trebuie să se asigure că acest ghid este utilizat împreună cu RCP.

2. LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCALĂ PROGRESIVĂ

Medicii care inițiază și supraveghează tratamentul cu TYSABRI, radiologii care sunt implicați în diagnosticul diferențial al LMP, profesioniștii din domeniul sănătății implicați în administrarea TYSABRI în afara unui cadru clinic, precum și pacienții care își autoadministrează medicamentul sau îngrijitorii care administrează medicamentul trebuie să fie conștienți de faptul că pot apărea infecții oportuniste, inclusiv LMP, în timpul tratamentului cu TYSABRI. O infecție oportunistă este definită ca o infecție determinată de un microorganism care nu determină boala sau care, în general, determină o formă de boală ușoară sau autolimitantă, de exemplu, candidoză esofagiană, infecții micobacteriene și infecții virale diseminate. Infecțiile oportuniste apar la persoanele cu un sistem imunitar slăbit.

Au fost raportate cazuri de LMP la pacienți în timpul tratamentului cu TYSABRI și timp de până la 6 luni după ultima doză de TYSABRI. Pacienții și aparținătorii trebuie informați cu privire la simptomele care pot indica un diagnostic precoce de LMP și trebuie să continue să fie vigilenți pe toată durata tratamentului și timp de 6 luni de la întreruperea terapiei (vezi Secțiunea 3.2, Anexa 3 și Anexa 4).

Dacă se suspectează o infecție oportunistă, administrarea TYSABRI trebuie oprită până când infecția poate fi exclusă printr-o evaluare suplimentară.

2.1 Etiologie și epidemiologie

LMP este o boală subacută, infecțioasă, a SNC, determinată de virusul John Cunningham (JCV). De asemenea, s-au raportat cazuri care au apărut ca urmare a tratamentului imunosupresor la pacienții cu boli autoimune și primitorii de transplant de organ.

LMP afectează materia albă subcorticală și este cauzată de reactivarea JCV, un poliomavirus uman [Wollebo 2015]. Infecția inițială cu JCV se crede că are loc în timpul copilăriei, după care virusul persistă în primul rând la nivelul rinichilor. Infecția cu virusul arhetipal nu provoacă boala. Cu toate acestea, se consideră că mutațiile din regiunea care nu codifică și apoi regiunea care codifică proteina capsidului acidului dezoxiribonucleic (ADN) viral duc la o formă patogenă care poate intra în creier și infectează SNC. Atunci când este cuplat cu un sistem imunitar compromis, poate apărea reactivarea acestui virus neurotrop, rezultând LMP.

Un studiu de seroprevalență utilizând testul pentru anticorpi anti-JCV serici (STRATIFY JCV), efectuat la peste 6000 de pacienți cu SM, a demonstrat prevalența anticorpilor anti-JCV ca fiind de aproximativ 55%. Conform unui studiu transversal efectuat la pacienții cu SM, prevalența anticorpilor anti-virus JC la nivelul Uniunii Europene (UE) a fost raportată ca variind între 48,8% și 69,5%, indiferent de tratamentul primit [Bozic 2014]. La populația cu SM, prevalența anticorpilor anti-JCV a crescut proporțional cu vârsta și a fost mai mică la femei decât la bărbați, la toate cohortele testate. Aceste constatări sunt în concordanță cu cele raportate în literatura de specialitate la adulții sănătoși, folosind metodologii similare [Bozic 2014]. În general, prevalența anticorpilor anti-JCV nu pare a fi afectată de factori de risc precum utilizarea anterioară a tratamentului imunosupresor, de expunerea anterioară la TYSABRI sau de durata expunerii la TYSABRI.

2.2 Patologie

Replicarea virusului JC la nivel cerebral determină o infecție litică a oligodendrocitelor, cu distrugerea extinsă a mielinei. În substanța albă subcorticală apar leziuni microscopice care se măresc și pot fuziona determinând un aspect caracteristic în cadrul examinării imagistice prin rezonanță magnetică (IRM).

Pe lângă oligodendrocite, virusul JC poate infecta și celulele neuronale granulare cerebeloase, rezultând neuronopatia virală JC a celulelor granulare (NCG). Neuronopatia virală JC a celulelor granulare este asociată cu mutații la nivelul capătului C al genei VP1 a virusului JC, care codifică proteina majoră a capsidei. Această neuropatie poate apărea izolat sau asociată cu LMP. Raportările neuropatiei virale JC a celulelor granulare la pacienții care au primit TYSABRI au fost foarte rare [[Agnihotri 2014](#); [Schippling 2013](#)].

2.3 LMP la pacienții tratați cu TYSABRI

LMP este o infecție mai puțin frecventă, dar gravă, care a fost asociată cu utilizarea TYSABRI. În timpul studiilor extinse din perioada anterioară punerii pe piață, s-au raportat 2 cazuri de LMP la pacienții cu SM și o evaluare completă a siguranței medicamentului a dezvăluit 1 caz suplimentar, la un pacient cu boală Crohn, din cadrul unui studiu clinic [[Yousry 2006](#)]. Pacienții cu LMP confirmată în perioada ulterioară punerii pe piață sunt urmăriți timp de până la 24 luni de la diagnostic.

La data de 7 august 2020, 112 din 839 de cazuri confirmate de LMP (13,3%) erau asimptomatice clinic (fapt definit ca absența unor simptome noi ce pot fi recunoscute și atribuite LMP la momentul diagnosticării LMP). Rata de supraviețuire a fost mai mare la pacienții asimptomatici (92,0%) decât la pacienții care au fost simptomatici la momentul diagnosticului (73,0%).

Au fost sugerate două mecanisme generale pentru a explica asocierea dintre tratamentul cu natalizumab și LMP. Primul este că blocarea integrinei $\alpha 4$ scădea traficul de limfocite, iar reducerea ulterioară a supravegherii imune permite activarea unei infecții latente la nivelul sistemului nervos. Al doilea mecanism sugerat este asociat cu constatarea că deleția integrinei $\alpha 4$ este asociată cu un număr crescut de celule B și celule progenitoare imature eliberate din măduva osoasă. Ambele populații de celule pot fi rezervoare de JCV latent [[Chalkias 2014](#); [Frohman 2014](#); [Monaco 1996](#); [Warnke 2011](#)].

2.4 Factori de risc ai LMP

Toate datele disponibile pentru a caracteriza LMP provin din administrarea pe cale intravenoasă. Luând în considerare profilurile farmacodinamice similare, se presupune că există același risc de LMP și factori de risc relevanți pentru diferitele căi de administrare. Următorii factori de risc au fost asociați cu apariția LMP în timpul terapiei cu TYSABRI:

- **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 rezultat pozitiv la testarea pentru anticorpi anti-JCV au un risc crescut de a dezvolta LMP comparativ cu pacienții cu

rezultat negativ la testarea pentru anticorpi anti-virus JC. Cu toate acestea, LMP apare numai la o mică parte dintre pacienții cu rezultat pozitiv la testarea pentru anticorpi anti-virus JC, deoarece infecția cu virusul JC este doar una dintre etapele necesare pentru a dezvolta LMP. Testul pentru determinarea titrului de anticorpi anti-JCV (STRATIFY JCV DXSELECT¹) este de cea mai mare utilitate în stratificarea riscului de LMP atunci când rezultatul pozitiv al testului este analizat în asociere cu alți factori de risc identificați și descriși mai jos.

- **Durata tratamentului.** Riscul de apariție a LMP crește proporțional cu creșterea duratei terapiei cu TYSABRI, în special după 2 ani de tratament.
- **Terapie imunosupresoare anterioară.** Pacienții tratați cu imunosupresoare înainte de inițierea tratamentului cu TYSABRI prezintă, de asemenea, un risc crescut de a dezvolta LMP.

Pacienții la care sunt prezenți toți cei 3 factori de risc pentru dezvoltarea LMP (adică rezultat pozitiv la testarea pentru anticorpi anti-virus JC, tratament cu TYSABRI pentru o perioadă de peste 2 ani și terapie cu imunosupresoare în antecedente) prezintă un risc mai mare de apariție a LMP. La pacienții tratați cu TYSABRI care au rezultat pozitiv la testarea pentru anticorpi anti-JCV și care nu au utilizat anterior terapii cu imunosupresoare, valoarea titrului de anticorpi anti-JCV este proporțional cu nivelul riscului de apariție a LMP (adică, riscul este mai mare la cei cu titrul de anticorpi înalt față de cei cu titrul scăzut). Dovezile existente până în prezent sugerează faptul că riscul de apariție a LMP este scăzut la o valoare a titrului mai mică sau egală cu 0,9 și crește substanțial în cazul valorilor peste 1,5 pentru pacienții care au primit tratament cu TYSABRI timp de peste 2 ani [Ho 2017].

Indiferent de prezența sau absența factorilor de risc pentru LMP, trebuie menținută vigilența sporită pentru diagnosticarea precoce a LMP la toți pacienții tratați cu TYSABRI și timp de 6 luni după întreruperea tratamentului.

Algoritmul de estimare a riscului de LMP (**Error! Reference source not found.**) sumarizează situația riscului de apariție a LMP în funcție de valoarea titrului de anticorpi anti-JCV, de utilizarea anterioară a imunosupresoarelor și de durata terapiei cu TYSABRI (în ani de tratament) și stratifică acest risc după valoarea titrului, acolo unde este cazul.

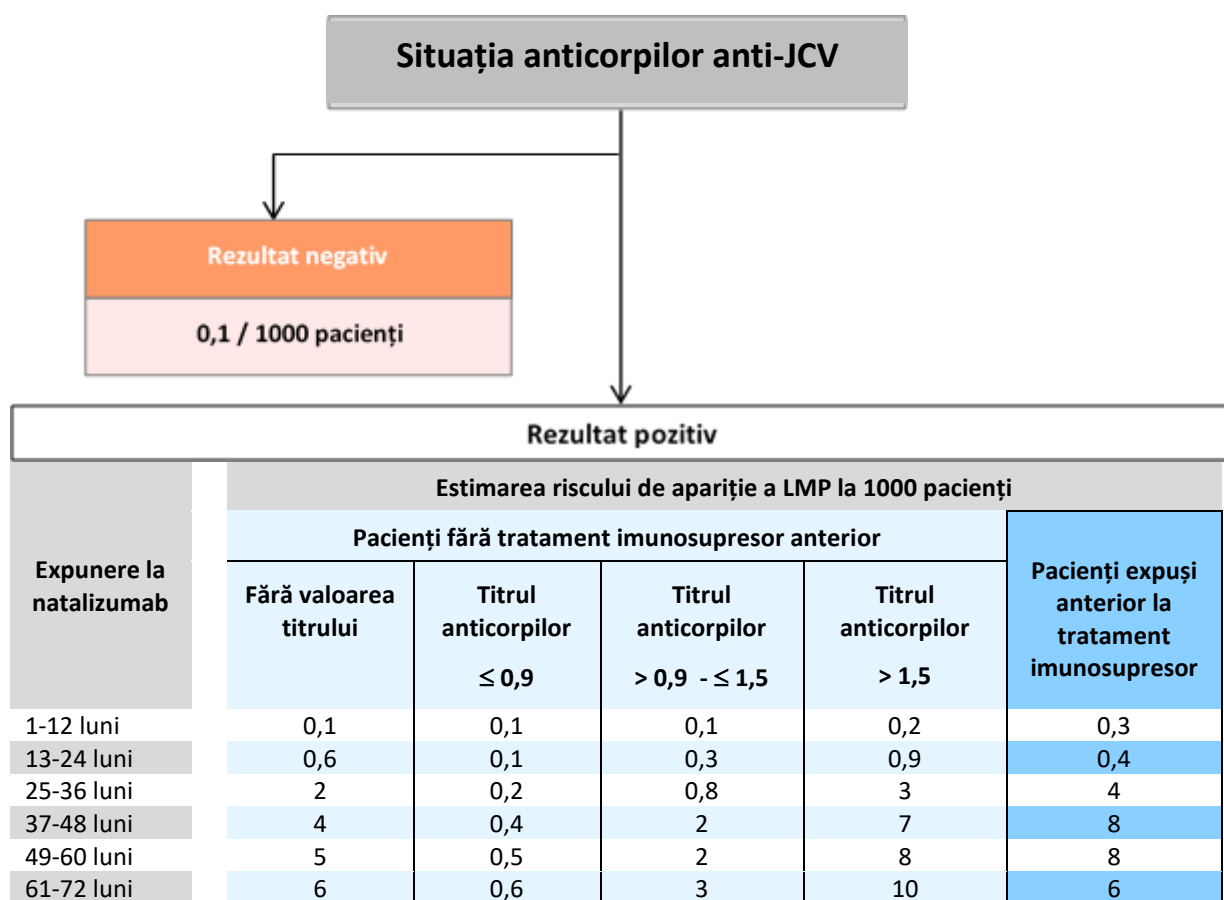
- *Pentru pacienții cu rezultat negativ pentru anticorpi anti-JCV:* estimarea riscului de apariție a LMP se bazează pe date provenite de la aproximativ 125.000 de pacienți expuși la TYSABRI, unde incidența estimată a LMP pentru pacienții cu rezultat negativ al anticorpilor anti-JCV este de 0,1/1000. Acești pacienți pot, totuși, să prezinte risc de apariție a LMP din motive cum sunt o infecție cu virusul JC, titrul fluctuant al anticorpilor sau un rezultat fals negativ.
- *Pentru pacienții cu rezultat pozitiv pentru anticorpi anti-JCV:* estimările de risc au fost derivate folosind metoda Life Table, pe baza unei cohorte agregate de 21.696 de pacienți care au participat în studiile clinice STRATIFY-2, TOP, TYGRIS și STRATA. Estimările de risc cu metoda Life Table au capacitatea de previziune pe intervale anuale: de exemplu, estimarea de risc corespunzătoare perioadei de expunere la TYSABRI de 25 până la 36 de luni reprezintă riscul de

¹ DXSELECT este o marcă înregistrată a DiaSorin S.p.A.

LMP estimat pentru următorul an la pacienții tratați cu TYSABRI timp de 24 de luni. Durata tratamentului individual pentru fiecare pacient ia în considerare perioadele de pauză (de exemplu, întreruperea tratamentului). Un titru de anticorpi anti-JCV mai mare este asociat cu un risc crescut de LMP.

- *Pentru pacienții cu rezultat pozitiv pentru anticorpi anti-JCV care au utilizat anterior imunosupresoare:* acești pacienți prezintă un risc crescut de LMP, deoarece utilizarea anterioară a imunosupresoarelor este recunoscută ca factor de risc independent pentru LMP. Estimările riscului de LMP pentru acest grup de pacienți se bazează pe datele din studiile clinice cu TYSABRI, în cadrul cărora utilizarea anterioară a imunosupresoarelor a cuprins următoarele 5 medicamente imunosupresoare: mitoxantronă, metotrexat, azatioprină, ciclofosfamidă și micofenolat de mofetil. Nu este cunoscut mecanismul exact prin care utilizarea anterioară a acestor 5 terapii cu medicamente imunosupresoare conduce la o creștere a riscului de LMP în timpul tratamentului cu TYSABRI. La pacienții care au utilizat anterior imunosupresoare, datele curente nu indică o asociere a valorii mai înalte a titrului cu riscul de apariție a LMP. Nu se cunoaște explicația biologică care stă la baza acestui efect. Stratificarea suplimentară a riscului de LMP în funcție de intervalul titrului de anticorpi anti-JCV pentru pacienții care nu au utilizat anterior imunosupresoare a fost derivată prin combinarea riscului anual global cu distribuția titrului de anticorpi.

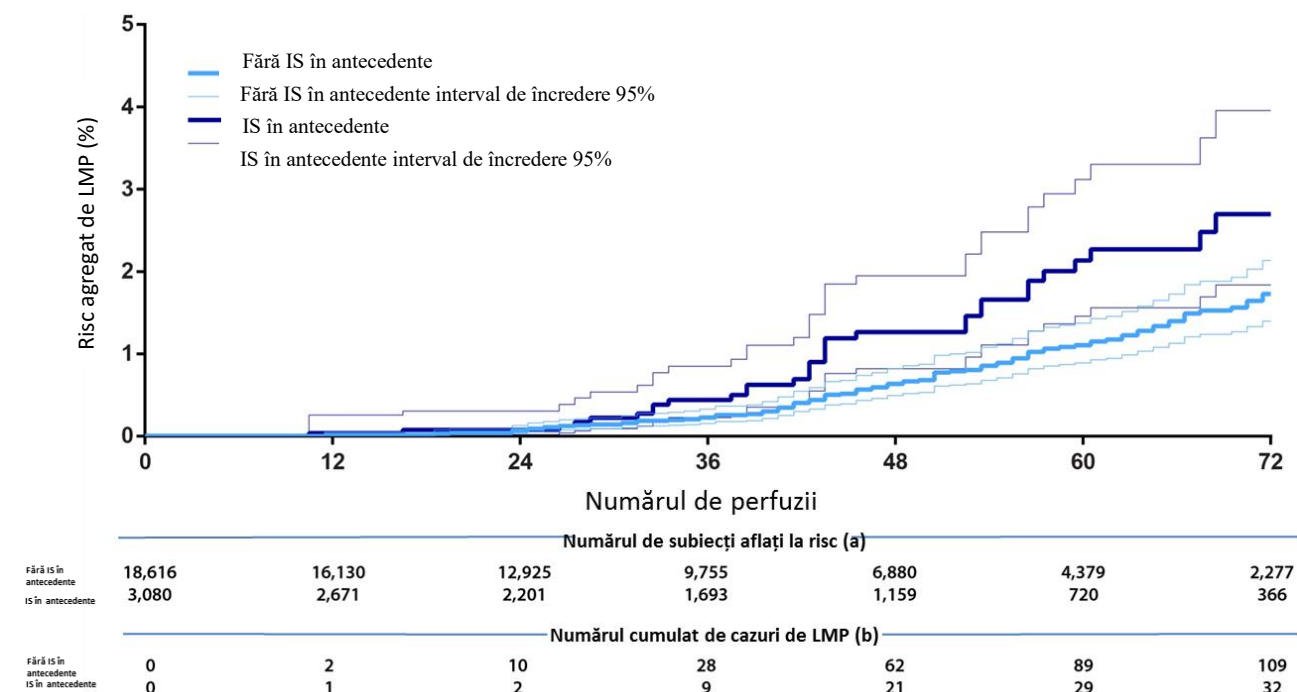
Figura 1. Algoritmul de estimare a riscului de apariție a LMP



JCV = virusul John Cunningham; LMP = leucoencefalopatie multifocală progresivă.
Expunerea este prezentată până la 72 de luni, deoarece datele pentru mai mult de 6 ani de tratament sunt rare.

În plus, unii medici ar putea considera că o curbă Kaplan-Meier este utilă în furnizarea unei reprezentări vizuale a riscului agregat de apariție a LMP în decursul timpului, folosind o analiză a duratei de timp până la producerea evenimentului (**Error! Reference source not found.**). Pe curba Kaplan-Meier, estimările riscului de apariție a LMP pentru un punct temporal dat reprezintă riscul agregat total până la acel punct temporal (de exemplu, la punctul temporal 48 de luni, estimarea riscului pe curba Kaplan-Meier reprezintă riscul total până la 48 de luni, nu riscul între 24 de luni și 48 de luni). La fel ca și în cazul Figurii 1, datele pentru aceste analize au fost obținute de la cohorta agregată de 21.696 de pacienți care au participat în studiile clinice STRATIFY-2, TOP, TYGRIS și STRATA și iau în considerare durata tratamentului individual pentru fiecare pacient, avându-se în vedere și perioadele de pauză (de exemplu, întreruperea tratamentului).

Figura 2. Riscul cumulat de apariție a LMP în timp la pacienții cu rezultat pozitiv la testarea pentru anticorpi anti-JCV în funcție de folosirea anterioară a medicamentelor imunosupresoare



IS = imunosupresor; JCV = virusul John Cunningham; LMP = leucoencefalopatie multifocală progresivă.

Notă: număr de cazuri de LMP după 72 perfuzii: Fără IS anterior = 11, IS anterior = 4.

Pentru pacienții cu date lipsă cu privire la starea anticorpului anti-JCV și/sau utilizarea prealabilă a IS, se utilizează metodologia de imputare multiplă pentru imputarea stării. (a) Numărul mediu de subiecți care au fost în studiu și nu au avut evenimentul la sfârșitul timpului specificat pentru mai multe imputări. (b) Număr cumulat de cazuri de LMP la sfârșitul timpului specificat.

Sursă: TYSABRIMS/PRAC-ART20/POOLED/F-TTLMP-KM-PRIORIS-MI5-V2-SAS

2.5 Extinderea intervalului de doze pentru reducerea riscului de LMP

Trebuie menționat că intervalul de doze standard (IDS) pentru TYSABRI este de 300 mg o dată la 4 săptămâni.

Analiza pacienților tratați cu TYSABRI în SUA cu rezultat pozitiv la testarea pentru anticorpi anti-JCV (programul de prescriere TOUCH) susține că există o reducere semnificativă a riscului asociat de apariție a LMP la pacienții cu rezultat pozitiv la testarea pentru anticorpi anti-JCV tratați cu un interval mediu de doze al TYSABRI de aproximativ 6 săptămâni (o dată la 6 săptămâni), așa-numita administrare a dozelor la intervale extinse (DIE), comparativ cu schema de doze aprobată, care este la fiecare 4 săptămâni [consultați la pct. 5.1 al RCP (Efecte farmacodinamice)]. În conformitate cu pct. 4.4 al RCP (Atenționări și precauții speciale pentru utilizare), este necesară prudență dacă se utilizează intervalul de doze extins, deoarece eficacitatea administrării dozelor într-un interval de doze extins nu a fost stabilită și nu se cunoaște raportul beneficiu/risc asociat.

Studiul 101MS329 (NOVA, număr EudraCT: 2018-002145-11), Partea 1, a arătat că profilul de siguranță al grupului cu TYSABRI 300 mg i.v. o dată la 6 săptămâni a fost similar cu cel al

grupului cu TYSABRI 300 mg i.v. o dată la 4 săptămâni. În acest studiu nu au fost identificate noi constatări privind siguranța, sub rezerva că acest studiu nu a fost conceput pentru a oferi informații cu privire la evenimente rare, cum ar fi LMP. De reținut că a existat un eveniment de LMP asimptomatic raportat în grupul cu administrare o dată la 6 săptămâni. Acest caz a prezentat factori de risc suplimentari cunoscuți (indice al anticorpilor anti-JCV >1,5 și >2 ani de tratament cu TYSABRI) [Foley 2022].

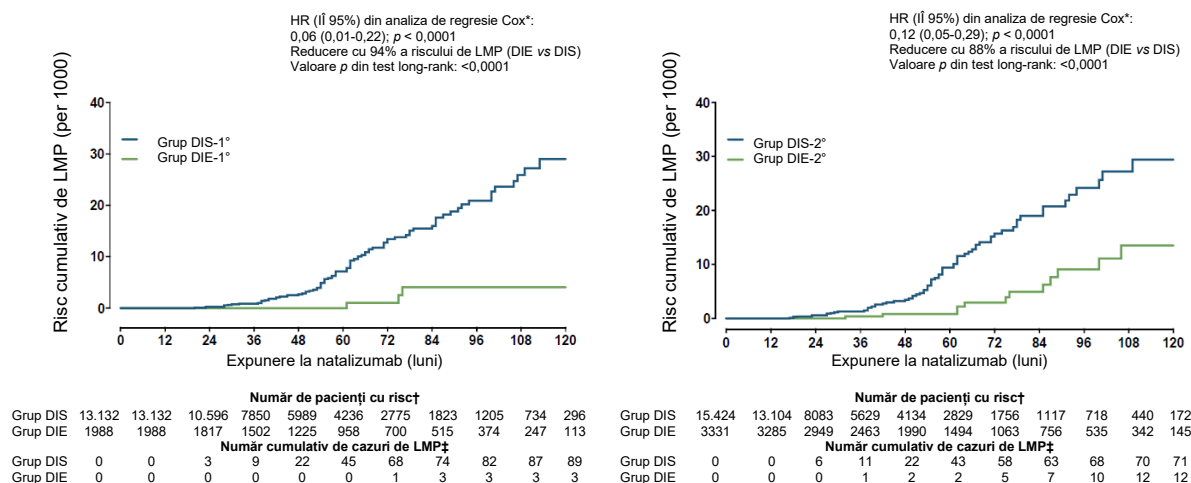
Toate informațiile disponibile până în prezent cu privire la eficacitatea și siguranța DIE provin din evaluarea căii de administrare i.v. Nu există date disponibile cu privire la siguranța sau eficacitatea DIE pentru calea de administrare s.c. și, prin urmare, nu s-au stabilit beneficiile sau riscurile DIE cu administrare s.c.

Rezumatul rezultatelor din date din lumea reală despre dozele pe intervale extinse

În 2017 a fost realizată o analiză retrospectivă, prespecificată, la pacienții cu rezultat pozitiv la testarea pentru anticorpi anti-JCV care au primit TYSABRI în Statele Unite (SUA), pentru a compara riscul de LMP între pacienții care au primit IDS și cei care au primit DIE. Au fost efectuate trei analize separate ale DIE comparativ cu intervalul de doze standard. Fiecare analiză a reprezentat un scenariu clinic real diferit de extindere a intervalului dintre doze. Analizele utilizează criterii de includere diferite (definiții) pentru pacienții cu DIE, pe baza numărului de doze primite în timpul perioadelor de timp specificate pentru testarea diferitelor ipoteze despre efectul potențial al DIE asupra riscului de LMP [Ryerson 2019]. Cazurile de LMP cu DIE au fost observate doar pentru definițiile primară și secundară.

Definiția primară a identificat administrarea dozelor la intervale extinse (DIE) pe baza ultimelor 18 luni de expunere la TYSABRI. Analizele au arătat că majoritatea pacienților cu DIE au primit IDS în primele 18 luni de expunere la TYSABRI. În ultimele 18 luni de tratament cu TYSABRI, numărul median de doze pe care le-au primit pacienți cu DIE a fost 13 sau aproximativ o doză o dată la 42 zile (6 săptămâni). Definiția secundară a identificat perioade de administrarea dozelor la intervale extinse (DIE) de ≥ 6 luni care au apărut în orice moment din istoricul tratamentului, cu majoritatea pacienților, inclusiv după ce a trecut la DIE > 1 an din IDS (mediană 25 perfuzii). Estimările Kaplan-Meier de timp până la apariția de LMP și probabilitatea apariției LMP pentru DIE versus IDS sunt prezentate în Figura 3. Analizele au concluzionat că tratamentul cu DIE, după o perioadă de tratament IDS, este asociat cu un risc de LMP mai mic decât tratamentul IDS la pacienții cu rezultat pozitiv la testarea pentru anticorpi anti-JCV. Datele privind eficacitatea nu erau disponibile în acest set de date, împiedicând concluzii cu privire la beneficiul/riscul cu DIE. Deși riscul de LMP la pacienții cu DIE poate fi mai mic, conform acestei analize, pacienții tratați cu DIE ar trebui să primească monitorizare pentru LMP urmând aceleași indicații ca și pentru pacienții tratați conform cu IDS.

Figura 3: Estimări Kaplan-Meier ale riscului cumulat de LMP pentru administrarea dozelor la intervale extinse (DIE) pentru analizele primară (A) și secundară (B)



ÎI = interval de încredere; DIE = doze pe intervale extinse; RR = rata de risc; LMP = leucoencefalopatie multifocală progresivă; DIS = doze pe intervale standard.

* Modelul Cox DIE versus DIS include vârsta, sexul, utilizarea prealabilă a terapiei imunosupresoare, grupa DIE/DIS și anul calendaristic la începutul terapiei cu TYSABRI drept covariabile.

† Numărul de pacienți care încă se aflau în studiu și nu aveau LMP la sfârșitul timpului specificat.

‡ Numărul cumulativ de cazuri de LMP la sfârșitul timpului specificat.

Rezultate din datele de modelare a eficacității

Eficacitatea a fost modelată pentru pacienții care trec la intervalul de doze mai lung după ≥ 1 an de administrare aprobată a acestui medicament cu administrare intravenoasă și care nu au prezentat o recidivă în anul anterior tranziției. Modelarea și simularea statistică farmacocinetică/farmacodinamică actuală indică faptul că riscul de activitate a bolii SM pentru pacienții care trec la intervale de doze mai lungi poate fi mai mare pentru pacienții cu intervale de doze ≥ 7 săptămâni. Nu au fost efectuate studii clinice prospective pentru a valida aceste constatări.

2.6 Recomandarea de monitorizare a pacientului

2.6.1 Testarea anticorpilor anti-JCV

Testarea anticorpilor anti-JCV serici furnizează informații utile în scopul stratificării riscului în terapia cu TYSABRI. Se recomandă efectuarea acestei determinări înainte de inițierea tratamentului cu TYSABRI. Pacienții cu rezultat negativ pentru anticorpi anti-JCV pot, totuși, să prezinte risc de LMP din motive, cum sunt o infecție cu virusul JC, titru fluctuant al anticorpilor sau un rezultat fals negativ. Se recomandă repetarea testării pacienților cu rezultat negativ pentru anticorpi anti-JCV o dată la 6 luni. Retestarea la pacienții cu titrul scăzut, care nu au utilizat anterior imunosupresoare cu administrare o dată la 6 luni, după ce ating o durată de 2 ani a tratamentului, se recomandă în vederea unei monitorizări IRM adecvate a pacientului.

În studiul clinic STRATIFY-1, aproximativ 11% din pacienți și-au modificat statusul serologic al anticorpilor anti-JCV de la negativ la pozitiv în fiecare an. Aproximativ 12-16% și-au

Versiune aprobată de ANMDMR în septembrie 2025

modificat statusul serologic al anticorpilor de la negativ la pozitiv într-o analiză de a doua generație raportată în datele obținute de Unilabs în context real, pe parcursul unei perioade mediane de 12 luni. În studiul clinic STRATIFY-2, aproximativ 6% din pacienți și-au modificat statusul serologic al anticorpilor anti-JCV de la pozitiv la negativ în fiecare an.

Pacienții care au avut rezultat pozitiv pentru anticorpi anti-JCV în orice moment trebuie considerați cu risc crescut de LMP, indiferent de rezultatele precedente sau ulterioare la testele pentru determinarea titrului de anticorpi.

Testarea trebuie efectuată numai folosind un test corespunzător și validat, ca de exemplu, STRATIFY JCV DXSELECT² [Lee 2013]. Testul de determinare a anticorpilor anti-JCV nu trebuie folosit pentru a diagnostica LMP. Utilizarea plasmaferezei/schimbului plasmatic (PLEX) sau a imunoglobulinei intravenoase (Ig i.v.) poate afecta semnificativ interpretarea testării anticorpilor anti-JCV în ser. Pacienții nu trebuie testați pentru anticorpii anti-JCV mai devreme de 2 săptămâni de la PLEX din cauza eliminării anticorpilor din ser sau mai devreme de 6 luni după tratamentul cu Ig i.v. (adică 6 luni = 5 × timpul de înjumătățire al imunoglobulinelor).

2.6.2 Recomandarea de monitorizare IRM pentru detectarea timpurie a LMP

S-a constatat că, în practica clinică, IRM reprezintă un instrument util pentru monitorizarea pacientului cu SM. Poate fi utilă în diferențierea leziunilor de LMP de plăcile de SM în cazul pacienților la care apar noi simptome sau semne neurologice după inițierea tratamentului. Supravegherea IRM frecventă la pacienții cu risc ridicat de LMP poate duce la o diagnosticare mai precoce a LMP și la rezultate clinice mai bune [Prosperini 2016; Scarpazza 2019; Wattjes 2015]. Recomandările pentru monitorizare prin IRM sunt rezumate mai jos:

1. Înainte de inițierea tratamentului cu TYSABRI, trebuie să fie disponibilă ca referință o examinare IRM completă recentă (**Error! Reference source not found.**) (de o bice, nu mai veche de 3 luni). Examinarea IRM trebuie efectuată cel puțin anual. Medicii trebuie să evalueze rezultatele examinării IRM complete anuale la toți pacienții care primesc terapie cu TYSABRI pentru a depista orice semne de LMP.
2. În cazul pacienților cu risc crescut de apariție a LMP, trebuie luată în considerare efectuarea unei monitorizări prin IRM mai frecvente (de exemplu, la 3-6 luni) folosindu-se un protocol simplificat (**Error! Reference source not found.**). Aici sunt incluși următorii:
 - Pacienții cu toți cei 3 factori de risc de apariție a LMP prezenți (adică, răspuns pozitiv pentru anticorpi anti-JCV **și care** au primit tratament cu TYSABRI pentru o perioadă mai mare de 2 ani **și care** au primit anterior tratament imunosupresor)

² DXSELECT este o marcă înregistrată a DiaSorin S.p.A.

sau

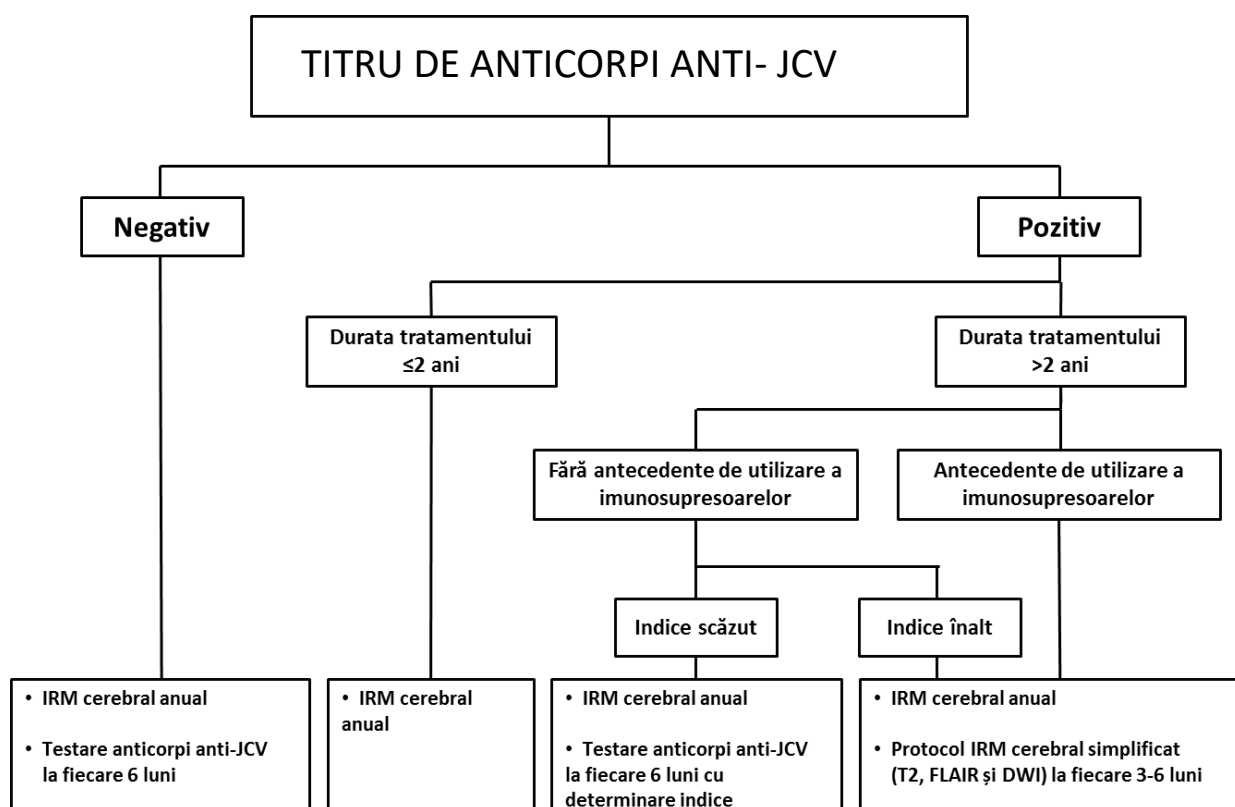
- Pacienții care au un titru înalt al anticorpilor anti-JCV și care au primit tratament cu TYSABRI pentru o perioadă mai mare de 2 ani și nu au primit anterior tratament imunosupresor.

3. IRM trebuie efectuat la primul semn de simptome care indică posibilitatea de apariție a LMP.

Dovezile curente sugerează faptul că riscul de apariție a LMP este scăzut la o valoare a titrului mai mică sau egală cu 0,9 și crește substanțial în cazul valorilor peste 1,5 pentru pacienții care au primit tratament cu TYSABRI pentru o perioadă de timp mai mare de 2 ani. Decizia de monitorizare prin IRM trebuie să ia în considerare aceste informații; în cazul pacienților cu valori ale titrului situate între 0,9 și 1,5 deciziile de monitorizare rămân la latitudinea medicului.

Un rezumat al recomandărilor de monitorizare este prezentat în [Error! Reference source not found.](#)

Figura 4. Recomandare de monitorizare a pacientului



DWI = imagistică cu difuzie ponderată; FLAIR = recuperare a magnetizării inversate cu atenuare de fluid; JCV = virusul John Cunningham; IRM = imagistica prin rezonanță magnetică.

Tabelul 1: Protocoale IRM

Puterea câmpului magnetic >1,5 T, grosimea secțiunii ≤5 mm, fără spații goale și cu acoperirea integrală a creierului. Imagini axiale prescrise începând de la linia subcalosală.

Versiune aprobată de ANMDMR în septembrie 2025

Protocol IRM complet ¹	Protocol IRM abreviat ²
• 2D FLAIR sau 3D FLAIR sagital și axial • Densitate de protoni FSE axial/T2 • DWI axial cu ADC • ES T1-ponderat axial pre- și post-contrast sau 3D T1-ponderat pre- și post-contrast* • Injectare de Gd 0,1 mmol/kg peste 30 de secunde • Întârziere de 5 minute după injectarea agentului de contrast	• 2D FLAIR sagital și axial sau 3D FLAIR sagital cu reformatare axială și coronală • Densitate de protoni FSE axial/T2 • DWI axial cu ADC

¹ Scanări inițiale și anuale de rutină pentru toți pacienții.

² Monitorizarea siguranței la pacienții cu risc înalt.

2D = bidimensional; 3D = tridimensional; ADC = coeficient aparent de difuzie; DWI = imagistica cu difuzie ponderată; FLAIR = recuperare a magnetizării inversate cu atenuare de fluid; ESR = ecou de spin rapid; Gd = gadoliniu; IRM = imagistica prin rezonanță magnetică; ES = ecou de spin.

* Utilizarea substanțelor de contrast pe bază de gadoliniu nu este recomandată pentru screeningul LMP. Utilizarea substanțelor de contrast pe bază de gadoliniu este recomandată pentru a evalua în continuare leziunile care sunt suspecte pentru LMP prin monitorizarea standard sau IRM de screening, pentru a monitoriza LMP și pentru a detecta și monitoriza LMP-sindrom inflamator de reconstituire imunitară. [Wattjes 2021].

Dacă sunt detectate prin IRM leziuni sugestive pentru LMP, protocolul IRM complet trebuie extins pentru a include imagistica ponderată T1 cu captare de contrast pentru depistarea caracteristicile inflamatorii și posibila coexistență a LMP și LMP- sindrom inflamator de reconstituire imunitară (SIRI), în special în timpul perioadei de urmărire. De asemenea, se recomandă medicilor curanți ca, în paralel cu solicitarea de urmărire prin IRM, să informeze medicul radiolog pentru luarea în considerare a LMP sau a altor infecții oportuniste în diagnosticul diferențial.

2.7 Diagnosticul de LMP

Declarația de consens publicată de Academia Americană de Neurologie privind criteriile de diagnostic LMP necesită constatări clinice, radiografice și virusologice sau histopatologice tipice și prezența JCV [Berger 2013]. Aceste criterii evită necesitatea unei biopsii cerebrale, dar se impun rezultate clinice și IRM compatibile, plus detectarea ADN-ului JCV în lichidul cefalorahidian (LCR) prin reacția în lanț a polimerazei (RLP, PCR - Polymerase Chain Reaction) pentru un diagnostic de LMP definit; cu toate acestea, pe baza unui sistem alternativ de clasificare, medicii sunt informați că la pacienții tratați cu TYSABRI cu SM, diagnosticul de LMP poate fi considerat confirmat în absența simptomelor clinice [Dong-Si 2014] (vezi pct. 2.7.4).

2.7.1 Considerații importante

Toți pacienții tratați cu TYSABRI trebuie urmăriți clinic, periodic, pentru a permite detectarea precoce a modificărilor în tabloul neurologic. **Dacă pacienții tratați cu TYSABRI prezintă un simptom neurologic nou, trebuie întotdeauna luat în considerare diagnosticul de LMP.**

Pacienții, aparținătorii, precum și persoanele care îi îngrijesc pe pacienți trebuie informați cu privire la simptomele care permit diagnosticul precoce al LMP (vezi pct. 3.2, Anexa 3 și Anexa

4) și să beneficieze de consiliere despre necesitatea de a fi atenți la aceste simptome în timp ce pacientul primește terapia cu TYSABRI, precum și timp de aproximativ 6 luni după ultima doză administrată de TYSABRI (LMP a fost raportată până la 6 luni după ultima doză administrată de TYSABRI la pacienții care nu au prezentat elemente sugestive de LMP la momentul întreruperii tratamentului).

În toate cazurile în care sunt indicate investigații suplimentare privind modificarea stării neurologice sau schimbarea aspectului IRM cerebral, administrarea TYSABRI trebuie întreruptă și nu trebuie reîncepută până când patologia care nu are legătură cu SM nu a fost definitiv exclusă. Ca urmare a profilului său farmacodinamic, nu se preconizează compromiterea eficacității terapeutice a medicamentului prin întreruperea tratamentului cu TYSABRI, pentru perioade scurte de timp (zile sau săptămâni) (vezi pct. 2.5). Administrarea TYSABRI trebuie reîncepută numai dacă diagnosticul de LMP este în mod precis exclus (dacă este necesar, atunci când suspiciunea de LMP rămâne, se repetă examinarea clinică, IRM și determinările de laborator).

Decizia de suspendare a TYSABRI poate fi bazată pe prezentarea clinică inițială, constatări IRM, evoluția simptomelor sau semnelor și/sau răspunsul la tratamentul cu corticosteroizi.

Tratamentul cu TYSABRI trebuie întrerupt definitiv, dacă LMP este confirmată.

2.7.2 Evaluarea clinică

Orice simptome neurologice noi sau recurente necesită analiza promptă și cu atenție, pentru a stabili patologia de bază. La un pacient la care activitatea bolii SM este stabilă cu tratamentul cu TYSABRI, astfel de modificări justifică o suspiciune clinică de LMP (sau altă infecție oportunistă). Este important de reținut faptul că prezența unor simptome neurologice nou apărute nu este necesară pentru a pune diagnosticul de LMP (în condițiile în care există alte dovezi de confirmare). Au fost raportate cazuri de LMP asimptomatică. La pacienții asimptomatici, atât la cei cu risc înalt, cât și la cei cu risc scăzut, orice nouă leziune suspectată la IRM trebuie să fie evaluată cu atenție, în special, atunci când a fost pus în aplicare un protocol simplificat (vezi pct. 2.7.3). **Tabelul 2** evidențiază aspectele clinice care pot ajuta la diferențierea leziunilor SM de LMP. Trebuie precizat faptul că tabelul nu este atotcuprinzător și există o suprapunere a simptomelor acestor afecțiuni. **Medicii trebuie să fie conștienți că aspecte clinice ale LMP și a altor infecții produse de germenii oportuniști poate fi dificil de diferențiat de SM, în special în faza precoce a evoluției bolii LMP.** Antecedentele patologice ale pacientului, precum și informațiile clinice anterioare și actuale ale acestuia sunt importante în abordarea terapeutică a pacienților.

Tabelul 2. Aspectele clinice ale SM și LMP

	Aspecte care pot sugera:	
	SM	LMP
Debut	Acut	Subacut
Evoluție	• În decurs de ore până la zile • Stabilizare • Rezolvare spontană, chiar fără tratament	• În decurs de săptămâni • Progresivă
Tablou clinic	• Diplopie • Parestezie • Parapareză • Nevrită optică • Mielopatie	• Afazie • Modificări comportamentale sau cognitive și neuropsihosociale • Deficiențe vizuale retrochiasmale • Slăbiciune pronunțată • Hemipareză • Deficiențe senzoriale • Vertij • Convulsii • Ataxie (pentru NCG)

NCG = neuronopatie cu celule granulare; IRM = imagistica prin rezonanță magnetică; SM = scleroză multiplă; LMP = leucoencefalopatie multifocală progresivă.

Observație: LMP poate fi prezentă cu alte caracteristici clinice care nu sunt specificate în acest tabel. LMP poate fi detectată prin IRM înainte de debutul caracteristicilor clinice. Poate apărea o oarecare suprapunere a caracteristicilor clinice ale SM și LMP.

Referință: [Kappos 2011]

Dacă LMP este luată în considerare într-un diagnostic diferențial, trebuie efectuate cât mai curând investigații suplimentare care cuprind evaluare IRM (Tabelul 3) și puncție lombară cu analiza LCR. Administrarea TYSABRI trebuie suspendată până când LMP (sau o altă infecție oportunistă) poate fi exclusă.

Simptomele de NCG în infecția cu JCV sunt similare cu simptomele de LMP (ex. sindromul cerebelos). În NCG din infecția cu JCV, IRM serială a creierului evidențiază atrofie cerebeloasă progresivă severă pe parcursul mai multor luni, iar ADN-ul JCV este detectat în LCR. Terapia cu TYSABRI trebuie suspendată dacă NCG în infecția cu JCV și/sau LMP sunt suspectate și întreruptă definitiv dacă NCG în infecția cu JCV și/sau LMP sunt confirmate.

2.7.3 Diagnosticul diferențial imagistic prin IRM dintre LMP și recidivele din SM

Pentru urmărirea pacienților care primesc TYSABRI, este propus un protocol IRM complet (**Error! Reference source not found.**), de preferință cu și fără substanță de contrast, în scopul obținerii celor mai bune imagini posibile pentru susținerea deciziei clinice [Wattjes 2021].

Utilizarea substanțelor de contrast pe bază de gadoliniu nu este recomandată pentru screeningul LMP. Utilizarea substanțelor de contrast pe bază de gadoliniu este recomandată pentru a evalua în continuare leziunile care sunt suspecte pentru LMP prin monitorizarea standard sau IRM de screening, pentru a monitoriza LMP și pentru a detecta și monitoriza LMP-sindrom inflamator de reconstituire imunitară. [Wattjes 2021].

Recuperarea magnetizării inversate cu atenuare de fluid (FLAIR) reprezintă cea mai sensibilă secvență de detectare a LMP [Wattjes 2015]. Secvențele de difuzie ponderată imagistică pot fi, de asemenea, utile în diferențierea leziunilor noi de plăcile SM cronice și de modificările IRM constatate cu ocazia unei examinări anterioare [Wattjes 2015]. Parametrii secvenței IRM trebuie selectați pentru fiecare aparat, în vederea obținerii unei bune reprezentări anatomice a SNC și vizualizării leziunilor din SM. Utilizarea consecventă a protocolului standard IRM va ajuta la recunoașterea precoce a modificărilor pe IRM (**Error! Reference source not found.**).

Tabelul 3: Caracteristici vizualizate în IRM

Tabelul arată caracteristici de luat în considerare pentru diagnosticul diferențial al SM și LMP

Caracteristică	SM	LMP
Localizarea leziunii	Localizare focală, periventriculară sau în substanța albă profundă. Leziunile apar în toate ariile cerebrale, la nivelul nervilor optici și măduvei spinării.	Asimetrică, focală sau multifocală. Subcortical sau difuz în substanța albă, substanța cenușie corticală și substanța cenușie profundă, trunchi cerebral, pedunculi cerebeloși mijlocii. LMP nu apare la nivelul măduvei spinării sau nervilor optici.
Forma și marginile leziunii	Formă ovoidală sau de flacără; margini bine definite, adeseori cu edem perilezional	Formă neregulată, proiecții digitiforme către cortex. Margini slab definite spre substanța albă, margini bine delimitate spre substanța cenușie.
Mod de extindere	Leziunile se măresc în decurs de zile sau săptămâni și apoi scad în dimensiune în decurs de luni.	Creștere progresivă a dimensiunilor.
Efect de masă	Leziunile acute mari pot avea un efect de masă.	Fără efect de masă
Imagini ponderate T2	Hiperintensitate omogenă înconjurată de edem	Hiperintensitate difuză, adeseori cu incluziuni cu aspect punctiform microchistic. Noduli

		perilezionali în vecinătatea leziunii primare („galaxia Calea Lactee”).
Caracteristică	SM	LMP
Imagini ponderate T1	Leziuni acute: hipointense sau izointense. Intensitatea semnalului crescătoare în timp.	Izointense până la hipointense la debut, cu scăderea intensității semnalului în timp.
Imagini FLAIR	Hiperintense, distinct conturate.	Hiperintense. Cea mai sensibilă secvență de detectare a LMP.
Cu captare substanță de contrast în leziunile acute	Nodular omogene, cu captare inelară sau sub formă de inel deschis. Respectă forma și dimensiunea leziunii. Rezoluție după 1-2 luni.	43% dintre leziuni prezintă captări la momentul prezentării; aspect neuniform sau nodular. Captarea nu respectă forma și dimensiunea leziunii. Amplificare crescută în cazul SIRI.
DWI	Leziuni acute hiperintense. Leziuni cronice izointense.	Leziuni acute hiperintense. De ajutor la detectarea leziunilor noi LMP în ariile de afectare cronică a substanței albe. Nicio restricție pe ADC.
Atrofie	Atrofie difuză cu SM progresivă.	Encefalomalacie și atrofie cerebrală difuză post-LMP-SIRI în zonele afectate.

ADC = coeficient aparent de difuzie; DWI = imagistică cu difuzie ponderată; FLAIR = recuperare a magnetizării inversate cu atenuare de fluid; SIRI = sindrom inflamator de reconstituire imunitară; IRM = imagistica prin rezonanță magnetică; SM = scleroză multiplă; LMP = leucoencefalopatie multifocală progresivă.

Referințe: [Kappos 2011; Wattjes și Barkhof 2014; Yousry 2012]

2.7.4 Investigații de laborator

Depistarea ADN-ului viral al virusului JC prin tehnica PCR în LCR confirmă diagnosticul de LMP la pacienții cu constatări adecvate și asociate la IRM. Cu toate acestea, un rezultat negativ al determinării virusului JC prin PCR nu trebuie să excludă un posibil diagnostic de LMP, în special pentru că leziunile cu volum mic sunt asociate cu un număr mai mic de copii virale [Wijburg 2018]. Dacă ADN-ul viral al virusului JC nu este detectat în LCR și suspiciunea clinică sau aspecte IRM de LMP persistă, în ciuda faptului că rezultatul de laborator local sau de referință este negativ (adică nu a fost detectat) pentru ADN-ul de JCV determinat prin PCR, se recomandă repetarea puncției lombare. Biopsia cerebrală în scopul depistării virusului JC trebuie luată în considerare, dacă ADN-ul virusului JC nu este depistat în LCR prin teste repetate, mai ales dacă rezultatul se bazează pe o testare cu limită de detecție (LD) mai înaltă decât cea de 11 copii/ml.

Testarea trebuie realizată prin metodologia PCR cantitativ în timp real, pentru a maximiza sensibilitatea și specificitatea detecției. Este recomandată utilizarea unui test cu limită de

detecție (LD) de cel puțin 11 copii/ml. Acest nivel de detecție este relevant din punct de vedere al diagnosticului, deoarece LMP a fost confirmată la pacienții cu număr redus de copii în LCR.

Probele de LCR trebuie analizate cât mai repede posibil pentru a înlesni diagnosticul de LMP. Biogen nu se află în poziția care să îi permită certificarea vreunui laborator. Totuși, Biogen este la curent cu existența unui laborator central (Unilabs - Copenhaga, Danemarca) care oferă un test PCR în timp real pentru depistarea ADN-ului viral al virusului JC în LCR.

Detaliile privind procedurile de recoltare, manipulare și transport a probelor la laboratorul central sunt disponibile în cadrul departamentului medical al companiei Johnson&Johnson Romania S.R.L. – Strada Tipografilor nr. 11-15, clădirea S-Park, Corp B3, Camera 1, Etaj 3, Corp B4, Etaj 3 și Corp LB, Etaj 3, 013714, București, Sector 1, tel: +40 21 2071800, e-mail: Illie@its.jnj.com

2.8. Abordarea terapeutică a LMP

Tratamentul sindromului inflamator de reconstituire imună (SIRI)

Datele disponibile sugerează că recunoașterea timpurie a LMP este importantă pentru un rezultat clinic optim [[Clifford 2015](#); [Kappos 2019](#)].

PLEX și/sau imunoabsorbția au fost raportate pentru eliminarea rapidă a TYSABRI din corp cu intenția restaurării accelerate a imunosupravegherii SNC. Cu toate acestea, pe baza unei analize retrospective la pacienții tratați cu TYSABRI, nu s-a observat nicio diferență în ceea ce privește supraviețuirea la 2 ani după diagnosticul de LMP între pacienții cărora li s-a efectuat PLEX și cei la care nu s-a efectuat [[Kappos 2019](#)]. Medicii trebuie să utilizeze raționamentul medical atunci când iau în considerare PLEX pentru tratamentul LMP. Și dacă este utilizată PLEX, pacienții să fie monitorizați îndeaproape pentru dezvoltarea SIRI (vezi pct. 2.8.1), 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 2010](#)].

Antivirale și alte adjuvante

Până în prezent, niciun studiu clinic nu a demonstrat un efect benefic al agenților antivirali în managementul LMP. Rapoartele din context real în ceea ce privește rezultatele LMP asociate cu utilizarea antiviralelor, inclusiv meflochina, mirtazapine și filgrastimul, sunt inconsecvente și inadecvate pentru a putea recomanda vreo abordare de tratament [[Kappos 2019](#); [Williamson and Berger 2017](#)].

2.8.1 Tratarea sindromului inflamator de reconstituire imună

SIRI are loc la aproape toți pacienții cu LMP asociată cu TYSABRI după retragerea sau eliminarea medicamentului. Se crede că SIRI rezultă din restaurarea funcției imune la pacienții cu LMP, ceea ce poate duce la complicații neurologice severe și poate avea rezultat letal. Trebuie să se aplice monitorizarea pentru depistare SIRI și tratamentul adecvat al inflamației asociate în timpul recuperării în urma LMP.

În general, suspiciunea de SIRI apare atunci când pacienții cu LMP prezintă semne de deteriorare clinică și este, de regulă, însoțită, dar nu obligatoriu, de evidențierea cu gadolinium a leziunilor de LMP, cu sau fără efect de masă, la IRM cerebrală. Deteriorarea clinică este rezultatul unei reacții inflamatorii, inclusiv edem, și se manifestă prin agravarea simptomelor neurologice, inclusiv hemipareză, ataxie, tulburări de vorbire, tulburări de vedere, modificări cognitive/de comportament și convulsii (în funcție de localizarea SIRI). Pot apărea sechele severe, inclusiv comă și deces. Deși la instalarea SIRI este posibil ca încărcătura JCV din LCR să scadă, există și posibilitatea ca aceasta să crească din cauza permeabilizării barierei hematoencefalice și eliberării de virus JC din celulele lizate ca urmare a SIRI.

Poate fi necesară instituirea tratamentului pentru reacția de activare imună în scopul prevenirii leziunilor potențiale provocate de SIRI [Elston and Thacker 2009], dar poate pune viața în pericol și, prin urmare, poate necesita management într-o unitate de terapie intensivă. Prin urmare, în urma PLEX sau imunoadsorbtie, monitorizarea clinică periodică a pacienților, inclusiv monitorizarea IRM, poate fi utilă pentru detectarea precoce a SIRI. Diagnosticarea și managementul SIRI este o problemă controversată și nu există consens în ceea ce privește tratamentul acestuia. Cu toate acestea, s-a sugerat recent că corticosteroizii pot fi utili pentru a trata SIRI, în special la pacienții cu SIRI sever care poate pune viața în pericol [Clifford 2015]. Următoarea schemă de tratament cu steroizi a fost raportată pentru tratamentul SIRI în literatura de specialitate:

metilprednisolon intravenos (1 g pe zi timp de 3 sau 5 zile), urmat de o reducere progresivă a steroidului oral timp de 2 luni [Williamson and Berger 2017].

Dacă deteriorarea continuă pe perioada administrării progresive de steroizi și dacă se consideră că acest lucru este determinat de reacții inflamatorii continue sau nou apărute, poate fi necesară o cură suplimentară de steroizi în doză mare.

În prezent, nu se recomandă tratamentul profilactic cu steroizi [Antoniol 2012; Scarpazza 2017].

2.9. Prognosticul în LMP

Supraviețuirea îmbunătățită la LMP după terapia cu TYSABRI a fost asociată cu o vârstă mai tânără la diagnosticul de LMP, cu o dizabilitate funcțională mai mică înainte de diagnosticul de LMP, cu o încărcare JCV mai mică la diagnosticul de LMP și cu o implicare mai localizată a creierului pe IRM la diagnosticare [Dong-Si 2015]. Mai mult, s-a raportat că pacienții asimptomatici la diagnosticul de LMP au supraviețuire mai bună și dizabilități funcționale mai puțin decât pacienții simptomatici la diagnosticul de LMP [Dong-Si 2014; Prosperini 2016]. Pentru informații despre rezultatele asociate cu PLEX, consultați pct. 2.8.

LMP asimptomatică (comparativ cu LMP simptomatică)

Au fost raportate cazuri de LMP asimptomatică la care suspiciunea inițială s-a bazat pe constatările IRM și au fost confirmate ulterior prin pozitivarea testului de determinare a ADN-

ului viral al virusului JC în LCR.

Pacienții cu LMP asimptomatică au prezentat un interval mai scurt între suspiciunea de LMP și momentul diagnosticării LMP, comparativ cu pacienții cu LMP simptomatic (valoare mediană de 11 zile, comparativ cu, respectiv, 30 de zile). În plus, pacienții cu LMP asimptomatică au prezentat leziuni LMP mai localizate, conform examinării IRM cerebrale, comparativ cu pacienții cu LMP simptomatică. La 07 august 2021, procentul pacienților cu LMP asimptomatică care au avut leziuni unilobare specifice LMP, detectate cu ajutorul IRM, la momentul diagnosticului, a fost mai mare decât în cazul pacienților cu LMP simptomatică (54,2% față de 34,0%). În schimb, 22,9% dintre pacienții asimptomatici au prezentat leziuni specifice LMP cu răspândire largă, detectate cu ajutorul IRM, comparativ cu 39,9% în cazul pacienților simptomatici.

La 07 august 2021, pacienții cu LMP asimptomatică au prezentat o rată de supraviețuire mai înaltă comparativ cu pacienții simptomatici (92,4% față de, respectiv, 73,2%).

2.10 LMP diagnosticată după întreruperea tratamentului cu TYSABRI

Au fost raportate cazuri de LMP apărute după întreruperea tratamentului cu TYSABRI. Pacienții și medicii trebuie să rămână atenți la orice noi semne sau simptome care ar putea fi sugestive pentru LMP timp de aproximativ 6 luni după întreruperea tratamentului, avându-se în vedere trecerea pe alte tratamente de fond pentru SM care sunt asociate cu un risc de LMP.

La 07 august 2021, au fost confirmate în total 112 cazuri de LMP raportate la pacienți la care debutul LMP (de exemplu, data apariției primelor simptome clinice sau radiografice ale LMP) a avut loc în decurs de peste 4 săptămâni (30 de zile) după ultima perfuzie cu TYSABRI. Dintre cele 112 cazuri la care timpul de la ultima perfuzie până la debutul LMP este cunoscut, în majoritatea cazurilor (91/112; 81%) debutul LMP a avut loc în decurs de 3 luni (90 de zile) de la ultima perfuzie cu TYSABRI, iar la 20 (18%) din pacienți debutul LMP a avut loc în decurs de 4 până la 6 luni (91 până la 180 de zile) după ultima perfuzie. La un pacient, debutul LMP a avut loc la aproximativ 8 luni de la ultima perfuzie. În acest caz, administrarea TYSABRI a fost oprită din cauza unui indice al anticorpilor anti-JCV >1,5, pacientul avea >2 ani de tratament cu TYSABRI și pacientul fusese trecut la un alt tratament modificator al bolii pentru SM asociat cu un risc de LMP (aproximativ cu 4 luni înainte de debutul LMP).

3. Recomandări educaționale

Din cauza riscului ridicat de apariție a LMP, odată cu creșterea duratei tratamentului, beneficiile și riscurile tratamentului cu TYSABRI trebuie evaluate individual de către medicul specialist, împreună cu pacientul. După 24 de luni de tratament, pacientul trebuie reînformat despre riscurile de LMP ale terapiei cu TYSABRI, și trebuie instruit, alături de aparținători și persoanele care asigură îngrijirea acestuia, pentru recunoașterea semnelor și simptomelor precoce ale LMP. Pacienții care întrerup tratamentul cu TYSABRI trebuie să fie informați, totodată, asupra faptului că au apărut cazuri de LMP la pacienți după o perioadă de până la 6 luni după administrarea ultimei doze de TYSABRI și trebuie continuat același protocol de monitorizare, timp de aproximativ 6 luni după întreruperea tratamentului cu TYSABRI.

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

În [Anexa 4](#) sunt prezentate modelele convenite local pentru un Formular de inițiere a tratamentului, un Formular de continuare a tratamentului și un Formular de întrerupere a tratamentului.

Lista cu aspecte de verificat înainte de administrare, pentru utilizare de către profesioniștii din domeniul sănătății în afara unui cadru clinic (de exemplu, la domiciliu) și de către pacienții care își autoadministrează medicamentul sau îngrijitorii care administrează medicamentul este furnizată în [0](#), alături de un supliment informațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății care administrează medicamentul în afara unui cadru clinic.

3.1 Informarea pacienților asupra beneficiilor și riscurilor asociate

Prospectul pentru pacient, care este inclus în fiecare cutie de medicament TYSABRI, prezintă beneficiile și riscurile într-un limbaj ales special pe înțelesul pacienților (lucru confirmat printr-o consultare cu grupurile țintă de pacienți cu SM). Un exemplar este inclus în acest material ([Anexa 2](#)) pentru ca medicul să se poată familiariza cu conținutul prospectului pentru pacient înainte de a consilia pacienții în ceea ce privește tratamentul cu TYSABRI.

Medicii trebuie să avertizeze pacienții în legătură cu importanța administrării tratamentului fără întrerupere, în special, în primele luni de tratament.

Medicii trebuie să-și consilieze pacientele gravide cu privire la utilizarea TYSABRI în timpul sarcinii, luând în considerare starea clinică a pacientei. Această discuție despre beneficii și riscuri trebuie să includă și posibila revenire a activității bolii după întreruperea tratamentului cu TYSABRI și monitorizarea nou-născuților pentru potențiale anomalii hematologice în cazul pacientelor care au fost expuse la TYSABRI în timpul sarcinii.

În plus, în [Anexa 4](#) sunt prezentate modele convenite local pentru un Formular de inițiere a tratamentului, un Formular de continuare a tratamentului după 24 de luni de tratament și un Formular de întrerupere a tratamentului, care descriu, în mod specific, riscul de LMP cu terapia cu TYSABRI și importanța monitorizării LMP. Aceste formulare trebuie semnate, furnizate și discutate cu pacienții înainte de începerea tratamentului, după consilierea pacientului la 24 de

luni de tratament și după întreruperea acestuia, pentru a se asigura că pacienții sunt informați complet despre riscul de LMP. Medicul trebuie să păstreze 1 copie a acestor formulare, iar 1 copie trebuie dată pacientului.

3.2 Cardul de avertizare al pacientului

Cardul de avertizare al pacientului trebuie distribuit pacienților pentru a fi completat și purtat în permanență de aceștia, oriunde ar merge.

Atât partenerii, cât și persoanele care îi îngrijesc pacienți, trebuie avertizați, de asemenea, despre informațiile din Cardul de avertizare al pacientului. Cardul de avertizare al pacientului include recomandarea pentru pacienți de a păstra acest card pentru o perioadă de până la 6 luni de la administrarea ultimei doze de TYSABRI, deoarece semnele și simptomele sugestive pentru infecții oportuniste, inclusiv LMP (de exemplu, modificări ale dispoziției, comportamentului, memoriei, slăbiciune motorie, dificultăți de vorbire sau comunicare) pot apărea pe o durată de până la 6 luni după întrerupere, iar pacienții, partenerii și persoanele care îi îngrijesc pe pacienți trebuie să raporteze orice modificări suspecte ale profilului neurologic, apărute în această perioadă.

Cardul conține un spațiu destinat completării datelor de contact, pentru ca pacienții să știe unde pot raporta respectivele motive de îngrijorare. Medicul trebuie să completeze această rubrică atunci când eliberează cardul.

Cardurile de avertizare ale pacientului (vezi Anexa 3) sunt incluse în Pachetul special pentru medici, urmând a fi distribuite pacienților de către aceștia. Exemplare suplimentare ale cardului pot fi comandate de la reprezentanța locală a Biogen Idec în România și anume compania Johnson&Johnson Romania S.R.L., Strada Tipografilor nr. 11-15, clădirea S-Park, Corp B3, Camera 1, Etaj 3, Corp B4, Etaj 3 și Corp LB, Etaj 3, Sector 1, 013714 - București, tel: +4021 207 1800, e-mail: Illie@its.jnj.com. Detaliile de contact pot fi găsite în interiorul pachetului.

3.3. Formulare de tratament

Formularele de tratament (vezi Anexa 4) sunt incluse ca parte a Pachetului pentru medic. Exemplare suplimentare ale Formulelor pot fi comandate de la biroul local al companiei; detaliile de contact sunt incluse în pachet.

3.4 Lista cu aspecte de verificat înainte de administrare

Lista cu aspecte de verificat înainte de administrare (vezi 0) este inclusă pentru utilizare de către profesioniștii din domeniul sănătății care administrează TYSABRI s.c. în afara unui cadru clinic (de exemplu, la domiciliu) și de către pacienții care își autoadministrează medicamentul sau îngrijitorii care administrează medicamentul. Acesta este un material educațional elaborat pentru a ajuta profesioniștii din domeniul sănătății, precum și pacienții și îngrijitorii în identificarea semnelor și simptomelor de LMP înainte de fiecare administrare și pentru a ghida adresarea către medicul specialist sau către profesionistul din domeniul

sănătății, în cazul pacienților care își autoadministrează medicamentul sau îngrijitorilor care administrează medicamentul, și contactarea acestuia în cazul unei suspiciuni de LMP. Un supliment informațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății privind factorii de risc ai LMP, monitorizarea și diagnosticul este de asemenea inclus în Anexa 5 pentru a permite o mai bună înțelegere și o utilizare optimă a listei de verificare pentru profesioniștii din domeniul sănătății care administrează medicamentul în afara unui cadru clinic.

Administrarea TYSABRI s.c. în afara unui cadru clinic **nu** înlocuiește necesitatea contactului periodic cu medicul specialist al pacientului și a monitorizării clinice a acestuia. Este responsabilitatea medicului specialist de a determina la intervale periodice dacă pacientul este eligibil pentru administrarea TYSABRI s.c. în afara unui cadru clinic și de a asigura monitorizarea adecvată pentru LMP (inclusiv factorii de risc și screeningul prin examinări de imagistică prin rezonanță magnetică [IRM]) în mod continuu în afara unui cadru clinic, precum și în cadrul clinic, în conformitate cu recomandările Uniunii Europene (UE) menționate în Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru TYSABRI s.c..

Exemplare suplimentare ale Listei cu aspecte de verificat înainte de administrare pot fi comandate de la sediul local al companiei; detaliile de contact sunt incluse în Pachetul pentru medic.

Apel la raportarea reacțiilor adverse

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului TYSABRI (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), 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

E-mail: adr@anm.ro

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

Website: 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 , corp B, etajul 3

Sector 1, Bucuresti 013714

E-mail: ra-jnjro-jc@its.jnj.com

Telefon: +40 212 071 800

Fax: +40 212 071 811

4. BIBLIOGRAFIE

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.

Antoniol C, Jilek S, Schluep 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.

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.

Bomprezzi R, Pawate S. Extended interval dosing of natalizumab: a two-center, 7-year experience. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014;7(5):227-31.

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.

Chalkias S, Dang X, Bord E, et al. JC virus reactivation during prolonged natalizumab monotherapy for multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2014;75:925–34.

Chang I, Muralidharan KK, Campbell N, et al. Modeling the Efficacy of Natalizumab in Multiple Sclerosis Patients Who Switch From Every-4-Week Dosing to Extended-Interval Dosing. *J Clin Pharmacol*. 2020 Epub 2020/09/19.

Clifford DB. Progressive multifocal leukoencephalopathy therapy. *J Neurovirol*. 2015;21(6):632-6. Epub 2014/09/17.

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):438-446.

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.

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.

Elston JW, Thaker H. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J STD AIDS*. 2009;20(4):221-4.

Foley JF, Defer G, Ryerson LZ, et al. 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;21(7):608-619.

Fox RJ, Cree BA, De Sèze J, et al. MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology*. 2014;82(17):1491-8. Epub 2014/03/28.

Frohman EM, Monaco MC, Remington G, et al. JC virus in CD34+ and CD19+ cells in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab. *JAMA Neurol*. 2014;71(5):596–602.

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

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

Kappos L, McGuigan C, Derguss T, et al. Determinants of Clinical Outcomes for Patients with Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Presented at theECTRIMS 2019; Stockholm, Sweden.

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

Monaco MC, Atwood WJ, Gravell M, et al. JC virus infection of hematopoietic progenitor cells, primary B lymphocytes, and tonsillar stromal cells: Implications for viral latency. *J Virol*. 1996;70(10):7004–12.

Muralidharan KK, Steiner D, Amarante D, et al. Exposure-disease response analysis of natalizumab in subjects with multiple sclerosis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2017;44(3):263-275. Epub 2017/03/01.

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.

Ryerson LZ, Foley J, Chang I, et al. Reduced Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) Associated with Natalizumab Extended Interval Dosing (EID): Updated Analysis of the TOUCH® Prescribing Program Database. Presented at the American Academy of Neurology 71st Annual Meeting; 4-10 May 2019; Philadelphia, PA.

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*. 2017a;82(5):697-705. Epub 2017/10/31.

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

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 2013/09/16.

Warnke C, Smolianov V, Dehmel T, et al. CD34+ progenitor cells mobilized by natalizumab are not a relevant reservoir for JC virus. *Mult Scler*. 2011;17(2):151–6.

- Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(3):260-70.
- Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021;20(8):653-670.
- 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.
- 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.
- Williamson EML, Berger JR. Diagnosis and Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Multiple Sclerosis Therapies. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):961-973.
- Wolfe HS, White MK, Gordon J, et al. Persistence and pathogenesis of the neurotropic polyomavirus JC. *Ann Neurol*. 2015;77(4):560-70. Epub 2015/03/06.
- Yamout BI, Sahraian MA, Ayoubi NE, et al. Efficacy and safety of natalizumab extended interval dosing. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;24:113-116. Epub 2018/07/05.
- Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2006;354(9):924-33.
- 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.
- Zhovtis Ryerson L, Hoyt T, Metzger R, et al. Radiographic disease activity in patients on natalizumab extended interval dosing. Presented at theECTRIMS 2019; Stockholm, Sweden.

5. ANEXE

ANEXA 1. REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI (RCP)

Tysabri 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Tysabri 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

ANEXA 2. PROSPECT

Tysabri 300 mg concentrat pentru soluție perfuzabilă

Tysabri 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

ANEXA 3. CARD DE AVERTIZARE AL PACIENTULUI

**ANEXA 4. FORMULAR PENTRU ÎNȚIEREA TRATAMENTULUI,
FORMULAR PENTRU CONTINUAREA
TRATAMENTULUI ȘI FORMULAR PENTRU
ÎNTRERUPEREA TRATAMENTULUI**

**ANEXA 5. LISTA CU ASPECTE DE VERIFICAT ÎNAINTE DE
ADMINISTRARE ȘI SUPLIMENTUL INFORMAȚIONAL PENTRU
PROFESIONIȘTII DIN DOMENIUL SĂNĂTĂȚII**