



# **INFORMACIJA ZA LEKARE\* I SMERNICE ZA LEČENJE PACIJENATA SA MULTIPLOM SKLEROZOM KOJI PRIMAJU TERAPIJU LEKOM TYSABRI (NATALIZUMAB)**

**\*Terapiju lekom TYSABRI treba da započnu i nadgledaju lekari specijalisti sa iskustvom u dijagnozi i lečenju neuroloških stanja, u centrima sa stalnim pristupom snimanju magnetnom rezonancom (MRI-om).**

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek.

# SADRŽAJ

<b>1</b>	<b>UVOD</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>OPORTUNISTIČKE INFEKCIJE, UKLJUČUJUĆI PML</b>	<b>4</b>
2.1	Definicija	4
2.2	Infekcije herpes virusima	4
2.3	Progresivna multifokalna leukoencefalopatija	4
2.3.1	Epidemiologija	4
2.3.2	Etiologija	5
2.3.3	Patologija	5
2.3.4	PML kod pacijenata lečenim lekom TYSABRI	5
2.3.5	Faktori rizika za PML	5
2.3.6	Produženje intervala doziranja radi smanjenja rizika od PML-a	8
2.3.7	Preporučeno praćenje pacijenata	10
2.3.7.1	Testiranje na anti-JCV antitela	10
2.3.7.2	Preporučeno MRI praćenje radi ranog otkrivanja PML-a	10
2.3.8	Dijagnoza PML-a	12
2.3.8.1	Opšta načela	12
2.3.8.2	Klinička procena	12
2.3.8.3	Razlikovanje PML-a od recidiva MS-a MRI-em	14
2.3.8.4	Laboratorijske analize	15
2.3.9	Postupanje kod PML-a	15
2.3.9.1	Lečenje inflamatornog sindroma imunske rekonstitucije	16
2.3.10	Prognoza	17
2.3.11	PML dijagnostikovao nakon prekida lečenja lekom TYSABRI	17
<b>3</b>	<b>EDUKATIVNE SMERNICE</b>	<b>18</b>
3.1	Informisanje pacijenata o koristima i rizicima	18
3.2	Kartica sa upozorenjima za pacijenta	18
<b>4</b>	<b>LITERATURA</b>	<b>19</b>
<b>5</b>	<b>DODACI</b>	<b>22</b>

## Lista tabela

Tabela 1: Protokoli MRI snimanja	11
Tabela 2: Klinička obeležja MS-a i PML-a	13
Tabela 3: Obeležja MRI nalaza	14

## Lista slika

Slika 1: Algoritam procene rizika od PML-a	6
Slika 2: Kumulativni rizik za razvoj PML-a tokom vremena za pacijente koji su pozitivni na anti-JCV antitela, stratifikovani prethodnom IS-om	7
Slika 3: Kaplan-Mejrove procene kumulativnog rizika od PML-a za analize primarnog (A) i sekundarnog (B) EID-a	9
Slika 4: Preporučeno praćenje pacijenata	11

## 1 UVOD

Ovaj dokument sa smernicama namenjen je onim lekarima koji započinju i prate primenu leka TYSABRI u skladu sa uslovima dozvole za lek, kako bi se osigurala njegova bezbedna i efikasna primena. Dokument sadrži informacije koje treba koristiti zajedno sa Sažetkom karakteristika leka TYSABRI (SmPC) (Dodatak 1) i podržan je obrascem za početak lečenja, obrascem za nastavak lečenja i obrascem za trajni prekid lečenja (Dodatak 4). Ove smernice obezbeđuju dodatne mere za smanjenje rizika; za primarne smernice pogledajte Sažetak karakteristika leka.

Paket za lekare uključuje i kopiju Uputstva za lek (PL) i Karticu sa upozorenjima za pacijenta (Dodatak 2 i 3).

Preporučuje se da lekari koji započinju i nadgledaju lečenje lekom TYSABRI podele merodavna poglavlja ovog dokumenta sa radiolozima uključenim u diferencijalnu dijagnozu progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML).

Dokument sa smernicama usmeren je primarno na PML, koji trenutno predstavlja najvažniju neželjenu reakciju koja pogađa pacijente lečene lekom TYSABRI i pruža lekarima praktičan savet koji se ne nalazi u SmPC-u.

Druge važne bezbednosne informacije vezane za lek TYSABRI i informacije o populaciji pacijenata pogodnih za lečenje lekom TYSABRI u potpunosti su opisane u SmPC-u, pa lekari treba da omoguće da se ovaj dokument sa smernicama koristi zajedno sa SmPC-om.

## 2 OPORTUNISTIČKE INFEKCIJE, UKLJUČUJUĆI PML

Lekari koji propisuju lek moraju biti svesni mogućnosti da se tokom terapije lekom TYSABRI mogu javiti PML i druge oportunističke infekcije, pa treba da te događaje imaju na umu pri diferencijalnoj dijagnozi svih infekcija koje se jave kod pacijenata lečenih lekom TYSABRI. Slučajevi PML-a su takođe prijavljeni kod pacijenata do 6 meseci nakon primene poslednje doze leka TYSABRI. Pacijente i njihove partnere/partnerke i negovatelje takođe treba upoznati sa simptomima koji mogu ukazivati na rani PML i savetovati ih da nastave sa oprezom otprilike 6 meseci nakon trajnog prekida lečenja lekom TYSABRI (videti poglavlje 3.2, Dodatak 3 i Dodatak 4).

Ako se posumnja na oportunističku infekciju, potrebno je prekinuti primenu leka TYSABRI dok se daljim procenama ne isključi infekcija.

### 2.1 Definicija

Oportunistička infekcija je definisana kao infekcija izazvana organizmom koji generalno ne izaziva bolest ili izaziva samo blagu odnosno samoograničavajuću bolest kod ljudi čiji imunski sistem uredno funkcioniše, ali izaziva značajniju bolest kod ljudi sa oslabljenim imunitetom.

### 2.2 Infekcije herpes virusima

Lek TYSABRI povećava rizik od razvoja encefalitisa, meningitisa i akutne nekroze retine (ARN) izazvanih herpes simpleks i varicela zoster virusima:

- Encefalitis, meningitis: nakon stavljanja leka u promet bilo je prijava ozbiljnih, po život opasnih i ponekad fatalnih slučajeva kod pacijenata sa multiplom sklerozom (MS-om) koji su primali lek TYSABRI.
- Akutna nekroza retine je retka fulminantna, virusna infekcija retine koja može potencijalno da izazove slepilo. Nakon stavljanja leka u promet prijavljeni su retki slučajevi ARN kod pacijenata koji su primali lek TYSABRI; neki slučajevi su se pojavili kod pacijenata sa herpes infekcijama centralnog nervnog sistema (CNS-a) (npr. herpes meningitis i encefalitis). Pacijente kod kojih su prisutni simptomi poremećaja oka kao što su smanjenje oštine vida, crvenilo i bol u oku treba uputiti na pregled retine radi utvrđivanja akutne nekroze retine.

### 2.3 Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

#### 2.3.1 Epidemiologija

PML je subakutna, progresivna infektivna bolest CNS-a izazvana John Cunningham virusom (JCV-om). Opisana je još 1930-ih godina, a termin je prvi put upotrebljen 1958. godine. Prvi put je opisana kao retka komplikacija limfoproliferativnih bolesti kod pacijenata srednje životne dobi i starijih. Takođe su prijavljeni slučajevi nastali kao posledica imunosupresivnog (IS) lečenja pacijenata sa autoimunskim poremećajima i primaoca transplantata solidnih organa.

Ispitivanje prevalencije u kojoj se koristio test na serumska anti-JCV antitela (STRATIFY JCV) na više od 6000 pacijenata sa MS-om pokazala je prevalencu anti-JCV antitela od oko 55%. Prevalenca anti-JCV antitela u Evropskoj Uniji je zabeležena u rasponu od 48,8% do 69,5% u studiji preseka pacijenata sa MS-om, bez obzira na lečenje. U populaciji pacijenata sa MS-om, prevalenca anti-JCV antitela je rasla sa starošću i bila je niža kod žena nego kod muškaraca u svim ispitivanim grupama. Ovi rezultati su u skladu sa onim zabeleženim u literaturi za zdrave odrasle ispitanike koji su koristili slične metodologije. Generalno, izgleda da na prevalencu anti-JCV antitela nije uticalo prethodno uzimanje IS-a, prethodna izloženost leku TYSABRI ili trajanje izloženosti leku TYSABRI.

#### 2.3.2 Etiologija

PML zahvata subkortikalnu belu masu, a izaziva je ponovna aktivacija JCV-a, ljudskog poliomavirusa. Smatra se da do početne infekcije JCV-om dolazi tokom ranog detinjstva, nakon čega se virus primarno zadržava u bubrezima. Infekcija arhetipskim virusom ne izaziva bolest. Međutim, smatra se da mutacije u nekodirajućem regionu, a potom kapsidnom protein-kodirajućem regionu virusne dezoksiribonukleinske kiseline (DNK) dovode do patogenog oblika koji može prodrati u mozak i inficirati CNS. U kombinaciji sa kompromitovanim imunskim sistemom (npr. infekcija virusom humane imunodeficijencije [HIV-om], sistemskom imunosupresijom, upotrebom antineoplastičnih agensa ili nekim malignim bolestima) može doći do reaktivacije tog neurotrofnog virusa, što za posledicu ima PML.

### 2.3.3 Patologija

Replikacija JCV-a u mozgu izaziva litičku infekciju oligodendrocita sa posledičnom široko rasprostranjenom destrukcijom mijelina. U subkortikalnoj belojoj masi nastaju mikroskopske lezije koje se povećavaju i mogu se stapati, poprimajući karakterističan izgled na snimku magnetne rezonance (MRI).

Osim oligodendrocita, JCV može takođe inficirati i cerebelarne granularne neurone što rezultira razvojem neuronopatije granularnih ćelija (GCN) izazvane JCV-om. JCV GCN je povezana sa mutacijama C-završetka JCV VP1 gena, koji kodira glavni protein kapsida. JCV GCN se može pojaviti sama ili u kombinaciji sa PML-om. Postoje vrlo retke prijave JCV GCN-a kod pacijenata koji primaju lek Tysabri.

### 2.3.4 PML kod pacijenata lečenih lekom TYSABRI

Tokom proširenih predregistracionih ispitivanja prijavljena su 2 slučaja PML-a kod pacijenata sa MS-om, a celokupna bezbednosna evaluacija otkrila je još 1 dodatni slučaj u kliničkom ispitivanju kod pacijenta sa Crohn-ovom bolešću. U postmarketinškom okruženju, rizik za razvoj PML-a je dobro okarakterisan unutar prvih 6 godina lečenja sa identifikacijom različitih nivoa rizika za razvoj PML-a u različitim podgrupama pacijenata (videti poglavlje 2.3.5).

### 2.3.5 Faktori rizika za razvoj PML

Sledeći faktori rizika su povezivani sa razvojem PML-a za vreme terapije lekom TYSABRI:

- **Prisutnost anti-JCV antitela u krvi ili serumu.** Pacijenti koji su pozitivni na anti-JCV antitela imaju povećan rizik od razvoja PML-a u poređenju sa pacijentima koji su negativni na anti-JCV antitela. Međutim, PML se pojavljuje samo kod malog broja anti-JCV pozitivnih pacijenata jer je JCV infekcija samo jedan od nekoliko elemenata potrebnih za razvoj PML-a. Test na anti-JCV antitela je najkorisniji za stratifikovanje PML rizika kada se pozitivan rezultat testa kombinuje sa drugim identifikovanim faktorima rizika opisanim u nastavku teksta.
- **Vreme trajanja lečenja.** Rizik od razvoja PML-a se povećava sa dužinom trajanja terapije lekom TYSABRI, naročito nakon 2 godine.
- **Prethodna imunosupresivna terapija.** Pacijenti koji su u prošlosti lečeni sa IS pre početka lečenja lekom TYSABRI, imaju takođe povećan rizik od razvoja PML-a.

Pacijenti kod kojih su prisutna sva 3 faktora rizika za razvoj PML-a (tj. da su pozitivni na anti-JCV antitela, da su uzimali lek TYSABRI više od 2 godine i da su prethodno primali IS terapiju), imaju veći rizik za razvoj PML-a. Kod pacijenata koji su pozitivni na anti-JCV antitela i lečeni su lekom TYSABRI, a nisu prethodno primali IS terapiju, nivo anti-JCV antitela (indeks) povezan je sa nivoom rizika za razvoj PML-a (tj. rizik je viši kod onih sa visokim indeksom antitela u poređenju sa onima sa niskim indeksom). Trenutno dostupni dokazi ukazuju na to da je rizik za razvoj PML-a nizak ako je indeks jednak ili manji od 0,9 i povećava se znatno iznad 1,5 za pacijente koji su primali terapiju lekom TYSABRI duže od 2 godine.

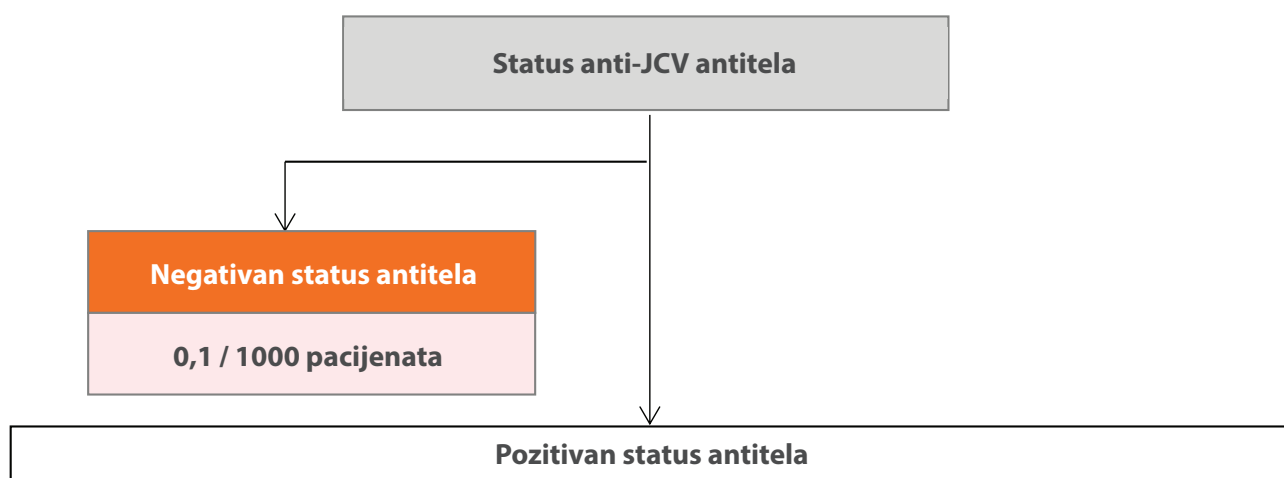
Bez obzira na prisutnost ili odsutnost faktora rizika za razvoj PML-a, treba održavati povećani klinički nadzor i oprez za PML za svakog pacijenta lečenog lekom TYSABRI i tokom 6 meseci nakon prekida terapije.

Algoritam procene rizika za razvoj PML-a (Slika 1) sumira rizik za razvoj PML-a prema statusu anti-JCV antitela, prethodnog korišćenja IS-a i trajanja terapije lekom TYSABRI (po godini lečenja) i stratifikuje ovaj rizik po vrednosti indeksa, kada je to primenljivo.

- Za pacijente negativne na anti-JCV antitela: Procene rizika za razvoj PML-a su zasnovane na postmarketinškim podacima od otprilike 125 000 pacijenata izloženih leku TYSABRI gde je procenjena incidenca PML-a za pacijente negativne na anti-JCV antitela 0,1/1000. Pacijenti negativni na anti-JCV antitela još uvek mogu imati rizik za razvoj PML-a iz razloga kao što su nova JCV infekcija, varirajući status antitela ili lažno negativan rezultat testa.
- Kod pacijenata pozitivnih na anti-JCV antitela: Procene rizika dobijene su primenom metode Life tabele koja je zasnovana na podacima udružene kohorte od 21 696 pacijenata koji su učestvovali u kliničkim ispitivanjima STRATIFY-2, TOP, TYGRIS i STRATA. Procene rizika se prema metodi Life tabele sprovode unapred u godišnjim intervalima (na primer, procena rizika koja odgovara periodu od 25 do 36 meseci izloženosti leku TYSABRI je rizik za razvoj PML-a procenjen za iduću godinu za pacijente lečene lekom TYSABRI 24 meseca). U obzir su uzete pojedinačne dužine lečenja svakog pacijenta sa uračunatim pojedinačnim ispadima (npr. zbog prekida lečenja).

- Za pacijente koji su pozitivni na anti-JCV antitela i koji nisu prethodno primali IS terapiju: Indeks može dalje stratifikovati rizik za razvoj PML-a kod pacijenata lečenih lekom TYSABRI. Viši indeks anti-JCV antitela je povezan sa povećanim rizikom za razvoj PML-a.
- Za pacijente koji su pozitivni na anti-JCV antitela i koji su prethodno uzimali IS: Ti pacijenti su pod većim rizikom za razvoj PML-a, zato što se prethodna upotreba IS-a prepoznaje kao nezavisan faktor rizika za razvoj PML-a. Procene rizika za razvoj PML-a za ovu populaciju pacijenata zasnovane su na podacima iz kliničkih ispitivanja sa lekom TYSABRI u kojima se prethodna upotreba IS-a sastojala od korišćenja sledećih 5 IS lekova: mitoksantron, metotreksat, azatioprin, ciklofosamid i mikofenolat mofetil. Tačan mehanizam kojim ovih 5 IS lekova dovode do povećanog rizika za razvoj PML-a je nepoznat. Kod pacijenata sa prethodnom primenom IS-a aktuelni podaci ne pokazuju povezanost između višeg indeksa i rizika za razvoj PML-a. Postojeće biološko objašnjenje za ovaj efekat je nepoznato.

**Slika 1: Algoritam procene rizika za razvoj PML-a**



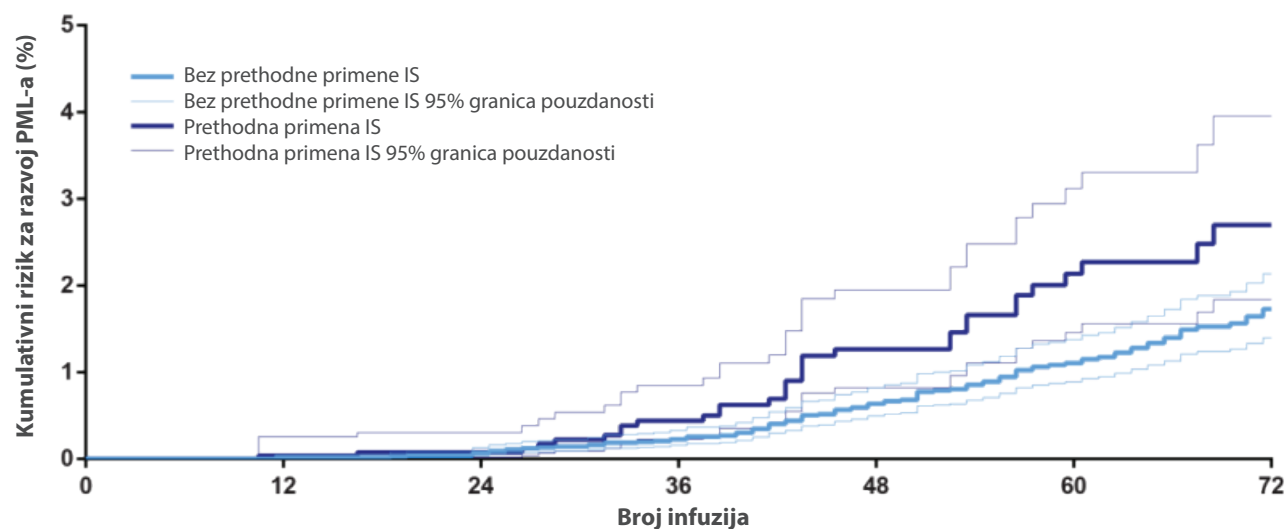
Izlaganje natalizumabu	Procenjeni rizik za razvoj PML-a na 1000 pacijenata				
	Pacijenti bez prethodne primene IS				Pacijenti sa prethodnom primenom IS-a
	Bez vrednosti indeksa	Indeks antitela ≤ 0,9	Indeks antitela > 0,9 ≤ 1,5	Indeks antitela > 1,5	
1 - 12 meseci	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13 - 24 meseca	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25 - 36 meseci	2	0,2	0,8	3	4
37 - 48 meseci	4	0,4	2	7	8
49 - 60 meseci	5	0,5	2	8	8
61 - 72 meseca	6	0,6	3	10	6

IS = imunosupresivi; JCV = John Cunningham virus; PML = progresivna multifokalna leukoencefalopatija

Procene rizika za razvoj PML-a kod pacijenata pozitivnih na anti-JCV antitela dobijene su primenom metode Life tabele koja je zasnovana na podacima udružene kohorte od 21 696 pacijenata koji su učestvovali u kliničkim ispitivanjima STRATIFY-2, TOP, TYGRIS i STRATA. Dalje stratifikovanje rizika za razvoj PML-a po intervalu indeksa anti-JCV antitela za pacijente koji nisu prethodno uzimali IS dobijena je iz kombinacije sveukupnog godišnjeg rizika sa distribucijom indeksa antitela. Procene rizika za razvoj PML-a kod pacijenata sa anti-JCV antitelima koji su prethodno bili izloženi IS-u zasnovane su na kliničkim podacima za lek TYSABRI gde se prethodna primena IS-a sastojala od sledećih IS lekova: mitoksantrona, metotreksata, azatioprina, ciklofosamida i mikofenolat mofetila. Rizik za razvoj PML-a kod pacijenata koji su negativni na anti-JCV antitela procenjen je na osnovu postmarketinških podataka dobijenih od približno 125.000 pacijenata izloženih leku TYSABRI. Izloženost je prikazana do perioda od 72 meseca jer su podaci za više od 6 godina oskudni.

Osim toga, neki lekari mogu smatrati Kaplan-Meier (KM) krivu korisnom jer daje vizuelni prikaz kumulativnog rizika za razvoj PML-a tokom vremena, korišćenjem analize vreme-događaj [Slika 2]. U KM krivi, procene rizika za razvoj PML-a za određenu vremensku tačku predstavljaju ukupni kumulativni rizik do te vremenske tačke (na primer, u vremenskoj tački od 48 meseci, procena rizika na KM krivi predstavlja ukupan rizik do 48 meseci, a ne rizik između 24 meseca i 48 meseci). Kao na Slici 1, podaci za te analize su takođe dobijeni iz udružene kohorte od 21 696 pacijenata koji su učestvovali u kliničkim ispitivanjima STRATIFY-2, TOP, TYGRIS i STRATA pa se takođe uzima u obzir pojedinačna dužina lečenja svakog pacijenta sa uračunatim pojedinačnim ispadima (npr. zbog prekida lečenja).

**Slika 2: Kumulativni rizik za razvoj PML-a tokom vremena za pacijente koji su pozitivni na anti-JCV antitela, stratifikovan po prethodnoj primeni IS-va**



	Broj ispitanika pod rizikom (a)						
Bez prethodne primene IS	18.616	16.130	12.925	9.755	6.880	4.379	2.277
Prethodna primena IS	3.080	2.671	2.201	1.693	1.159	720	366
	Kumulativni broj PML slučajeva (b)						
Bez prethodne primene IS	0	2	10	28	62	89	109
Prethodna primena IS	0	1	2	9	21	29	32

IS = imunosupresivi; JCV = John Cunningham-ov virus; PML = progresivna multifokalna leukoencefalopatija

NAPOMENA: Broj PML slučajeva nakon 72 infuzije: bez prethodne primene IS=11, prethodna primena IS=4.

Kod pacijenata sa nedostajućim podacim o statusu anti-JCV antitela i/ili prethodnoj primeni IS, metoda multiple imputacije se koristi da se imputira status.

(a) Prosečan broj ispitanika koji su bili u studiji, a nisu imali događaj na kraju određenog vremena tokom multiple imputacije

(b) Kumulativni broj PML slučajeva na kraju određenog vremena.

IZVOR: TYSABRIMS/PRAC-ART20/POOLED/F-TTPML-KM-PRIORIS-MI5-V2-SAS



### 2.3.6 Produženje intervala doziranja radi smanjenja rizika od PML-a

Treba napomenuti da je jedini odobreni interval doziranja leka TYSABRI primena 300 mg intravenskom infuzijom jednom u 4 nedelje. Videti SmPC, poglavlje 4.2 (Doziranje i način primene za trenutno odobreno doziranje).

Trenutno važeći podaci upućuju na značajno smanjenje rizika od PML-a kod pacijenata sa anti-JCV antitelima koji su lečeni lekom TYSABRI u prosečnom intervalu doziranja od približno 6 nedelja u poređenju sa odobrenim režimom doziranja svake 4 nedelje (videti SmPC, poglavlje 5.1 [Farmakodinamski podaci]). U skladu sa SmPC, poglavlje 4.4 (Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka) pri produženju intervala doziranja leka TYSABRI potreban je oprez jer nisu sprovedena nikakva prospektivna randomizirana kontrolisana klinička ispitivanja za procenu efikasnosti doziranja u intervalima od 6 nedelja, te nije utvrđen odnos koristi i rizika ni za koji interval doziranja osim za onaj na svake 4 nedelje. U jednom prospektivnom, randomiziranom, kontrolisanom kliničkom ispitivanju ('NOVA' study [109MS329], <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>; <https://clinicaltrials.gov>, NCT03689972) trenutno se ispituje efikasnost, podnošljivost i bezbednost produženja intervala doziranja na svakih 6 nedelja kod pacijenata koji su  $\geq 1$  godine stabilni pri doziranju na svake 4 nedelje.

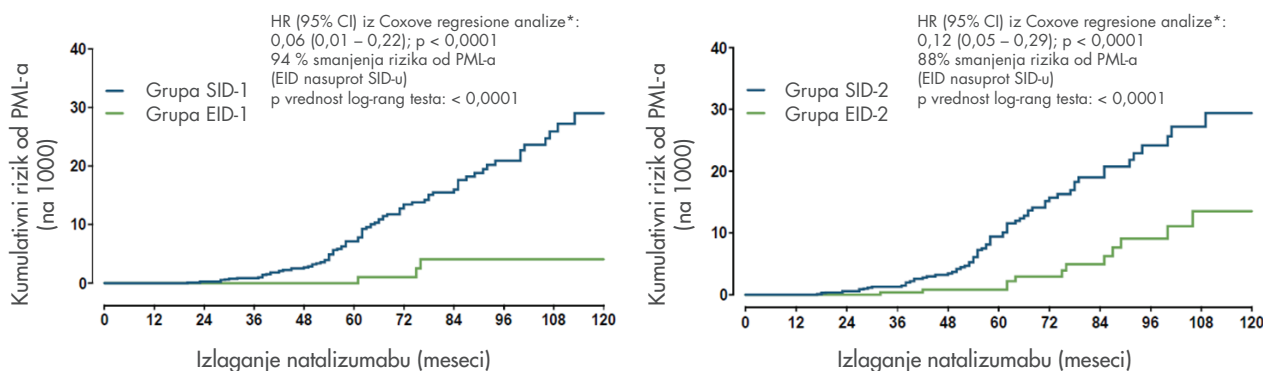
#### **Sažetak rezultata o produženom intervalu doziranja na temelju informacija iz stvarnog sveta**

Radi poređenja rizika od PML-a između pacijenata koji su primali odobrenu dozu i onih koji su primali dozu u produženim intervalima (EID), 2017. godine sprovedena je unapred određena, retrospektivna analiza pacijenata sa anti-JCV antitelima koji su primali lek TYSABRI u Sjedinjenim Američkim Državama.

Budući da nije postojao konsenzus o jedinstvenom definisanju prakse EID-a, unapred su postavljene 3 definicije kako bi obuhvatile različite prakse lečenja, ali slučajevi PML-a uočeni su samo za primarnu i sekundarnu definiciju. Primarna definicija određivala je period EID-a zasnovan na poslednjih 18 meseci primene leka TYSABRI. Kasnije analize pokazale su da je većina pacijenata na EID-u primala odobrenu dozu za vreme prvih 18 meseci primene leka TYSABRI. Srednji broj infuzija pacijenata na EID-u koji su primali na početku ili nakon početka definisanog EID perioda bio je između 12 i 17 infuzija za vreme primarne i sekundarne definicije. Sekundarna definicija određivala je period EID-a od  $\geq 6$  meseci u bilo kojem trenutku tokom istorije lečenja, pri čemu je većina obuhvaćenih pacijenata na EID-u prešla na EID nakon  $> 1$  godine odobrene doze (medijan od 25 doza). Za obe definicije pacijenti na EID-u imali su prosečne intervale doziranja od približno 6 nedelja. Kaplan-Meirove procene vremena do PML-a i rizika od PML za EID nasuprot odobrenoj dozi prikazane su na Slici 3. Zaključak je analize da je lečenje pacijenata sa anti-JCV antitelima EID-om, nakon perioda lečenja odobrenim intervalom doziranja, povezano sa statistički i klinički značajno nižim rizikom od PML-a u odnosu na lečenje odobrenom dozom. U tom skupu podataka nisu bili dostupni podaci o efikasnosti, što je onemogućilo bilo kakve zaključke u pogledu odnosa korist/rizik za EID. Iako rizik od PML-a za pacijente na EID-u može biti niži, kod njih je potrebno nadzirati PML prema istim smernicama kao i kod pacijenata koji primaju odobrenu dozu (SmPC, poglavlje 4.4 [Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka]).



### Slika 3: Kaplan-Meierove procene kumulativnog rizika od PML-a za analize primarnog (A) i sekundarnog (B) EID-a



Broj pacijenata pod rizikom†											
Grupa SID	13132	13132	10596	7850	5989	4236	2775	1823	1205	734	296
Grupa EID	1988	1988	1817	1502	1225	958	700	515	374	247	113
Kumulativni broj slučajeva PML-a‡											
Grupa SID	0	0	3	9	22	45	68	74	82	87	89
Grupa EID	0	0	0	0	0	0	1	3	3	3	3

Broj pacijenata pod rizikom†											
Grupa SID	15424	13104	8083	5629	4134	2829	1756	1117	718	440	172
Grupa EID	3331	3285	2949	2463	1990	1494	1063	756	535	342	145
Kumulativni broj slučajeva PML-a‡											
Grupa SID	0	0	6	11	22	43	58	63	68	70	71
Grupa EID	0	0	0	1	2	2	5	7	10	12	12

CI = interval pouzdanosti; EID = produženi interval doziranja; HR = odnos rizika; PML = progresivna multifokalna leukoencefalopatija; SID = standardni interval doziranja.

\*Coxov model SID-a nasuprot EID-u kao kovarijable obuhvata starost, pol, prethodnu primenu terapije imunosupresivima, grupu EID/SID i kalendarsku godinu početka primene leka TYSABRI.

†Broj pacijenata koji su i dalje bili u ispitivanju i nisu imali PML na kraju navedenog perioda.

‡Kumulativni broj slučajeva PML-a na kraju navedenog perioda.

### Rezultati iz podataka o modeliranju efikasnosti

Prethodni modeli izlaganja/odgovora upućivali su na to da bi efikasnost bila manja kod pacijenata koji su započeli terapiju lekom TYSABRI u dozama različitim od 300 mg svake 4 nedelje. Nezavisne publikacije izeštavaju o efikasnosti lečenja pri dužim intervalima doziranja u kliničkoj praksi sprovedenih u populacijama pacijenata koji su inicijalno primali doze u intervalima od 4 nedelje pa naknadno prešli na duže intervale doziranja. Ažurirani farmakokinetički (PK)/farmakodinamički (PD) modeli efikasnosti iz podataka kliničkih ispitivanja koja je sprovodio nosilac dozvole za lek u promet upućuju na to da je efikasnost doziranja u intervalima od 6 nedelja sličnija odobrenoj dozi ako pacijenti pređu na doziranje u intervalima od 6 nedelja nakon ≥ 1 godine lečenja odobrenom dozom. Radi istraživanja rizika od povratka aktivnosti MS-a za pacijente različite telesne težine (40 - 59 kg, 60 - 79 kg, 80 - 99 kg, 100 - 120 kg) i intervala doziranja (jednom svakih 5 nedelja, jednom svakih 6 nedelja, jednom svakih 7 nedelja i jednom svakih 8 nedelja) razvijeni su modeli PK/PD/efikasnost iz podataka iz ispitivanja RESTORE (n = 175), koje je obuhvatalo samo pacijente koji su ≥ 1 godine lečeni odobrenom dozom bez recidiva u prethodnoj godini. Ti modeli upućuju na to da se rizik od povratka aktivnosti MS-a za pacijente koji prelaze na duže intervale doziranja povećava sa porastom telesne težine (naročito ≥ 80 kg) i dužine intervala doziranja (naročito ≥ 7 nedelja). Za validaciju tih modela nisu sprovedena nikakva prospektivna ispitivanja. Preporučuje se da lekari kod svih pacijenata koji promene intervale doziranja prate potencijalne znakove povratka aktivnosti MS-a na isti način na koji bi ih pratili kod pacijenata koji pređu na neku drugu terapiju i da se upute na informacije u SmPC-u i u ovom dokumentu. Češće praćenje preporučuje se za pacijente veće telesne težine (≥ 80 kg) ili sa dužim intervalima doziranja (≥ 7 nedelja).

## 2.3.7 Preporučeno praćenje pacijenata

### 2.3.7.1 Testiranje na anti-JCV antitela

Testiranje seruma na prisustvo anti-JCV antitela daje dodatne podržavajuće informacije za stratifikovanje rizika terapije lekom TYSABRI. Preporučuje se testiranje na serumska anti-JCV antitela pre početka terapije lekom TYSABRI ili kod pacijenata koji primaju lek TYSABRI sa nepoznatim statusom antitela. Pacijenti negativni na anti-JCV antitela još uvek mogu biti pod rizikom za razvoj PML-a iz razloga kao što je nova infekcija JCV-om, varirajući status antitela ili lažno negativan rezultat testa. Preporučuje se ponovno testiranje pacijenata negativnih na anti-JCV antitela i pacijenata sa niskim indeksom koji nisu prethodno uzimali IS svakih 6 meseci nakon što prođu 2 godine lečenja zbog informisanja o odgovarajućem MRI praćenju.

**Za pacijente koji u bilo kojem trenutku imaju pozitivan test na anti-JCV antitela treba smatrati da imaju povećan rizik od razvoja PML-a, nezavisno od bilo kojih prethodnih ili naknadnih rezultata testiranja na antitela.**

Testiranje treba sprovoditi isključivo odgovarajućim i validiranim testom, kao npr. STRATIFY JCV® DxSelect™. Test na Anti-JCV antitela ne treba koristiti za postavljanje dijagnoze PML-a. Testiranje na anti-JCV antitela ne treba sprovoditi za vreme izmene plazme ili najmanje 2 nedelje nakon izmene plazme (PLEX) zbog uklanjanja antitela iz seruma.

### 2.3.7.2 Preporučeno MRI praćenje radi ranog otkrivanja PML-a

U kliničkoj praksi MRI se pokazao korisnim za praćenje pacijenata sa MS-om. On može pomoći u razlikovanju lezija PML-a od MS plakova kod pacijenata koji razvijaju nove neurološke simptome ili znakove kada su na terapiji. Često MRI praćenje pacijenata sa visokim rizikom od PML-a može dovesti do ranije dijagnoze PML-a i boljih kliničkih ishoda.

Preporuke za MRI praćenje su sumirane u nastavku:

**a) Pre započinjanja terapije lekom TYSABRI treba obezbediti skorašnji (obično ne stariji od 3 meseca) potpuni MRI snimak (Tabela 1) kao referencu, te ga treba ponavljati barem jednom godišnje.** Kod svih pacijenata koji primaju lek TYSABRI kliničari treba da analiziraju potpune godišnje MRI u smislu traženja eventualnih znakova PML-a.

**b) Kod pacijenata sa većim rizikom za razvoj PML-a treba razmotriti češće MRI praćenje (npr. na svakih 3-6 meseci) koristeći skraćeni protokol (Tabela 1).**

To uključuje sledeće:

- Pacijente koji imaju sva 3 faktora rizika za razvoj PML-a (tj. imaju pozitivna anti-JCV antitela i duže su od 2 godine na terapiji lekom TYSABRI, i primali su prethodno IS terapiju)

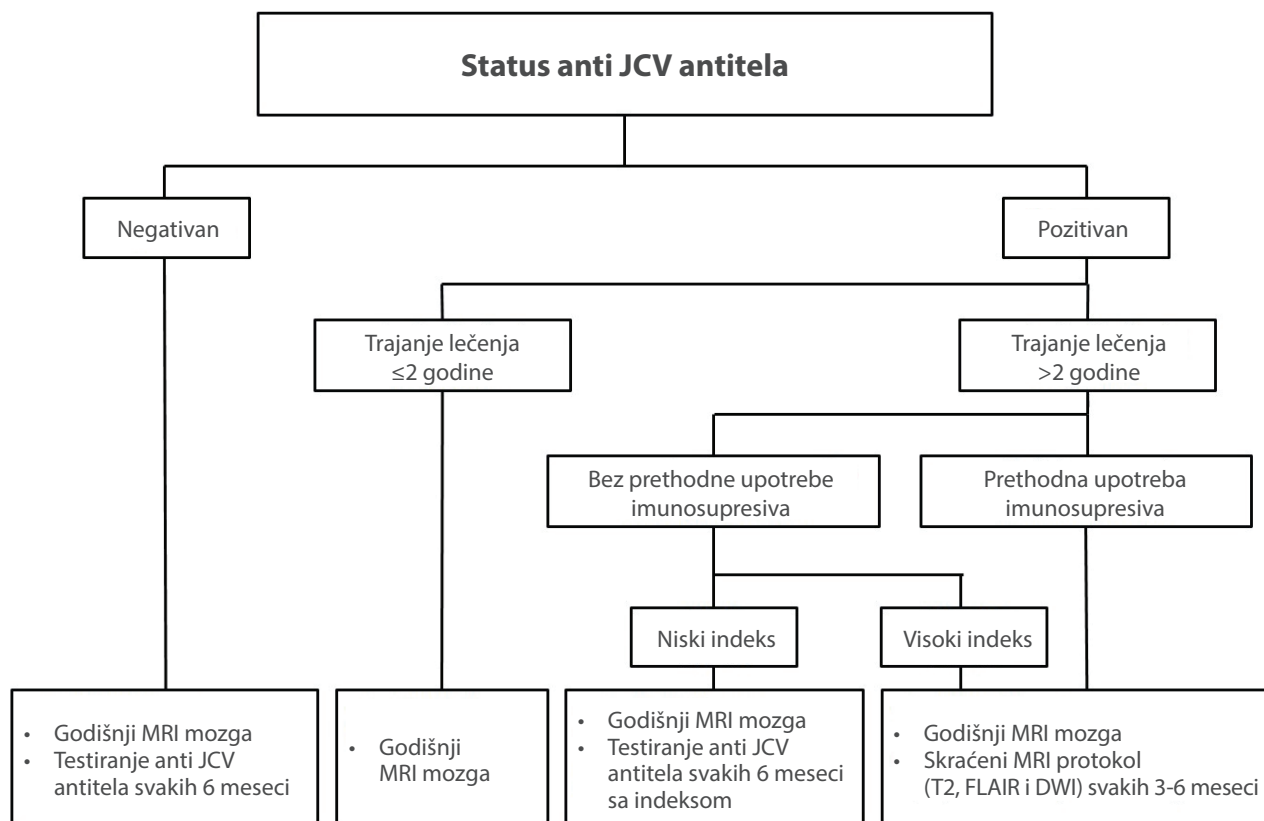
ili

- Pacijente koji imaju visok indeks anti-JCV antitela, a primali su više od 2 godine terapiju lekom TYSABRI, ali nemaju prethodnu istoriju IS terapije.

Trenutni dokazi ukazuju na to da je rizik za razvoj PML-a nizak kada je vrednost indeksa jednaka ili ispod 0,9, a znatno se povećava kod vrednosti iznad 1,5 kod pacijenata koji primaju lek TYSABRI duže od 2 godine. Pri donošenju odluka o MRI praćenju treba uzeti u obzir navedene činjenice s tim da se za pacijente sa vrednostima indeksa između 0,9 i 1,5 preporučuje slobodno mišljenje lekara u donošenju ove odluke.

**Sažetak preporučenog praćenja je prikazan na Slici 4.**

**Slika 4: Preporučeno praćenje pacijenata**



DWI = difuzno ponderano snimanje; FLAIR = potiskivanje signala tečnosti u inverznoj sekvenci;  
JCV = John Cunninghamov virus; MRI = snimanje magnetnom rezonancom

**Tabela 1: Protokoli MRI snimanja**

Jačina polja skenera > 1.5 T, debljina sloja ≤ 5 mm, bez praznina i sa celokupnom pokrivenošću mozga. Aksijalne slike opisane od subkalosalne linije.

<b>Kompletni protokol MRI snimanja</b> (osnovni i redovni godišnji pregledi za sve pacijente)	<b>Skraćeni protokol MRI snimanja</b> (praćenje bezbednosti kod visoko rizičnih pacijenata)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sagitalni i aksijalni 2D FLAIR ili 3D FLAIR</li> <li>• Aksijalna FSE PD/T2</li> <li>• Aksijalni DWI sa ADC-om</li> <li>• Aksijalni SE T1-ponderani predkontrastni i postkontrastni ili 3D T1-ponderani predkontrastni i postkontrastni</li> <li>• Injekcija Gd 0,1 mmol/kg kroz 30 sekundi</li> <li>• 5 min razmaka nakon injekcije kontrasta</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sagitalni i aksijalni 2D FLAIR ili sagitalni 3D FLAIR sa aksijalnim i koronalnim reformatom</li> <li>• Aksijalna FSE PD/T2</li> <li>• Aksijalni DWI s ADC-om</li> </ul>

2D = dvodimenzionalni; 3D = trodimenzionalni; ADC = pojavni koeficijent difuzije; DWI = difuzno ponderano snimanje; FLAIR = potiskivanje signala tečnosti u inverznoj sekvenci; FSE = brzi spin echo; Gd = gadolinijum; MRI = snimanje magnetnom rezonancom; SE = spin echo.

Ako su otkrivene MRI lezije koje ukazuju na PML, kompletni MRI protokol treba proširiti i na kontrastom poboljšano T1 pondirano snimanje za otkrivanje zapaljenskih karakteristika i moguću podudarnost PML-a i inflamatornog sindroma imunske rekonstitucije (IRIS) povezanog sa PML-om, naročito tokom praćenja. Takođe se preporučuje da uz zahtev za MRI praćenje, lekari koji leče obaveste radiologa da u diferencijalnoj dijagnozi treba razmotriti PML ili druge oportunističke infekcije.

### 2.3.8 Dijagnoza PML-a

Izjava o konsenzusu o dijagnostičkim kriterijumima za PML koju je objavila Američka neurološka akademija (American Academy of Neurology) zahteva kliničke, radiografske i virusološke nalaze ili tipične histopatološke nalaze i prisutnost JCV-a. Ti prethodni kriterijumi ukidaju potrebu za biopsijom mozga, ali za definitivnu dijagnozu PML-a zahtevaju kompatibilne kliničke nalaze i nalaze MRI i dodatno otkrivanje DNK JCV-a u cerebrospinalnoj tečnosti (CSF) lančanom reakcijom polimeraze (PCR); međutim, na osnovu alternativnog klasifikacionog sistema lekarima se savetuje da se kod pacijenata sa MS-om lečenih lekom TYSABRI dijagnoza PML-a može smatrati potvrđenom i bez prisustva kliničkih simptoma (videti poglavlje 2.3.8.4).

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Lek TYSABRI spada u grupu bioloških lekova i pri prijavi sumnje na neželjene reakcije potrebno je navesti zaštićeno ime leka i broj primenjene serije.

Sumnju na neželjene reakcije na lek potrebno je da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) na jedan od sledećih načina:

- popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs) i slanjem:
  - poštom na adresu Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Nacionalni centar za farmakovigilancu, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd, Republika Srbija
  - telefaksom na (011) 3951 130 ili
  - elektronskom poštom na [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)
- popunjavanjem ONLINE prijave dostupne na internet stranici [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

#### 2.3.8.1 Opšta načela

Sve pacijente lečene lekom TYSABRI treba redovno klinički pratiti kako bi se omogućilo rano otkrivanje promena neurološkog statusa. **Ako se kod pacijenata lečenih lekom TYSABRI razviju bilo koji novi neurološki simptomi, kao dijagnozu uvek treba uzeti u obzir PML.**

Pacijenti i njihovi partneri i negovatelji moraju biti obavesteni o simptomima koji se mogu pojaviti, a indikativni su za ranu fazu PML-a (videti poglavlje 3.2, Dodatak 3 i 4) pa ih treba savetovati da je zbog ovih simptoma potreban oprez dok pacijent prima terapiju lekom TYSABRI, i takođe otprilike 6 meseci nakon poslednje doze leka TYSABRI (PML je prijavljen i do 6 meseci nakon poslednje doze leka TYSABRI kod pacijenata koji nisu imali nalaze koji ukazuju na PML u trenutku prestanka uzimanja leka).

**U svim slučajevima u kojima je indikovano dalje ispitivanje zbog promena neurološkog statusa ili promena u MRI mozga, terapiju lekom TYSABRI treba prekinuti i ne uvoditi je ponovo dok se sa sigurnošću ne isključi patologija koja nije povezana sa MS-om.**

**Imajući u vidu PD leka, ne očekuje se da bi prekid terapije lekom TYSABRI u kratkom trajanju (nekoliko dana ili nedelja), narušio njegovu terapeutsku efikasnost (videti poglavlje 2.3.6). Lek TYSABRI se sme ponovo uvesti u terapiju samo ako se pouzdano isključi dijagnoza PML-a (ako je potrebno, ponavljanjem kliničkih, MRI i laboratorijskih pretraga ako i dalje postoji sumnja na PML).**

Odluka o privremenom prekidu primene leka TYSABRI može se zasnovati na inicijalnoj kliničkoj slici, MRI nalazima, razvoju simptoma ili znakova i/ili odgovoru na lečenje kortikosteroidima.

**Potvrdi li se PML lek TYSABRI treba trajno isključiti iz lečenja.**

#### 2.3.8.2 Klinička procena

Bilo koji novi ili recidivirajući neurološki simptomi se moraju hitno i pažljivo evaluirati kako bi se potvrdila osnovna patologija, a kod pacijenata čiji je MS pod kontrolom, takve promene opravdavaju sumnju na PML (ili neku drugu oportunističku infekciju). Važno je napomenuti da prisutnost novonastalih neuroloških simptoma nije neophodna za dijagnozu PML-a (u okruženju drugih potvrdnih dokaza), a prijavljeni su i slučajevi asimptomatskog PML-a. Kod asimptomatskih pacijenata sa visokim i niskim rizikom, svaku novu sumnjivu leziju, kod preporučene MRI procene za praćenje rizika za razvoj PML-a, treba pažljivo proceniti, naročito kada je sproveden skraćeni protokol (videti poglavlje 2.3.8.3) Tabela 2. naglašava kliničke

karakteristike koje mogu pomoći pri razlikovanju MS-a od PML-a. Treba napomenuti da u tabeli nisu navedene sve karakteristike kao i da među simptomima ta 2 klinička stanja može biti velikih preklapanja. **Lekari moraju biti svesni da će možda biti teško razlikovati kliničke karakteristike PML-a i drugih oportunističkih infekcija od MS-a, naročito u ranom stadijumu razvoja.** Važno je znati anamnestičke podatke i karakteristike ranijih i trenutnih simptoma i znakova jer će to olakšati zbrinjavanje pacijenata lečenih lekom TYSABRI.

**Tabela 2: Kliničke karakteristike MS-a i PML-a**

	Karakteristike koje upućuju na:	
	MS	PML
Početak	Akutni	Subakutni
Razvoj	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tokom sati i dana</li> <li>• Normalno se stabilizuju</li> <li>• Spontano prolaze čak i bez lečenja</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tokom nedelja</li> <li>• Progresivni</li> </ul>
Klinička slika	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diplopija</li> <li>• Parestezija</li> <li>• Parapareza</li> <li>• Optički neuritis</li> <li>• Mijelopatija</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afazija</li> <li>• Promene ponašanja ili kognitivne promene i neuropsihološke promene</li> <li>• Retrohijazmalni vidni deficit</li> <li>• Hemipareza</li> <li>• Napadi</li> <li>• Ataksija (za GCN)</li> </ul>

GCN = neuronopatija granularnih ćelija; MRI = snimanje magnetnom rezonancom; MS = multipla skleroza; PML = progresivna multifokalna leukoencefalopatija.

**Napomena: PML se može manifestovati i drugim kliničkim karakteristikama koje nisu navedene u ovoj tabeli. PML je moguće otkriti MRI snimanjem pre pojave kliničkih manifestacija.**

Ako se u diferencijalnoj dijagnozi u obzir uzima i PML, treba što pre obaviti dalje pretrage, uključujući MRI procenu (Tabela 3) i lumbalnu punkciju, kao i procenu CSF-a.

Doziranje leka TYSABRI potrebno je obustaviti dok se ne isključi PML (ili neka druga oportunistička infekcija).

Simptomi PML-a odražavaju multifokalan obrazac demijelinizacije. U uznapredovalim stadijumima infekcije sa rasprostranjenim lezijama je gotovo uvek prisutno pogoršanje vizuelnih, motoričkih i kognitivnih funkcija, kortikalno slepilo, naglašena slabost (npr. hemipareza) i bihevioralne smetnje. Drugi simptomi obuhvataju senzorne deficite, vertigo i napade. Ovi simptomi, kao i njihov razvoj, mogu pomoći pri diferencijaciji nastanka PML-a od tipičnih simptoma recidiva MS-a, ali može biti i nekih preklapanja.

Simptomi JCV GCN-a slični su simptomima PML-a (tj. cerebelarni sindrom). U JCV GCN-u serijski MRI snimci mozga pokazuju ozbiljnu progresivnu cerebelarnu atrofiju tokom nekoliko meseci, a u CSF-u se detektuje DNK JCV-a. Slično razvoju novih neuroloških simptoma koji ukazuju na nastanak PML-a, terapiju lekom TYSABRI potrebno je obustaviti ako se posumnja na JCV GCN i/ili PML i trajno prekinuti ako se ta sumnja potvrdi.

### 2.3.8.3 Diferencijacija PML-a od relapsa MS-a magnetnom rezonancijom (MRI)

Kompletni MRI protokol (Tabela 1.) po mogućstvu sa kontrastom i bez njega, za praćenje pacijenata koji su na terapiji lekom TYSABRI, se preporučuje za dobijanje najboljih mogućih slika kao pomoć u donošenju kliničke odluke. Potiskivanje signala tečnosti u inverznoj sekvenci (FLAIR) je najosetljivija sekvenca za otkrivanje PML-a. Sekvence difuzno pondiranog snimanja (DWI) mogu takođe biti od pomoći u razlikovanju novih lezija od hroničnih MS plakova i MRI promena u odnosu na prethodno skeniranje. Parametre MRI sekvenci za svaki MRI uređaj treba odabrati tako da se dobije najbolji mogući prikaz anatomije CNS-a i prikaz MS lezija. Dosledno pridržavanje standardnog MRI protokola pomoći će u prepoznavanju ranih promena na MRI-u (Tabela 3).

#### Tabela 3: Karakteristike MRI nalaza

U tabeli su prikazane karakteristike MRI nalaza koje treba uzeti u obzir pri diferencijalnoj dijagnozi MS-a i PML-a

Karakteristika	MS	PML
Lokacija lezija	Fokalno, periventrikularno ili duboko u beloj masi. Lezije se mogu nalaziti u svim područjima mozga, optičkim nervima i kičmenoj moždini.	Asimetrične, fokalne, ili multifokalne. Subkortikalna ili difuzna bela masa, kortikalna siva masa i duboko siva masa, moždano stablo, srednje peteljke malog mozga. PML nije uočen u kičmenoj moždini ni u optičkim nervima
Oblik i granice lezija	Elipsasti ili plamenasti oblik; oštre ivice, često perilezijski edem.	Nepravilan oblik, prstenasta projekcija prema korteksu. Slabo izražene ivice prema beloj masi, oštra granica prema sivoj masi.
Način širenja	Inicijalno se povećavaju tokom narednih dana ili nedelja, a sledi smanjenje veličine tokom meseci.	Progresivno povećanje u veličini.
Prisutnost masenog efekta	Velike akutne lezije mogu pokazivati maseni efekat.	Nema masenog efekta.
T2 snimci	Homogeni hiperintenzitet sa okolnim edemom.	Difuzni hiperintenzitet, često sa inkluzijama mikrocističnih punktata. Perilezijski noduli u blizini primarne lezije (galaksija mlečnog puta).
T1 snimci	Akutne lezije: hipointenzivne ili izointenzivne; intenzitet signala sa vremenom raste.	Izointenzivne do hipointenzivne na početku, intenzitet signala se smanjuje sa vremenom.
FLAIR snimci	Hiperintenzivne, oštro ograničene.	Hiperintenzivne. Najosetljivija sekvenca za detekciju PML-a.
Sa pojačanjem kontrasta u akutnim lezijama	Homogeni nodularni prsten ili otvoreno prstenasto pojačanje, odgovara obliku i veličini lezije. Povlačenje kroz 1-2 meseca.	43% lezija pokazuje pojačanje u vreme pojavljivanja nehomogenog ili nodularnog izgleda. Pojačanje ne odgovara obliku ili veličini lezije. Pojačanje povećano uz IRIS.
DWI	Akutne lezije hiperintenzivne. Hronične lezije izointenzivne.	Akutne lezije su hiperintenzivne. Razlikuje nove PML lezije unutar zona hronične WM bolesti. Nema ograničenja na ADC.
Atrofija	Difuzna atrofija sa progresijom MS bolesti	U pogođenim područjima post PML-IRIS encefalomalacija i difuzna atrofija mozga.

ADC = pojavni koeficijent difuzije; DWI = difuzno pondirano snimanje; FLAIR = potiskivanje signala tečnosti u inverznoj sekvenci; IRIS = inflamatorni sidrom imunske rekonstitucije; MRI = snimanje magnetnom rezonancijom; MS = multipla skleroza; PML = progresivna multifokalna leukoencefalopatija.



### 2.3.8.4 Laboratorijske analize

**Dijagnoza PML-a potvrđuje se detekcijom JCV DNK-a PCR-om u CSF-u simptomatskih ili asimptomatskih pacijenata sa MRI nalazima koji odgovaraju PML-u.** Međutim, negativni JCV PCR rezultat ne isključuje moguću dijagnozu PML-a, posebno jer su lezije malog volumena povezane sa manjim brojem kopija virusa. Ako JCV DNK nije otkriven u CSF-u, a klinički ili na osnovu MRI sumnja na PML i dalje bude prisutna uprkos tome što je rezultat PCR-a u loklanoj ili referentnoj laboratoriji negativan na JCV DNK (tj. nije detektovan), preporučuje se da se ponovi lumbalna punkcija. Biopsija mozga za otkrivanje JCV-a dolazi u obzir kao opcija ako JCV DNK nije otkriven u ponovljenom pregledu CSF-a, a naročito ako je rezultat zasnovan na testu ograničene osetljivosti sa limitom detekcije (LoD) višim od 11 kopija/mL.

Analizu treba obaviti kvantitativnom PCR metodom u realnom vremenu (engl. *quantitative real time PCR*), kako bi se omogućila najveća osetljivost i specifičnost detekcije, s tim da se preporučuje korišćenje testa sa LoD-om od najmanje 11 kopija/mL. Ovaj nivo detekcije je dijagnostički relevantan jer je PML potvrđen kod pacijenata sa niskim brojem kopija u CSF-u.

Uzorke CSF-a treba analizirati što je pre moguće kako bi se olakšala dijagnoza PML-a. Nosilac dozvole za lek (MAH) nije u poziciji da sertifikuje bilo koju laboratoriju. Ipak MAH-u je poznata centralna laboratorija (Unilabs, Kopenhagen, Danska) sa mogućnošću sprovođenja PCR metode u realnom vremenu specifične za detekciju JCV DNK-a u CSF-u.

Test u realnom vremenu u Unilabs-u je razvijen i kvalifikovan u „Translational Sciences“ odeljenju nosioca dozvole, pa je prosleđen Unilabs-u na validaciju i kliničku upotrebu. Taj test u realnom vremenu u Unilabs-u ima LoD od 11 kopija/mL.

CSF analiza JCV DNK sastoji se od uzimanja uzoraka i slanja u referentnu laboratoriju. Sve detalje o postupku sakupljanja, rukovanja i slanja uzoraka u referentnu laboratoriju možete dobiti od nosioca dozvole za lek u Republici Srbiji, Medis Pharma d.o.o. Beograd, telefonom na (011) 312 9624 ili na e-mail: **medical.affairs@medis.si**.

### 2.3.9 Postupanje kod PML-a

#### **Imunološka rekonstitucija**

Dostupni podaci sugerišu da je rano prepoznavanje PML-a važno za optimalni klinički ishod te da, čim se posumnja na PML, treba smesta obustaviti lek TYSABRI [Clifford, 2015]. Zabeležena je i brza eliminacija leka TYSABRI iz tela pomoću PLEX-a i/ili imunoadsorpcije (IA) sa ciljem ubrzane obnove imunskog nadzora CNS-a. Preporučuje se pažljivo razmotranje potrebe za PLEX-om i, ako se koristi, pacijente treba pomno pratiti u pogledu razvoja IRIS-a (videti poglavlje 2.3.9.1), koji pogađa gotovo sve pacijente lečene PLEX-om zbog PML-a povezanog sa primenom leka TYSABRI, te se čini da se događa češće nego kod pacijenata koji nisu lečeni PLEX-om. Na osnovu retrospektivne analize pacijenata lečenih natalizumabom, od kada je odobren, nije uočena razlika u dvogodišnjem preživljavanju nakon dijagnostikovanja PML-a između pacijenata koji su primili PLEX i koji nisu. Lekari bi trebali koristiti medicinsku procenu pri razmatranju primene PLEX-a za lečenje PML-a.

#### **Antivirusni i drugi adjuvantni lekovi**

Dosad niti jedno kliničko ispitivanje nije pokazalo korisne efekte antivirusnih lekova u zbrinjavanju PML-a. Meflokin, antimalarični kinolon, dokazano inhibira replikaciju JCV-a u ćelijskim kulturama, a postoje anegdotski izveštaji o njihovoj primeni u lečenju PML-a sa povoljnim ishodima. Međutim, retrospektivne analize nisu uspele da dokažu korist. Štaviše, međunarodno randomizovano kliničko ispitivanje lečenja PML-a meflokinom prekinuto je ranije, nakon što preliminarnе analize nisu dokazale in vivo antivirusnu aktivnost na JCV ni efekat na kliničku onesposobljenost, parametre MRI ili preživljavanje; međutim, budući da je većina pacijenata bila HIV pozitivna, smislена analiza pacijenata sa PML-om koji nije povezan sa HIV-om nije bila mogućа.

Mirtazapin je antagonist 5HT<sub>2A</sub> receptora serotonina koji se uveliko koristi za lečenje psihijatrijskih poremećaja. In vitro ispitivanja dokazala su da JCV koristi 5HT<sub>2A</sub> receptor serotonina i sijaliliranih oligosaharida za ulazak u ćeliju i da antagonisti 5HT<sub>2A</sub> receptora serotonina mogu inhibirati infekciju JCV-om u humanim glijalnim ćelijama. Mirtazapin je korišćen za lečenje PML-a na osnovu toga što bi mogao sprečiti širenje virusa. Međutim, postoje i in vitro dokazi da PML-mutirajući i divlji sojevi JCV-a koriste alternativne nesijalilirane puteve kojima inficiraju ćelije. Kao i sa meflokinom, anegdotalni izveštaji upućuju na korist od mirtazapina u lečenju PML-a povezanog sa lekom TYSABRI. Međutim, retrospektivnim analizama se



korist nije mogla potvrditi, iako autori 1 analize upućuju na to da bi mirtazapin mogao povećati preživljavanje kod PML-a povezanog sa lekom TYSABRI na osnovu povećane stope jednogodišnjeg preživljavanja kod 16 pacijenata lečenih mirtazapinom u poređenju sa prethodno prijavljenom stopom jednogodišnjeg preživljavanja kod 336 pacijenata kod kojih lečenje mirtazapinom nije procenjeno.

Faktor stimulacije granulocitnih kolonija se takođe koristio za lečenje PML-a povezanog sa lekom TYSABRI. U jednom medicinskom centru 17 pacijenata tretirano je filgrastimom da bi se indukovala imunološka aktivacija. Osmoro pacijenata primilo je i PLEX, a IRIS je prijavljen kod većine pacijenata u ispitivanju. Funkcionalni ishodi su bili mešoviti.

Primena drugih antivirusnih lekova prijavljena je u izveštajima o pojedinačnim slučajevima ili serijama sa malim brojem slučajeva PML-a povezanog sa lekom TYSABRI, ali je bilo ograničenih dokaza o kliničkoj koristi.

### **2.3.9.1 Lečenje inflamatornog sindroma imunske rekonstitucije**

Kliničko neurološko pogoršanje kod pacijenata sa PML-om i/ili JCV GCN-om može biti izazvano JCV-posredovanom destrukcijom tkiva CNS-a ili nakon obnove imunske funkcije intracerebralnom zapaljenskom imunskom reakcijom, poznatom pod nazivom inflamatorni sindrom imunske rekonstitucije (IRIS). Na IRIS se generalno sumnja kada pacijenti sa PML-om pokažu znakove kliničkog pogoršanja koje je obično, ali ne i uvek, praćeno gadolinijumskim pojačavanjem PML lezija, sa ili bez masenog efekta, na MRI-u mozga. Kliničko pogoršanje je rezultat lokalne zapaljenske reakcije, uključujući edem, a manifestuje se kao pogoršanje neuroloških simptoma uključujući hemiparezu, ataksiju, abnormalnosti u govoru, smetnje vida, kognitivne/bihejvioralne promene, i napade (zavisno od lokacije IRIS-a). Mogu se pojaviti teške posledice, uključujući komu i smrt. Iako se može očekivati da se količina JCV-a u CSF-u smanjuje u okruženju IRIS-a, takođe je moguće i da se poveća zbog popuštanja hematoencefalne barijere i otpuštanja JCV-a iz ćelija liziranih tokom IRIS-a.

Kod pacijenata lečenih lekom TYSABRI, IRIS se javio unutar nekoliko dana do nekoliko nedelja nakon uklanjanja leka TYSABRI PLEX-om ili IA-om. Iako zapaljenska reakcija koja sledi nakon imunske rekonstitucije može biti neophodan korak za uklanjanje JCV-om inficiranih ćelija, lečenje aktivne imunske reakcije može postati neophodno radi prevencije potencijalne štete izazvane IRIS-om, koja može biti životno ugrožavajuća i zahtevati zbrinjavanje u jedinici intenzivne nege. Stoga, nakon PLEX-a ili IA-a, periodično kliničko praćenje pacijenata, uključujući MRI praćenje, može biti korisno za rano otkrivanje IRIS-a. Dijagnoza i zbrinjavanje IRIS-a je kontraverzno pitanje i ne postoji konsenzus vezan za lečenje. Međutim, nedavno je predloženo da kortikosteroidi mogu biti korisni u lečenju IRIS-a, naročito kod pacijenata sa teškim do životno ugrožavajućim IRIS-om. Sledeći režimi lečenja IRIS-a steroidima su opisani u literaturi:

1. Oralni prednizon u dozi od 1,5 mg/kg/dan 2 puta nedeljno sa postepenim smanjenjem doze tokom 2 meseca
2. Intravenski metilprednizolon (1 g/dan 3 ili 5 dana) sa postepenim smanjenjem oralne doze tokom 2 meseca

Ako se pojavi dalje pogoršanje tokom postepenog smanjenja doze steroida, pa je procenjeno da je to zbog nastavljanja ili novih zapaljenskih reakcija, može biti potreban nastavak terapije višim dozama steroida.

Profilaktičko lečenje steroidima trenutno nije preporučljivo. Budući da se naučna i medicinska saznanja uključujući dijagnostičke kriterijume i lečenje IRIS-a brzo razvijaju, molimo da za najnovije informacije o preporukama lečenja kontaktirate nosioca dozvole za lek u Republici Srbiji, Medis Pharma d.o.o. Beograd, telefonom na (011) 312 9624 ili na e-mail: [medical.affairs@medis.si](mailto:medical.affairs@medis.si).

#### **Druga lečenja**

Bilo je nekih izveštaja o upotrebi maraviroka, koji blokira C-C hemokinskim receptorom tipa 5 posredovanu inflamaciju tkiva, u svrhu prevencije i lečenja IRIS-a kod pacijenata sa PML-om povezanim sa lekom TYSABRI. Međutim, njihov efekat na klinički ishod je osporavan. Dodatno, randomizovano, placebo kontrolisano ispitivanje maraviroka kod HIV-pozitivnih pacijenata nije uspešno da pokaže zaštitu od IRIS-a nakon započinjanja antiretrovirusne terapije.

IRIS se kod pacijenata sa PML-om povezanim sa lekom TYSABRI pokušavao usporiti i lečiti i intravenskim imunoglobulinima. Međutim, podaci su ograničeni na samo nekoliko prikaza slučajeva, a klinički ishodi su bili nekonzistentni.

Napadi su povezani sa IRIS-om, pa je pri lečenju pacijenata od IRIS-a potrebno razmotriti i taj rizik. Mirtazapin i meflokin mogu smanjiti prag za napade,, a preventivno lečenje antiepilepticima se u nekim slučajevima pokazalo korisnim .

Budući da se naučna i medicinska saznanja, uključujući dijagnostičke kriterijume i lečenje IRIS-a konstantno razvijaju, molimo da za najnovije informacije o preporukama lečenja kontaktirate nosioca dozvole za lek u Republici Srbiji, Medis Pharma d.o.o. Beograd, telefonom na (011) 312 9624 ili na e-mail: [medical.affairs@medis.si](mailto:medical.affairs@medis.si).

### **2.3.10 Prognoza**

Poboljšano preživljavanje od PML-a nakon terapije lekom TYSABRI povezano je sa mlađom populacijom u trenutku dijagnoze PML-a, manjom funkcionalnom nesposobnošću pre dijagnoze PML-a, manjom količinom JCV-a u trenutku dijagnoze PML-a, te više lokalizovanom zahvaćenošću mozga na MRI snimcima prilikom dijagnoze. Pored toga, prema izveštajima, pacijenti bez simptoma prilikom dijagnoze PML-a imaju bolje preživljavanje i manje funkcionalne onesposobljenosti od pacijenata sa simptomima prilikom dijagnoze PML-a. Za informacije o ishodima povezanim s PLEX-om videti poglavlje 2.3.9.

#### **Asimptomatski PML (u poređenju sa simptomatskim PML-om)**

Prijavljeni su slučajevi asimptomatskog PML-a, na koje se najpre sumnjalo na osnovu MRI nalaza i kasnije potvrdilo pozitivnim nalazom JCV DNK u CSF-u.

U poređenju sa simptomatskim pacijentima sa PML-om, asimptomatski pacijenti su imali kraće vreme od trenutka sumnje na PML do postavljanja dijagnoze PML-a (medijana od 11 dana prema 30 dana, respektivno). Pored toga, asimptomatski pacijenti sa PML-om su imali više lokalizovani PML na MRI-u mozga u vreme sumnje u poređenju sa simptomatskim pacijentima sa PML-om. Asimptomatski pacijenti sa PML-om imali su srazmerno više unilobarnih PML lezija na MRI-u u poređenju sa simptomatskim pacijentima u vreme dijagnoze (56,2% prema 36,9%, respektivno). Sa druge strane, 18,8% asimptomatskih pacijenata imalo je raširen PML na MRI-u u odnosu na 40,8% simptomatskih pacijenata.

Asimptomatski pacijenti sa PML-om su takođe imali veću stopu preživljavanja u poređenju sa simptomatskim pacijentima (92,2% u odnosu na 73,1%, respektivno).

### **2.3.11 PML dijagnostikovao nakon prekida lečenja lekom TYSABRI**

Dok se većina slučajeva PML-a pojavila tokom lečenja lekom TYSABRI, prijavljeni su i slučajevi identifikovani više od 4 nedelje nakon poslednje infuzije. Od 566 potvrđenih slučajeva PML-a prijavljenih do 4. juna 2015, početak PML-a bio je poznat za 98% (555 slučajeva). Sedamdeset i četiri slučaja (13%) imala su početak PML-a više od 4 nedelje nakon poslednje infuzije leka TYSABRI. Osam pacijenata (11%) je bilo asimptomatsko i početna sumnja na PML postavljena je na osnovu MRI nalaza. Devet pacijenata (12%) je umrlo i 65 pacijenata (88%) su bili živi u vreme analize. Izloženost leku TYSABRI bila je u rasponu od 8 do 90 meseci (srednja vrednost 43 meseca i medijana 42,5 meseci), s tim da je većina pacijenata (81%; 60 od 74) primala > 24 meseca terapiju. Vreme između poslednje infuzije leka TYSABRI i razvoja PML-a bilo je u rasponu od 1 do 6 meseci, sa srednjom vrednošću i medijanom od 2,1 meseca odnosno 1,8 meseca; u većini slučajeva (88%; 65 od 74) pojavio se u roku od 3 meseca nakon poslednje infuzije leka TYSABRI.

S obzirom na to da je PML prijavljen nakon obustave leka TYSABRI kod pacijenata koji nisu imali nalaze koji upućuju na PML u trenutku prekida, pacijenti i lekari trebaju biti na oprezu zbog pojave bilo kakvih novih znakova ili simptoma koji mogu ukazivati na PML. Pacijenti treba da nastave sa istim protokolom MRI-a za praćenje, povezanim sa njihovim nivoom rizika za razvoj PML-a, otprilike šest meseci nakon prekida, uzimajući u obzir prebacivanje na druge terapije koje menjaju tok MS-a, a koje su povezane sa potencijalnim ili identifikovanim rizikom za razvoj PML-a.

## 3 EDUKATIVNE SMERNICE

Lekari moraju informisati pacijente o koristima i rizicima primene leka TYSABRI i uručiti im Karticu sa upozorenjima za pacijenta (videti Dodatak 3) pre početka terapije, a zatim nastaviti da savetuju pacijente o rizicima od PML-a na redovnoj osnovi. Pacijent i lekar treba da potpišu obrasce za početak i nastavak lečenja. Potpisane obrasce lekar treba da arhivira zajedno sa ostalom dokumentacijom o pacijentu. Zbog povećanog rizika od razvoja PML-a sa produženim trajanjem lečenja, lekar specijalista i pacijent trebaju individualno da preispitaju koristi i rizike terapije lekom TYSABRI. Pacijent treba da bude ponovo informisan o rizicima od PML-a sa primenom leka TYSABRI nakon 24 meseca, a njega i njegove partnere i negovatelje treba informisati i o ranim znakovima i simptomima PML-a. Pacijente kojima je prekinuta terapija lekom TYSABRI takođe treba obavestiti da su se slučajevi PML-a javili kod pacijenata do 6 meseci nakon poslednje doze leka TYSABRI. U takvoj situaciji, treba nastaviti isti protokol praćenja tokom otprilike 6 meseci nakon obustave leka TYSABRI. Primerici Obrasca za početak lečanja, Obrasca za nastavak lečenja i Obrasca za trajni prekid lečenja nalaze se u Dodatku 4.

### 3.1 Informisanje pacijenata o koristima i rizicima

U PL-u koje se nalazi u svakom pakovanju leka TYSABRI objašnjene su koristi i rizici rečnikom koji je posebno prilagođen pacijentima, kako bi mogli da ih razumeju (to je potvrđeno testiranjem razumljivosti teksta sprovedenim od strane pacijenata sa MS-om). Primer je uključen kao deo ovog paketa (Dodatak 2), tako da se lekari mogu upoznati sa PL-om pre nego što će savetovati pacijente o terapiji lekom TYSABRI.

Lekari treba pacijentima da objasne važnost ne prekidanja započete terapije, posebno u prvim mesecima lečenja.

Lekari bi trebalo da savetuju trudnice o primeni leka TYSABRI tokom trudnoće, uzimajući u obzir kliničko stanje pacijentkinja. Ova diskusija o koristima u odnosu na rizike bi takođe trebala uključivati mogućnost povratka bolesti nakon obustave leka TYSABRI, kao i da novorođenčad pacijentkinja koje su bile izložene leku TYSABRI u trećem trimestru trudnoće treba pratiti zbog mogućih potencijalnih hematoloških abnormalnosti.

Pored toga, lokalno odobren obrazac za početak lečenja i obrazac za nastavak lečenja nakon 24 meseca lečenja, obrazac za trajni prekid lečenja koji posebno opisuje rizik za razvoj PML-a tokom primene leka TYSABRI i važnost praćenja zbog PML-a, nalaze se u dodatku 4. Obrasce bi trebalo dati pacijentima i porazgovarati o njima pre početka lečenja, nakon 24 meseca lečenja i nakon prekida lečenja, kako bi se osiguralo da su pacijenti u potpunosti informisani o riziku od razvoja PML-a. Lekar treba da zadrži 1 primerak tih obrazaca, a po 1 primerak je potrebno dati pacijentu.

### 3.2 Kartica sa upozorenjima za pacijenta

Pacijentima treba uručiti Karticu sa upozorenjima za pacijenta koju treba da ispune i da nose sa sobom.

Kartica podseća pacijente da se zbog rizika od PML-a povezanog sa primenom lekom TYSABRI moraju javiti lekaru ako budu mislili da se MS od koje boluju pogoršava, ili ako oni ili članovi njihovih porodica uoče bilo koje nove simptome poput promena u raspoloženju, ponašanju, pamćenju, motoričke slabosti, poteškoća u govoru ili komunikaciji. Partnere i negovatelje pacijenata takođe treba upoznati sa informacijama u Kartici sa upozorenjima za pacijenta. Kartica sa upozorenjima za pacijenta takođe sadrži preporuku za pacijente da zadrže karticu još 6 meseci nakon poslednje doze terapije lekom TYSABRI jer se znakovi i simptomi koji ukazuju na PML mogu pojaviti i do 6 meseci nakon prestanka terapije, pa pacijenti i njihovi partneri i njihovi negovatelji treba da prijave sve sumnjive promene u neurološkom statusu tokom tog vremena.

Na kartici je i prostor za popunjavanje podataka o kontaktima, kako bi pacijenti mogli prijaviti ono što ih brine. Njihovi lekari moraju pri izdavanju Kartice popuniti te podatke.

Kartica sa upozorenjima za pacijenta (videti Dodatak 3) uključena je u paket za lekara. Dodatne kartice, kao i ostali edukativni materijal, mogu se naručiti od nosioca dozvole za lek u Republici Srbiji, Medis Pharma d.o.o. Beograd, telefonom na (011) 312 9624 ili na e-mail: **medical.affairs@medis.si**.

**Edukativni materijal za lek Tysabri dostupan je u elektronskoj formi i na sajtu ALIMS-a, u okviru podnaslova Upravljanje rizicima:**

<https://www.alims.gov.rs/ciril/farmakovigilanca/bezbedonosne-informacije/>.

### **Prijavljivanje neželjenih reakcija**

Lek TYSABRI spada u grupu bioloških lekova i pri prijavi sumnje na neželjene reakcije potrebno je navesti zaštićeno ime leka i broj primenjene serije.

Sumnju na neželjene reakcije na lek potrebno je da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) na jedan od sledećih načina:

- popunjavanjem obrasca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs) i slanjem:
  - poštom na adresu Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije, Nacionalni centar za farmakovigilancu, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd, Republika Srbija
  - telefaksom na (011) 3951 130 ili
  - elektronskom poštom na [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)
- popunjavanjem ONLINE prijave dostupne na internet stranici [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)

Sumnju na neželjene reakcije na lek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lek Tysabri u Republici Srbiji, Medis Pharmi d.o.o. Beograd:

- poštom na adresu Medis Pharme d.o.o. Beograd, Milutina Milankovića 11b, 11070 Novi Beograd
- telefonom na (011) 312 9624 ili
- elektronskom poštom na [safety@medis.si](mailto:safety@medis.si)

## **4 LITERATURA**

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.

Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP, Jr. Progressive multifocal leuko-encephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain*. 1958;81(1):93-111.

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.

Berger JR, Khalili K. The pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Discov Med*. 2011;12(67):495-503.

Berger JR, Pall L, Lanska D, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. *J Neurovirol*. 1998;4(1):59-68.

Blankenbach K, Schwab N, Hofner B, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in Germany. *Neurology*. 2019;92(19):e2232-e2239. Epub 2019/04/05.

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

Bozic C, Subramanyam M, Richman S, et al. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. *Eur J Neurol*. 2014;21(2):299-304. Epub 2013/11/30.

Brickelmaier M, Lugovskoy A, Kartikeyan R, et al. Identification and characterization of mefloquine efficacy against JC virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(5):1840-1849.

Bsteh G, Auer M, Iglseder S, et al. Severe early natalizumab-associated PML in MS: Effective control of PML-IRIS with maraviroc. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4(2):e323. Epub 2017/02/08.

Calabrese L. A rational approach to PML for the clinician. *Cleve Clin J Med*. 2011;78 Suppl 2:S38-41.

Calic Z, Cappelen-Smith C, Hodgkinson SJ, et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome with intravenous immunoglobulin in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod after discontinuation of natalizumab. *J Clin Neurosci*. 2015;22(3):598-600. Epub 2014/12/15.

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.

Chang I, Muralidharan K, Campbell IN, et al. Modelling the Efficacy of Natalizumab in Multiple Sclerosis Patients Who Switch from Every-4-Weeks Dosing to Extended Interval Dosing. Presented at the European Academy of Neurology – 5th Congress (2019); Oslo, Norway.

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.
- Clifford DB, Nath A, Cinque P, et al. A study of mefloquine treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy: results and exploration of predictors of PML outcomes. *J Neurovirol*. 2013;19(4):351-8. Epub 2013/06/04.
- Crowder CD, Gyure KA, Drachenberg CB, et al. Successful outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in a renal transplant patient. *Am J Transplant*. 2005;5(5):1151-8.
- Dahlhaus S, Hoepner R, Chan A, et al. Disease course and outcome of 15 monocentrically treated natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(10):1068-74. Epub 2013/04/19.
- Dong-Si T. Classification of Natalizumab Case Reports with Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Neurology*. 2012;1(78).
- 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.
- Eckert S, Weinstock-Guttman B, Kolb C, et al. Treatment of natalizumab-induced PML with cidofovir or CMX001 (brincidofovir) and mirtazapine (P5.380). *Neurology*. 2018;90(15 Supplement):P5.380.
- Egli A, Infanti L, Dumoulin A, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis*. 2009;199(6):837-46.
- Elphick GF, Querbes W, Jordan JA, et al. The human polyomavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells. *Science*. 2004;306(5700):1380-3.
- Elston JW, Thaker H. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J STD AIDS*. 2009;20(4):221-4.
- Fabis-Pedrini MJ, Xu W, Burton J, et al. Asymptomatic progressive multifocal leukoencephalopathy during natalizumab therapy with treatment. *J Clin Neurosci*. 2016;25:145-7. Epub 2015/11/02.
- Fernández O. Best practice in the use of natalizumab in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2013;6(2):69-79.
- 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.
- Geoghegan EM, Pastrana DV, Schowalter RM, et al. Infectious Entry and Neutralization of Pathogenic JC Polyomaviruses. *Cell Rep*. 2017;21(5):1169-1179.
- Geschwind MD, Skolasky RI, Royal WS, et al. The relative contributions of HAART and alpha-interferon for therapy of progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *J Neurovirol*. 2001;7(4):353-7.
- Gheuens S, Smith DR, Wang X, et al. Simultaneous PML-IRIS after discontinuation of natalizumab in a patient with MS. *Neurology*. 2012;78(18):1390-3. Epub 2012/04/18.
- Ghezzi A, Grimaldi LM, Marrosu MG, et al. Natalizumab therapy of multiple sclerosis: recommendations of the Multiple Sclerosis Study Group--Italian Neurological Society. *Neurol Sci*. 2011;32(2):351-8.
- Giacomini PS, Rozenberg A, Metz I, et al. Maraviroc and JC virus-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *N Engl J Med*. 2014;370(5):486-8.
- Gorelik L, Reid C, Testa M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) development is associated with mutations in JC virus capsid protein VP1 that change its receptor specificity. *J Infect Dis*. 2011;204(1):103-14.
- Grebenciucova E, Berger JR. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Neurol Clin*. 2018;36(4):739-750.
- Hellwig K, Gold R. Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab. *J Neurol*. 2011;258(11):1920-8. Epub 2011/06/07.
- 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.
- Hodecker SC, Stürner KH, Becker V, et al. Maraviroc as possible treatment for PML-IRIS in natalizumab-treated patients with MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4(2):e325. Epub 2017/02/08.
- Hoepner R, Dahlhaus S, Kollar S, et al. Prophylactic antiepileptic treatment reduces seizure frequency in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014;7(1):3-6.
- Jamilloux Y, Kerever S, Ferry T, et al. Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy With Mirtazapine. *Clin Drug Investig*. 2016;36(10):783-9.
- 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, Bates D, Hartung HP, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol*. 2007;6(5):431-41.
- Kean JM, Rao S, Wang M, et al. Seroepidemiology of human polyomaviruses. *PLoS pathogens*. 2009;5(3):e1000363.
- Khalili K, White MK, Lublin F, et al. Reactivation of JC virus and development of PML in patients with multiple sclerosis.



Neurology. 2007;68(13):985-90.

Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol*. 2003;71(1):115-23.

Kuhle J, Gosert R, Bühler R, et al. Management and outcome of CSF-JC virus PCR-negative PML in a natalizumab-treated patient with MS. *Neurology*. 2011;77(23):2010-6. Epub 2011/11/09.

Lauda F, Fangerau T, Javaheripour-Otto K, et al. Natalizumab-associated cerebellar PML: a case report on how to slow down IRIS. *J Neurol*. 2015;262(4):1055-7. Epub 2015/02/07.

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.

Lindå H, von Heijne A. Presymptomatic diagnosis with MRI and adequate treatment ameliorate the outcome after natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Front Neurol*. 2013;4:11. Epub 2013/02/18.

Mader I, Herrlinger U, Klohe U, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: analysis of lesion development with diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology*. 2003;45(10):717-21. Epub 2003/08/27.

Maginnis MS, Nelson CD, Atwood WJ. JC polyomavirus attachment, entry, and trafficking: unlocking the keys to a fatal infection. *J Neurovirol*. 2015;21(6):601-13. Epub 2014/07/31.

Mitsikostas DD, Mastorodemos V, Tsigournizakis M, et al. Natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy in Greece. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(2):203-10. Epub 2013/09/24.

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.

Neu U, Maginnis MS, Palma AS, et al. Structure-function analysis of the human JC polyomavirus establishes the LSTc pentasaccharide as a functional receptor motif. *Cell Host Microbe*. 2010;8(4):309-19.

Pavlovic D, Patera AC, Nyberg F, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: current treatment options and future perspectives. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015;8(6):255-73.

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.

Purohit B, Ganewatte E, Kollias SS. Natalizumab-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy-Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: A Case Report Highlighting Clinical and MRI Features. *Malays J Med Sci*. 2016;23(5):91-95. Epub 2016/10/05.

Reid CE, Li H, Sur G, et al. Sequencing and analysis of JC virus DNA from natalizumab-treated PML patients. *J Infect Dis*. 2011;204(2):237-44.

Safak M, Khalili K. An overview: Human polyomavirus JC virus and its associated disorders. *J Neurovirol*. 2003;9 Suppl 1:3-9.

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, Prosperini L, Mancinelli CR, et al. Is maraviroc useful in multiple sclerosis patients with natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy? *J Neurol Sci*. 2017b;378:233-237. Epub 2017/05/12.

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.

Schröder A, Lee DH, Hellwig K, et al. Successful management of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy and immune reconstitution syndrome in a patient with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2010;67(11):1391-4. Epub 2010/07/12.

Shitrit D, Lev N, Bar-Gil-Shitrit A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. *Transpl Int*. 2005;17(11):658-65.

Sierra-Madero JG, Ellenberg S, Rassool MS, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of a Chemokine Receptor 5 (CCR5) Antagonist to Decrease the Occurrence of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-Infection: The CADIRIS Study. *Lancet HIV*. 2014;1(2):e60-e67.

Stefoski D, Balabanov R, Waheed R, et al. Treatment of natalizumab-associated PML with filgrastim. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(5):923-931. Epub 2019/04/08.

Stolt A, Sasnauskas K, Koskela P, et al. Seroepidemiology of the human polyomaviruses. *The Journal of general virology*. 2003;84(Pt 6):1499-504.

Talan J. HAART Therapy for HIV-AIDS Prompts PML and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Neurology Today*. 2009;9(4):1-27.

Tan I, McArthur J, Clifford D, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML. *Neurology*. 2011;77(11):1061-7.

Tan K, Roda R, Ostrow L, et al. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology*. 2009;72(17):1458-64.

- Thaker AA, Schmitt SE, Pollard JR, et al. Natalizumab-induced progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Nucl Med*. 2014;39(7):e365-6.
- Van Loy T, Thys K, Tritsmans L, et al. Quasispecies analysis of JC virus DNA present in urine of healthy subjects. *PLoS One*. 2013;8(8):e70950. Epub 2013/08/15.
- Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(3):260-70.
- 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.
- Wenning W, Haghikia A, Laubenberger J, et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1075-80.
- White MK, Khalili K. Pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy--revisited. *J Infect Dis*. 2011;203(5):578-86.
- 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.
- 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, Frohman TC, Foley J, et al. Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(8):885-9. Epub 2016/02/25.

## 5 DODACI

Dodatak 1: Sažetak karakteristika leka (SmPC)

Dodatak 2: Uputstvo za lek (PL)

Dodatak 3: Kartica sa upozorenjima za pacijenta

Dodatak 4: Obrazac za početak lečenja, Obrazac za nastavak lečenja i Obrazac za prekid lečenja





**TYSABRI**<sup>®</sup>  
(natalizumab)



**M E D I S**

**Medis Pharma d.o.o.**  
Milutina Milankovića 11b, 11070 Beograd – Novi Beograd