



# INFORMACIJE ZA LIJEČNIKE\*

|  
SMJERNICE ZA  
LIJEČENJE BOLESNIKA  
S MULTIPLOM SKLEROZOM  
KOJI PRIMAJU LIJEK TYSABRI™  
(natalizumab)

# INFORMACIJE ZA LIJEČNIKE\*

|  
SMJERNICE ZA  
LIJEČENJE BOLESNIKA  
S MULTIPLOM SKLEROZOM  
KOJI PRIMAJU LIJEK TYSABRI™  
(natalizumab)

**\* Tysabri™ u terapiju smije propisati i nadgledati njegovu primjenu samo liječnik specijalist, iskusan u dijagnostici i liječenju neuroloških stanja.**

## **SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU**

**Informacije za liječnike i smjernice za liječenje bolesnika s multiplom sklerozom predstavljaju edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka Tysabri u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.**

**Bez promidžbenog sadržaja.**

**Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na [www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova](http://www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova)).**

**Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.**

Liječenje lijekom Tysabri trebaju započeti i neprekidno nadgledati specijalizirani liječnici s iskustvom u dijagnozi i liječenju neuroloških stanja.

Ovaj edukacijski program usmjeren je na edukaciju zdravstvenih radnika o potencijalnim rizicima i čimbenicima rizika za razvoj progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML), dijagnosticiranje i liječenje te prepoznavanje i upravljanje mogućim posljedicama.

Tijekom terapije lijekom Tysabri povećan je rizik od atipičnih/oportunističkih infekcija, posebno PML-a.

Prije liječenja potrebno je analizirati čimbenike rizika za PML uključujući primjenu algoritma procjene rizika od PML-a koji objedinjuje rizik od PML-a prema čimbeniku rizika (status antitijela na John-Cunninghamov virus [JCV], prethodnu primjenu imunosupresiva (IS) i trajanje liječenja [po godini liječenja])

Tijekom liječenja bolesnike je potrebno snimati MR-om po sljedećem rasporedu:

- unutar 3 mjeseca prije početka primjene lijeka Tysabri
- svake godine tijekom liječenja lijekom Tysabri
- češća snimanja MR-om (npr. svakih 3 do 6 mjeseci) u bolesnika s većim rizikom od PML-a.
- pri prvoj naznaci simptoma koji ukazuju na mogućnost PML-a.

Prije i tijekom liječenja potrebno je provesti testiranje na anti-JCV antitijela - učestalost testiranja, tumačenje kvalitativnih i kvantitativnih rezultata, seroprevalencija JCV antitijela i stope serokonverzije tijekom vremena opisani su u ovom vodiču.

Postoje 2 puta primjene lijeka (i.v. i s.c.), a svi podaci dostupni za karakterizaciju rizika od pojave PML-a odnose se na i.v. put primjene. S obzirom na slične farmakodinamičke profile, pretpostavlja se da su rizik i čimbenici rizika za PML jednaki, iako su putevi primjene različiti.

Potrebno je s bolesnikom porazgovarati o profilu omjera koristi i rizika liječenja ovim lijekom.

# SADRŽAJ

<b>1</b>	<b>SADRŽAJ</b>	<b>6</b>
<b>1</b>	<b>UVOD</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>PROGRESIVNA MULTIFOKALNA LEUKOENCEFALOPATIJA</b>	<b>8</b>
2.1.	Etiologija i epidemiologija	8
2.2.	Patologija	9
2.3.	PML u bolesnika liječenih natalizumabom	9
2.4.	Čimbenici rizika za PML	10
2.5.	Produljenje intervala doziranja radi smanjenja rizika od PML-a	14
2.6.	Preporučeno praćenje bolesnika	16
2.6.1.	Testiranje na anti-JCV antitijela	16
2.6.2.	Preporučeno MR praćenje radi ranog otkrivanja PML-a	17
2.7.	Dijagnoza PML-a	19
2.7.1.	Važna razmatranja	20
2.7.2.	Klinička procjena	20
2.7.3.	Razlučivanje PML-a od recidiva MS-a magnetskom rezonancijom (MR)	22
2.7.4.	Laboratorijske pretrage	24
2.8.	Zbrinjavanje PML-a	25
2.8.1.	Liječenje upalnog sindroma imunološke rekonstitucije	25
2.9.	Prognoza PML-a	26
2.10.	PML dijagnosticiran nakon prekida liječenja natalizumabom	27
<b>3</b>	<b>EDUKACIJSKE SMJERNICE</b>	<b>28</b>
3.1.	Informiranje bolesnika o koristima i rizicima	28
3.2.	Kartica s upozorenjem za bolesnika	29
3.3.	Obrasci liječenja	29
3.4.	Kontrolna lista za izvanbolničku primjenu lijeka	30
<b>4</b>	<b>LITERATURA</b>	<b>31</b>
<b>5</b>	<b>DODACI</b>	<b>34</b>
	DODATAK 1. Sažetak opisa svojstava lijeka	34
	DODATAK 2. Uputa o lijeku	34
	DODATAK 3. Kartica s upozorenjem za bolesnika	34
	DODATAK 4. Obrazac za početak liječenja, Obrazac za nastavak liječenja i Obrazac za trajni prekid liječenja	34
	DODATAK 5. Kontrolna lista za izvanbolničku primjenu lijeka i Dodatne informacije za zdravstvene radnike	34
	<b>POPIS TABLICA</b>	
	TABLICA 1.: Protokoli MR snimanja	19
	TABLICA 2.: Klinička obilježja MS-a i PML-a	21
	TABLICA 3.: Obilježja MR nalaza	23
	<b>POPIS SLIKA</b>	
	SLIKA 1.: Algoritam procjene rizika od PML-a	12
	SLIKA 2.: Kumulativni rizik od PML-a tijekom vremena za bolesnike koji su pozitivni na anti-JCV antitijela, stratificirane po prethodnom IS-u	13
	SLIKA 3.: Kaplan-Meierove procjene kumulativnog rizika od PML-a za analize primarnog (A) i sekundarnog (B) EID-a	15
	SLIKA 4.: Preporučeno praćenje bolesnika	18

# 1 UVOD

Ove smjernice namijenjene su liječnicima koji započinju liječenje bolesnika lijekom Tysabri™ (natalizumab) i nadziru njegovu primjenu u skladu s uvjetima odobrenja za stavljanje lijeka u promet, kako bi se osigurala njegova sigurna i učinkovita primjena. Dokument sadrži informacije kojima se treba koristiti zajedno s onima u sažetku opisa svojstava lijeka (engl. *Summary of Product Characteristics, SmPC*) (DODATAK 1.) i podržan je i obrascima za početak liječenja, nastavak liječenja i trajni prekid liječenja (engl. *Treatment Initiation, Continuation and Discontinuation Forms*) (DODATAK 4.). Te smjernice osiguravaju dodatne mjere za smanjenje rizika; primarne smjernice pogledajte u sažetku opisa svojstava lijeka.

Paket za liječnike uključuje i primjerak upute o lijeku (engl. *Patient Leaflet, PL*) (DODATAK 2.) te Karticu s upozorenjem za bolesnika (engl. *Patient Alert Card, PAC*) (DODATAK 3.).

Preporučuje se da liječnici koji započinju i nadziru liječenje lijekom Tysabri prosljede odgovarajuće dijelove ovog dokumenta radiolozima koji su uključeni u diferencijalnu dijagnozu progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML-a).

Preporučuje se da liječnici koji započinju i nadziru liječenje lijekom Tysabri prosljede DODATAK 5. ovoga dokumenta zdravstvenim radnicima koji su uključeni u izvanbolničku s.c. primjenu lijeka Tysabri. DODATAK 5. uključuje Kontrolnu listu za izvanbolničku primjenu lijeka koju zdravstveni radnik koji primjenjuje lijek mora ispuniti za svakog bolesnika prije svake primjene lijeka. Priložene su i Dodatne informacije o čimbenicima rizika za PML, preporučenom praćenju bolesnika i dijagnozi PML-a kako bi se zdravstvenim radnicima omogućilo potpunije razumijevanje i lakše služenje Kontrolnom listom.

Smjernice su usmjerene primarno na PML, koji trenutno predstavlja najvažniju neželjenu reakciju koja pogađa bolesnike liječene lijekom Tysabri.

## 2 PROGRESIVNA MULTIFOKALNA LEUKOENCEFALOPATIJA

Liječnici koji započinju i nadziru liječenje lijekom Tysabri, radiolozi koji su uključeni u diferencijalnu dijagnozu PML-a i zdravstveni radnici koji su uključeni u izvanbolničku s.c. primjenu lijeka Tysabri moraju biti svjesni da se pri liječenju natalizumabom mogu pojaviti oportunističke infekcije, uključujući PML. Oportunistička infekcija je infekcija prouzročena organizmom koji općenito ne izaziva bolest ili izaziva blagu, odnosno samoograničavajuću bolest, poput ezofagealne kandidijaze, infekcije mikobakterijom te diseminirane virusne infekcije. Oportunističke infekcije nastaju u osoba s oslabljenim imunostim sustavom. Zabilježeni su slučajevi PML-a u bolesnika tijekom liječenja natalizumabom i do 6 mjeseci nakon zadnje doze natalizumaba. Bolesnike i njihove negovatelje potrebno je upozoriti na simptome koji mogu ukazivati na rani PML te da nastave biti na oprezu tijekom trajanja liječenja i 6 mjeseci nakon prestanka liječenja (vidjeti dio 3.2., DODATAK 3. i DODATAK 4.).

Ako se sumnja na oportunističku infekciju, dok se ista ne može isključiti daljnjim procjenama, doziranje natalizumaba mora se obustaviti.

### 2.1. Etiologija i epidemiologija

PML je subakutna, progresivna infektivna bolest SŽS-a prouzročena John Cunningham virusom (JCV-om). Također su prijavljeni slučajevi nastali kao posljedica imunosupresivne terapije u bolesnika s autoimunim poremećajima i u onih koji su primili transplantat solidnih organa.

PML zahvaća subkortikalnu bijelu tvar, a uzrokuje je ponovna aktivacija JCV-a, ljudskog poliomavirusa [Wollebo 2015]. Smatra se da do početne infekcije JCV-om dolazi tijekom ranog djetinjstva, nakon čega se virus primarno zadržava u bubrezima. Infekcija arhetipskim virusom ne izaziva bolest. Međutim, smatra se da mutacije u nekodirajućoj regiji, a potom u području viralne deoksiribonukleinske kiseline (DNK) koje kodira kapsid vode do patogenog oblika koji može prodrijeti u mozak i inficirati SŽS. U kombinaciji s oslabljenim imunostim sustavom, može doći do reaktivacije tog neurotropnog virusa, što za posljedicu ima PML.

Ispitivanje seroprevalencije u kojoj se koristio test na serumska anti-JCV antitijela (STRATIFY JCV™) na više od 6000 bolesnika s dijagnozom MS-a pokazalo je prevalenciju anti-JCV antitijela od oko 55%. Prevalencija anti-JCV antitijela u Europskoj uniji (EU) zabilježena je u rasponu od 48,8% do 69,5% u presječnom ispitivanju kod bolesnika s MS-om, bez obzira na liječenje [Bozic 2014]. U populaciji MS bolesnika, prevalencija anti-JCV antitijela raste s dobi i niža je u žena nego u muškaraca u svim ispitivanim skupinama. Ovi rezultati su u skladu s prijavljenim

podacima iz literature za zdravu odraslu populaciju dobivenim pomoću slične metodologije [Bozic 2014]. Općenito, na prevalenciju anti-JCV antitijela nisu utjecali poznati čimbenici rizika kao što su prethodno uzimanje imunosupresiva, prethodno uzimanje natalizumaba ili trajanje izloženosti natalizumabu.

### 2.2. Patologija

Replikacija JCV-a u mozgu izaziva litičku infekciju oligodendrocita s posljedičnom široko rasprostranjenom destrukcijom mijelina. U subkortikalnoj bijeloj tvari nastaju mikroskopske lezije koje se povećavaju te se mogu stapati, poprimajući karakterističan izgled na snimci magnetskom rezonancijom (MR-om).

Osim oligodendrocita, JCV može također inficirati i cerebelarne zrnate neurone, što rezultira razvojem neuronopatije zrnatih stanica (engl. *granule cell neuronopathy*, GCN) prouzročenih JCV-om. JCV GCN je povezana s mutacijama C-završetka JCV VP1 gena koji kodira glavni protein kapside. JCV GCN se može pojaviti sam ili u kombinaciji s PML-om. Postoje vrlo rijetke prijave JCV GCN-a u bolesnika koji su primali natalizumab [Agnihotri 2014; Schippling 2013].

### 2.3. PML u bolesnika liječenih natalizumabom

PML je manje česta, ali ozbiljna infekcija povezana s primjenom natalizumaba. Tijekom produljenih ispitivanja prije stavljanja lijeka u promet prijavljena su 2 slučaja PML-a u bolesnika s MS-om, a cjelokupna sigurnosna procjena otkrila je još 1 dodatni slučaj u kliničkom ispitivanju kod bolesnika s Crohnovom bolesti [Yousry 2006]. Bolesnici s potvrđenim PML-om u postmarketinškom okruženju prate se do 24 mjeseca nakon dijagnoze. Od 873 bolesnika liječena natalizumabom s potvrđenim PML-om do 7. kolovoza 2021., stopa preživljenja bila je 76% (662 bolesnika je živo), a stopa smrtnosti 24% (211 bolesnika je umrlo).

Za objašnjenje povezanosti liječenja natalizumabom i pojave PML-a predložena su dva općenita mehanizma. Prema prvom, blokiranje integrina  $\alpha 4$  smanjuje prometovanje limfocita, a posljedičnim slabijim imunostim nadzorom omogućava se aktivacija latentne infekcije u živčanom sustavu. Drugi predloženi mehanizam povezuje se s nalazom da je delecija integrina  $\alpha 4$  povezana s povećanim brojem B-stanica i nezrelim progenitorskim stanicama koje se oslobađaju iz koštane srži. Obje ove stanične populacije mogu biti rezervoari latentnog JCV-a [Chalkias 2014; Frohman 2014; Monaco 1996; Warnke 2011].

## 2.4. Čimbenici rizika za PML

Svi podaci dostupni za karakterizaciju rizika od pojave PML-a odnose se na i.v. put primjene. S obzirom na slične farmakodinamičke profile, pretpostavlja se da su rizik i čimbenici rizika za PML jednaki, iako su putevi primjene različiti. Sljedeći čimbenici rizika povezivani su s razvojem PML-a za vrijeme liječenja natalizumabom:

- **Prisutnost anti-JCV antitijela u krvi ili serumu.** Infekcija JCV-om rezultira stvaranjem anti-JCV antitijela koja se mogu otkriti u krvi ili serumu. Bolesnici koji su pozitivni na anti-JCV antitijela imaju povećani rizik od razvoja PML-a u usporedbi s bolesnicima koji su negativni na anti-JCV antitijela. Međutim, PML se pojavljuje samo u malom broja anti-JCV pozitivnih bolesnika jer je JCV infekcija samo jedan od nekoliko elemenata potrebnih za razvoj PML-a. Test na anti-JCV antitijela (STRATIFY JCV™ DXSELECT™<sup>1</sup>) najkorisniji je za stratifikaciju PML rizika kada se pozitivan rezultat testa kombinira s drugim identificiranim čimbenicima rizika opisanim u nastavku teksta.
- **Trajanje liječenja.** Rizik od PML-a povećava se s duljinom trajanja liječenja natalizumabom, naročito nakon 2 godine.
- **Prethodno liječenje imunosupresivima.** Bolesnici koji u svojoj povijesti bolesti navode liječenje imunosupresivima prije početka liječenja natalizumabom, imaju također povećan rizik od razvoja PML-a.

Bolesnici u kojih su prisutna sva 3 čimbenika rizika za PML (tj. da su pozitivni na anti-JCV antitijela, da su primali terapiju natalizumabom više od 2 godine i da su prethodno uzimali terapiju imunosupresivima), imaju veći rizik za razvoj PML-a. U bolesnika koji su pozitivni na anti-JCV antitijela i liječeni su natalizumabom, a nisu prethodno primali terapiju imunosupresivima, razina anti-JCV antitijela (indeks) povezana je s razinom rizika od PML-a (tj. rizik je viši u onih s višim indeksom antitijela naspram onih s nižim indeksom). Trenutno dostupni dokazi upućuju na to da je rizik od PML-a nizak ako je indeks manji od ili jednak 0,9 i povećava se znatno iznad 1,5 u bolesnika koji su liječeni natalizumabom dulje od 2 godine [Ho, 2017].

Bez obzira na to jesu li čimbenici rizika za pojavu PML prisutni ili odsutni, u svih bolesnika trenutačno liječenih natalizumabom i još 6 mjeseci nakon prestanka terapije potrebno je pažljivo pratiti moguću pojavu PML-a.

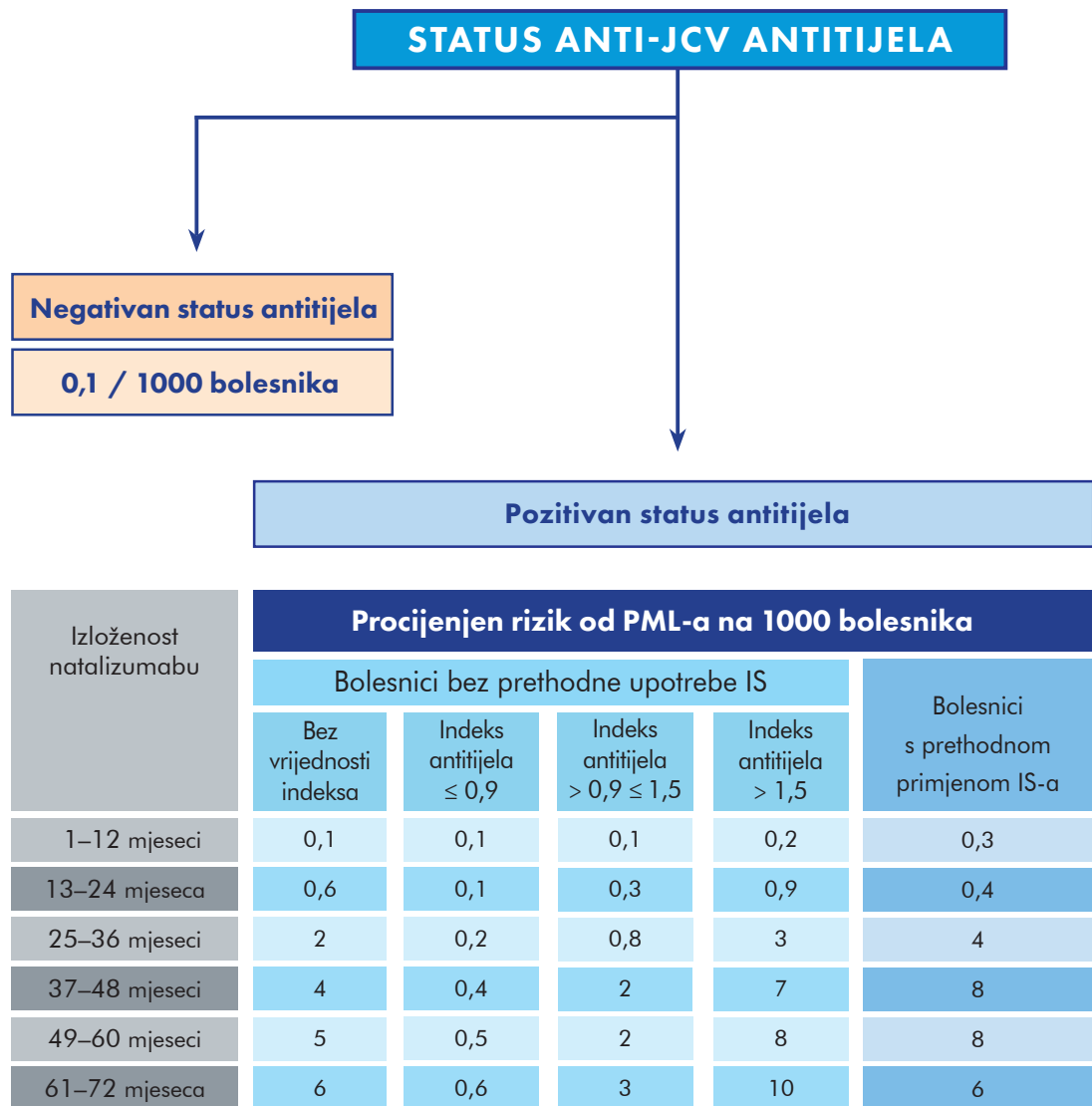
Algoritam procjene rizika od PML-a (slika 1.) sažeto prikazuje rizik za pojavu PML-a prema statusu anti-JCV antitijela, prethodnoj primjeni imunosupresiva i trajanju liječenja natalizumabom (po godini liječenja) i stratificira ovaj rizik prema vrijednosti indeksa, ako je primjenjivo.

- **Za bolesnike negativne na anti-JCV antitijela:** Procjene rizika od PML-a se temelje na podacima od otprilike 125 000 bolesnika izloženih natalizumabu, gdje je procijenjena incidencija PML-a za bolesnike negativne na anti-JCV antitijela od 0,1/1000. Bolesnici negativni na anti-JCV antitijela još uvijek mogu imati rizik od PML-a iz razloga kao što su nova JCV infekcija, varirajući status protutijela ili lažno negativan rezultat testa.
- **Za bolesnike pozitivne na anti-JCV antitijela:** Procjene rizika dobivene su primjenom metode Life tablice koja se temelji na združenim podacima 21 696 bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima STRATIFY-2, TOP, TYGRIS i STRATA. Procjene rizika prema metodi Life tablice gledaju unaprijed u godišnjim intervalima: npr., procjena rizika koja odgovara razdoblju od 25 do 36 mjeseci izloženosti natalizumabu izražava rizik od PML-a procijenjen za sljedeću godinu za bolesnike liječene natalizumabom 24 mjeseca. Pojedinačna duljina liječenja svakog bolesnika uzima u obzir ispadanja (npr. zbog prestanka liječenja). Viši indeks anti-JCV antitijela povezan je s povećanim rizikom od PML-a.
- **Za bolesnike koji su pozitivni na anti-JCV antitijela i koji su prethodno uzimali imunosupresive (IS):** Ti su bolesnici u povećanom riziku od PML-a, jer se prethodna primjena IS-a prepoznaje kao neovisan čimbenik rizika od PML-a. Procjene rizika od PML-a za ovu populaciju bolesnika se temelje na podacima iz kliničkih ispitivanja s natalizumabom u kojima se prethodna primjena IS-a sastojala od primjene sljedećih 5 IS lijekova: mitoksantron, metotreksat, azatioprin, ciklofosamid i mofetilmikofenolat. Točan mehanizam kojim prethodna primjena ovih 5 IS lijekova dovodi do povećanog rizika od PML-a tijekom liječenja natalizumabom nije poznat. U bolesnika s prethodnom primjenom IS-a aktualni podaci ne pokazuju povezanost između višeg indeksa i rizika od PML-a. Postojeće biološko objašnjenje za ovaj učinak je nepoznato. Daljnja stratifikacija rizika od PML-a intervalom indeksa anti-JCV antitijela za bolesnike bez prethodne primjene IS izvedena je kombiniranjem ukupnog godišnjeg rizika s raspodjelom indeksa antitijela.

<sup>1</sup> DXSELECT je zaštitni znak od DiaSorin S.p.A.



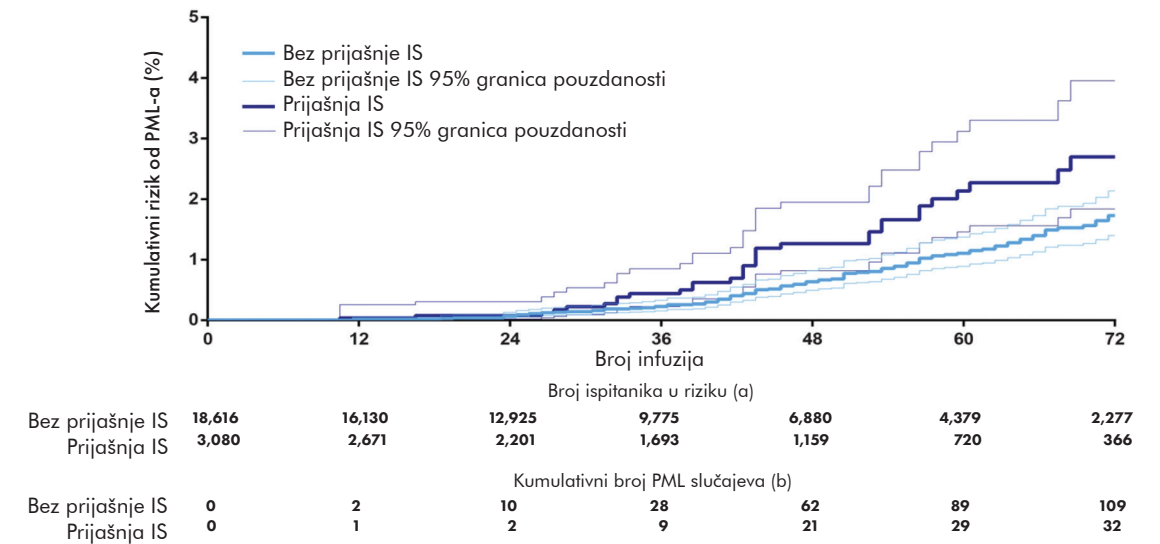
SLIKA 1.: Algoritam procjene rizika od PML-a



IS = imunosupresiv; JCV = John Cunningham virus; PML = progresivna multifokalna leukoencefalopatija. Izloženost je prikazana do razdoblja od 72 mjeseca, jer su podaci za više od 6 godina oskudni.

Osim toga, neki liječnici mogu smatrati Kaplan-Meierovu (KM) krivulju korisnom jer daje vizualni prikaz kumulativnog rizika od PML-a tijekom vremena korištenjem analize vrijeme-događaj (slika 2.). U KM krivulji, procjena rizika od PML-a za određenu vremensku točku predstavlja ukupni kumulativni rizik do te vremenske točke (na primjer, u vremenskoj točki od 48 mjeseci, procjena rizika na KM krivulji predstavlja ukupan rizik do 48 mjeseci, a ne rizik između 24 mjeseca i 48 mjeseci). Kao na slici 1., podaci za te analize su također dobiveni iz udružene kohorte od 21 696 bolesnika koji su sudjelovali u kliničkim ispitivanjima STRATIFY-2, TOP, TYGRIS i STRATA te se također uzima u obzir pojedina duljina liječenja svakog bolesnika s uračunatim ispadanjima (npr. zbog prestanka liječenja).

SLIKA 2.: Kumulativni rizik od PML-a tijekom vremena za bolesnike koji su pozitivni na anti-JCV antitijela, stratificirane po prethodnom IS-u



IS = imunosupresiv; JCV = John Cunninghamov virus; PML = progresivna multifokalna leukoencefalopatija. Napomena: broj slučajeva PML-a nakon 72 infuzije: bez prethodnog IS-a = 11, s prethodnim IS-om = 4. Za bolesnike za koje nedostaju podaci o statusu anti-JCV antitijela i/ili prethodnom primanju IS-a status se imputira pomoću metodologije višestruke imputacije. (a) Prosječan broj ispitanika u ispitivanju koji nisu imali događaj na kraju navedenog razdoblja preko više imputacija. (b) Kumulativni broj slučajeva PML-a na kraju navedenog razdoblja. Izvor: TYSABRIMS/PRAC-ART20/POOLED/F-TTPML-KM-PRIORIS-MI5-V2-SAS

## 2.5. Produljenje intervala doziranja radi smanjenja rizika od PML-a

Treba napomenuti da je standardni interval doziranja (SID) za Tysabri 300 mg primijenjeno jedanput svaka 4 tjedna (Q4W).

Analiza bolesnika na natalizumabu pozitivnih na anti-JCV antitijela u SAD-u (program propisivanja pod nazivom TOUCH) upućuje na značajno smanjenje rizika od povezanog PML-a u bolesnika s anti-JCV antitijelima koji su liječeni natalizumabom u prosječnom intervalu doziranja od približno 6 tjedana (Q6W), takozvanom produljenom intervalu doziranja (EID), u usporedbi s odobrenim režimom doziranja svaka 4 tjedna (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka, dio 5.1 [Farmakodinamički učinci]). U skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka, dijelom 4.4 (Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi), ako se primjenjuje produljeni interval doziranja, potreban je oprez jer djelotvornost produljenog intervala doziranja nije utvrđena, kao ni omjer koristi i rizika.

Ispitivanje 101MS329 (NOVA, EudraCT broj: 2018-002145-11), dio 1. pokazalo je da je sigurnosni profil u skupini koja je primala Tysabri 300 mg i.v. jedanput u 6 tjedana bio sličan onome u skupini koja je primala Tysabri 300 mg i.v. jedanput u 4 tjedna. Tijekom ovoga ispitivanja nisu identificirani novi sigurnosni podaci, što proizlazi iz činjenice da svrha ispitivanja nisu bile informacije o rijetkim događajima kao što je PML. Valja napomenuti da je zabilježen jedan događaj asimptomatskog PML-a u skupini koja je primala lijek svakih 6 tjedana. Taj jedan slučaj imao je dodatne poznate čimbenike rizika (indeks anti-JCV antitijela > 1,5 i > 2 godine liječenja natalizumabom) [Foley 2022].

Sve do danas dostupne informacije o djelotvornosti i sigurnosti EID-a potječu iz procjene i.v. puta primjene. Nema dostupnih podataka ni o sigurnosti, niti o djelotvornosti EID-a sa s.c. putem primjene, pa stoga nisu utvrđene ni koristi niti rizici EID s.c.

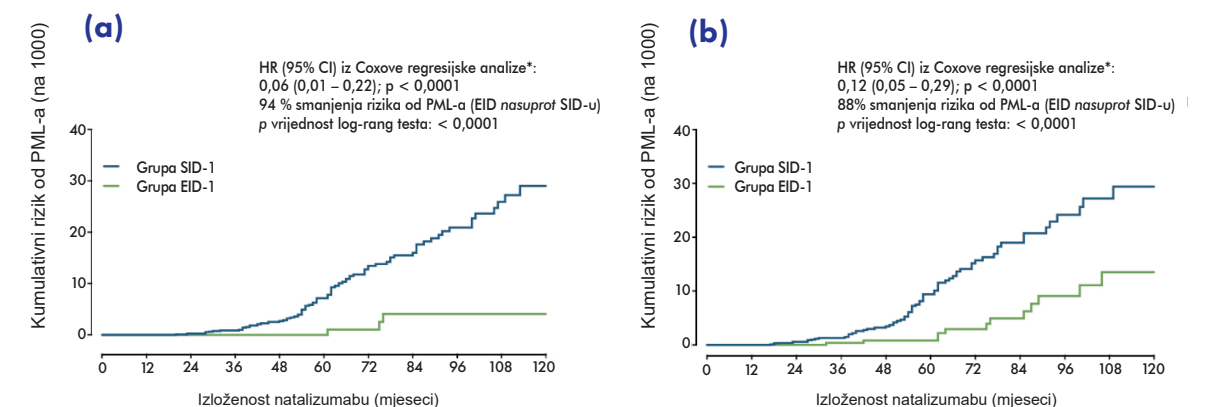
### Sažetak rezultata o produljenom intervalu doziranja na temelju informacija iz stvarnog svijeta

Radi usporedbe rizika od PML-a između bolesnika koji su primali SID i onih koji su primali EID, 2017. godine provedena je unaprijed određena, retrospektivna analiza bolesnika s anti-JCV antitijelima koji su primali natalizumab u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD).

Izvršene su tri različite analize EID-a u odnosu na standardno intervalno doziranje. Svaka analiza predstavljala je drugačiji stvarni scenarij kliničke prakse produljenja intervala između doza. Analize su koristile različite kriterije uključivanja (definicije) za bolesnike na EID-u na temelju broja doza primljenih tijekom određenih vremenskih razdoblja za testiranje različitih hipoteza o potencijalnom učinku EID-a na rizik od PML-a [Ryerson 2019]. Slučajevi PML-a sa EID-om uočeni su samo za primarnu i sekundarnu definiciju.

Primarna definicija određivala je razdoblja EID-a temeljena na zadnjih 18 mjeseci primjene natalizumaba. Analize su pokazale da je većina bolesnika na EID-u tijekom prvih 18 mjeseci primjene natalizumaba primala SID. U posljednjih 18 mjeseci liječenja natalizumabom, medijan broja doza koje su primili bolesnici na EID-u bio je 13, ili približno jedna doza svaka 42 dana (6 tjedana). Sekundarna definicija određivala je razdoblja EID-a od  $\geq 6$  mjeseci u bilo kojem trenutku tijekom povijesti liječenja, pri čemu je većina obuhvaćenih bolesnika prešla na EID nakon > 1 godine SID (medijan od 25 infuzija). Kaplan-Meierove procjene vremena do PML-a i vjerojatnost razvoja PML-a za EID nasuprot SID prikazane su na slici 3. Zaključak je analize da je liječenje bolesnika s anti-JCV antitijelima EID-om, nakon razdoblja liječenja SID-om, povezano s nižim rizikom od PML-a u odnosu na liječenje SID-om. U tom skupu podataka nisu bili dostupni podaci o djelotvornosti, što je onemogućilo bilo kakve zaključke u pogledu omjera koristi/rizika za EID. Iako rizik od PML-a za bolesnika na EID-u može biti niži, prema ovoj analizi, u njih je potrebno nadzirati PML prema istim smjernicama kao i u bolesnika liječenih u skladu sa SID-om.

SLIKA 3.: Kaplan-Meierove procjene kumulativnog rizika od PML-a za analize primarnog (A) i sekundarnog (B) EID-a



Broj bolesnika pod rizikom †											Broj bolesnika pod rizikom †												
Grupa SID	13132	13132	10569	7850	5989	4236	2775	1823	1205	734	296	Grupa SID	15424	13104	8083	5629	4134	2829	1756	1117	718	440	172
Grupa EID	1988	1988	1817	1502	1225	958	700	515	374	247	113	Grupa EID	3331	3285	2949	2463	1990	1494	1063	756	535	342	145
Kumulativni broj slučajeva PML-a ‡											Kumulativni broj slučajeva PML-a ‡												
Grupa SID	0	0	3	9	22	45	68	74	82	87	89	Grupa SID	0	0	6	11	22	43	58	63	68	70	71
Grupa EID	0	0	0	0	0	0	1	3	3	3	3	Grupa EID	0	0	0	1	2	2	5	7	10	12	12

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

\*Coxov model SID-a nasuprot EID-u kao kovarijable obuhvaća dob, spol, prethodno liječenje imunosupresivima, grupu EID/SID te kalendarsku godinu početka liječenja natalizumabom.

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

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



## **Rezultati modeliranja podataka o djelotvornosti**

Djelotvornost je modelirana za bolesnike koji nakon  $\geq 1$  godine odobrenog intravenskog doziranja ovoga lijeka prelaze na dulje intervale doziranja, i u kojih u godini prije prelaska nije došlo do relapsa. Trenutačno farmakokinetičko/farmakodinamičko statističko modeliranje i simulacije pokazuju da među bolesnicima koji prelaze na dulje intervale doziranja rizik od aktivnosti multiple skleroze može biti veći u onih koji prelaze na interval doziranja  $\geq 7$  tjedana. Prospektivna klinička ispitivanja koja bi validirala ove podatke nisu završena.

## **2.6. Preporučeno praćenje bolesnika**

### **2.6.1. Testiranje na anti-JCV antitijela**

Testiranje seruma na anti-JCV antitijela daje dodatne potporne informacije za stratifikaciju rizika liječenja natalizumabom. Preporučuje se testiranje na serumsku anti-JCV antitijela prije početka liječenja natalizumabom. Bolesnici negativni na anti-JCV antitijela još uvijek mogu biti u riziku od PML-a zbog razloga kao što je nova infekcija JCV-om, varirajući status antitijela ili lažno negativni rezultati testa. Preporučuje se ponovno testirati svakih 6 mjeseci bolesnike negativne na anti-JCV antitijela. Preporučuje se ponovno testirati svakih 6 mjeseci bolesnike s niskim indeksom koji nisu prethodno uzimali IS nakon što prođu točku 2 godine liječenja, zbog informiranja o odgovarajućem MR praćenju bolesnika.

U kliničkom ispitivanju STRATIFY-1 približno je 11% bolesnika svake godine promijenilo serostatus iz negativnog na anti-JCV antitijela u pozitivan. Približno je 12-16% promjena serostatusa iz negativnog na antitijela u pozitivan u analizi druge generacije izviještene u podacima iz stvarnog svijeta tvrtke Unilabs tijekom medijana od 12 mjeseci. U kliničkom ispitivanju STRATIFY-2, približno je 6% bolesnika svake godine promijenilo serostatus iz pozitivnog na anti-JCV antitijela u negativan.

**Za bolesnike koji u bilo kojem trenutku imaju pozitivan test na anti-JCV antitijela treba smatrati da imaju povećan rizik od razvoja PML-a, neovisno od bilo kojih prijašnjih ili naknadnih rezultata testiranja na antitijela.**

Testiranje treba provoditi isključivo prikladnim i validiranim testom, kao npr. STRATIFY JCV™ DXSELECT™<sup>1</sup> [Lee 2013]. Test na anti-JCV antitijela se ne treba koristiti za postavljanje dijagnoze PML-a. Upotreba plazmafereze / izmjene plazme (PLEX) ili intravenskog imunoglobulina (IVIg) može utjecati na smislenu interpretaciju testiranja na anti-JCV antitijela iz seruma. Bolesnike ne bi trebalo testirati na anti-JCV antitijela kroz 2 tjedna nakon PLEX-a zbog uklanjanja

<sup>1</sup> DXSELECT je zaštitni znak od DiaSorin S.p.A.

antitijela iz seruma, niti kroz 6 mjeseci nakon liječenja IVIg-om (tj. 6 mjeseci = 5 x poluvrijeme za imunoglobuline).

### **2.6.2. Preporučeno MR praćenje radi ranog otkrivanja PML-a**

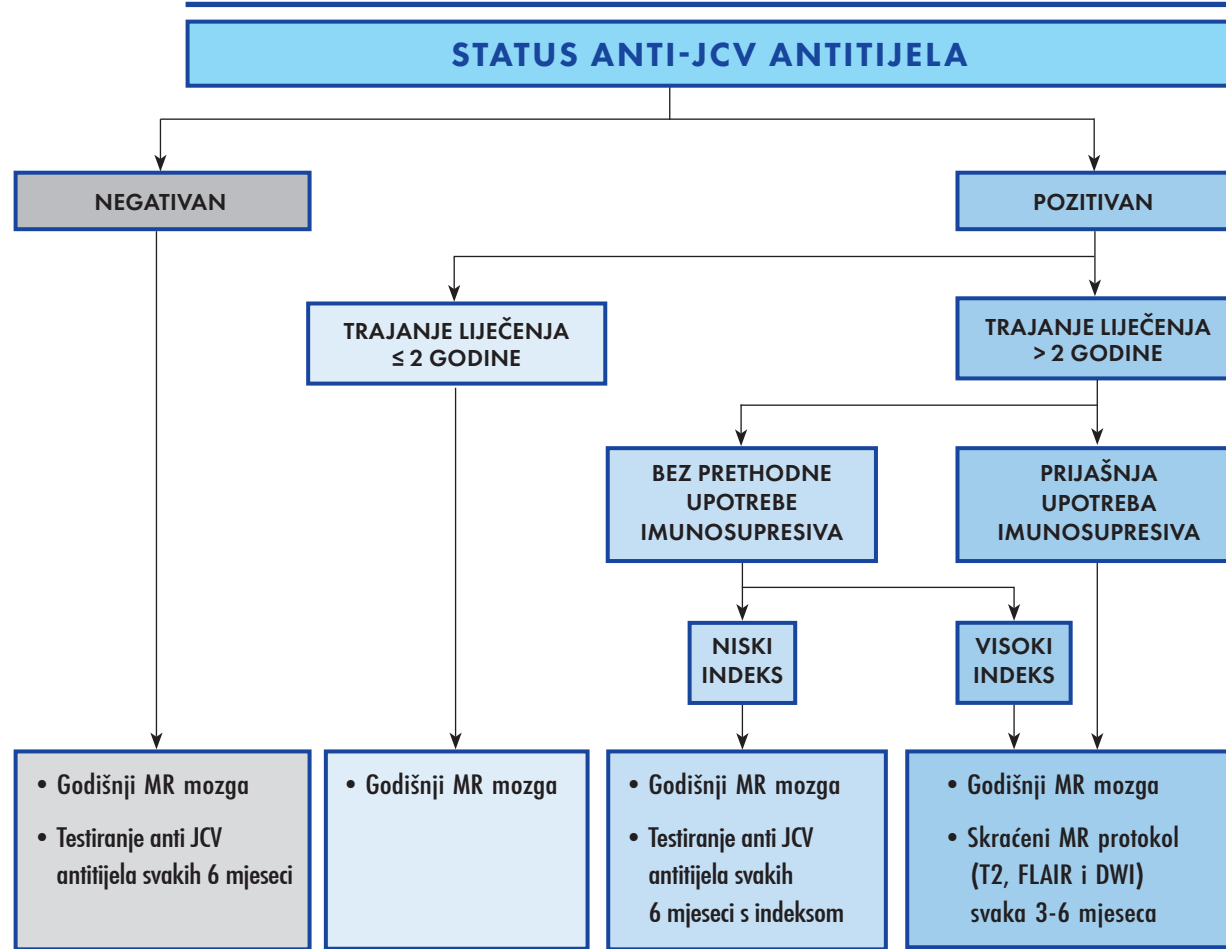
U kliničkoj praksi MR snimanje se pokazalo korisnim alatom za praćenje bolesnika s MS-om. Može pomoći u razlikovanju lezija PML-a od MS plakova u bolesnika koji razvijaju nove neurološke simptome ili znakove kad su na terapiji. Često praćenje MR-om u bolesnika s visokim rizikom od PML-a može dovesti do ranije dijagnoze PML-a i boljih kliničkih ishoda [Prosperini 2016; Scarpazza 2019; Wattjes 2015]. Preporuke za MR nadzor su sumirane u nastavku:

1. Prije početka liječenja natalizumabom treba biti dostupan nedavni (obično ne stariji od 3 mjeseca) potpuni MR snimak (tablica 1.) kao referenca te ga treba ponavljati barem jednom godišnje. U svih bolesnika koji primaju natalizumab liječnici trebaju analizirati potpune godišnje MR snimke radi traženja bilo kakvih znakova PML-a.
2. U bolesnika s visokim rizikom od PML-a treba razmotriti češća MR snimanja (npr. svakih 3-6 mjeseci) pomoću skraćenog MR protokola (tablica 1.). To uključuje sljedeće:
  - Bolesnike koji imaju sva 3 čimbenika rizika za PML (tj. imaju pozitivna anti-JCV antitijela i primaju natalizumab dulje od 2 godine i primali su prethodno terapiju IS-om)
  - ili
  - Bolesnike koji imaju visok indeks anti-JCV antitijela i primali su natalizumab dulje od 2 godine, ali nemaju prethodnu povijest terapije IS-om.
3. MR treba provesti pri prvim znakovima bilo kakvih simptoma koji ukazuju na mogućnost PMLa.

Trenutni dokazi upućuju na to da je rizik od PML-a nizak kada je vrijednost indeksa manja ili jednaka 0,9, a znatno se povećava kod vrijednosti iznad 1,5 u bolesnika koji primaju liječenje natalizumabom dulje od 2 godine. Pri donošenju odluka o MR praćenju treba uzeti u obzir navedene informacije s time da se za bolesnike s vrijednostima indeksa između 0,9 i 1,5 preporučuje liječnička prosudba.

Sažetak preporučenog praćenja je prikazan na slici 4.

SLIKA 4.: Preporučeno praćenje



DWI = difuzno pondirano snimanje; FLAIR = potiskivanje signala tekućine u inverznoj sekvenciji; JCV = John Cunninghamov virus; MR = snimanje magnetskom rezonancijom.

TABLICA 1: Protokoli MR snimanja:

Jačina polja skenera  $\geq 1,5$  T, debljina sloja  $\leq 5$  mm, bez praznina te s pokrivenosti cijelog mozga. Aksijalne slike propisane od subkalosalne linije.

Kompletni protokol MR snimanja <sup>1</sup>	Skraćeni protokol MR snimanja <sup>2</sup>
<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 s ADC-om</li> <li>• Aksijalni SE T1-pondirani predkontrastni i postkontrastni ili 3D T1-pondirani 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 s aksijalnim i koronalnim reformatom</li> <li>• Aksijalna FSE PD/T2</li> <li>• Aksijalni DWI s ADC-om</li> </ul>

<sup>1</sup> Osnovni i rutinski godišnji pregledi za sve bolesnike. <sup>2</sup> Praćenje sigurnosti u visoko rizičnih bolesnika.

2D = dvodimenzionalni; 3D = trodimenzionalni; ADC = pojavni koeficijent difuzije; DWI = difuzno pondirano snimanje; FLAIR = potiskivanje signala tekućine u inverznoj sekvenciji; FSE = brzi spin echo; Gd = gadolinij; MR = snimanje magnetskom rezonancijom; SE = spin echo.

\*Primjena kontrastnih sredstava na bazi gadolinija ne preporučuje se za probir na PML. Primjena kontrastnih sredstava na bazi gadolinija preporučuje se za daljnju procjenu lezija za koje se sumnja da su PML kad se provodi standardno praćenje ili MR snimanje, za nadzor PML-a i za otkrivanje i praćenje upalnog sindroma imunološke rekonstitucije u PML-u [Wattjes 2021].

Ako su otkrivene MR lezije koje upućuju na PML, kompletni MR protokol treba proširiti i na kontrastom poboljšano T1 pondirano snimanje za otkrivanje upalnih značajki i moguću podudarnost PML-a i upalnog sindroma imunološke rekonstitucije (IRIS) povezanog s PML-om, osobito tijekom praćenja. Također se preporučuje da uz zahtjev za MR praćenje, liječnici koji liječe obavijeste radiologa da u diferencijalnoj dijagnozi treba razmotriti PML ili druge oportunističke infekcije.

## 2.7. Dijagnoza PML-a

Izjava o konsenzusu o dijagnostičkim kriterijima za PML koju je objavila Američka neurološka akademija (engl. *American Academy of Neurology*) zahtijeva kliničke, radiološke i virološke nalaze ili tipične histopatološke nalaze te prisutnost JCV-a [Berger 2013]. Ti kriteriji ukidaju potrebu za biopsijom mozga, ali za definitivnu dijagnozu PML-a zahtijevaju kompatibilne kliničke nalaze i nalaze MR-a te otkrivanje DNK JCV-a u cerebrospinalnoj tekućini (CSF) lančanom reakcijom polimeraze (PCR); međutim, na temelju alternativnog klasifikacijskog sustava liječnicima se savjetuje da se u bolesnika s MS-om liječenih natalizumabom dijagnoza PML-a može smatrati potvrđenom i bez prisutnosti kliničkih simptoma [Dong-Si 2014] (vidjeti dio 2.7.4.).

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem internetske stranice [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

### 2.7.1. Važna razmatranja

Sve bolesnike liječene natalizumabom treba redovito klinički pratiti kako bi se omogućilo rano otkrivanje promjena neurološkog statusa. **Razvijte li se u bolesnika koji primjenjuje natalizumab bilo koji novi neurološki simptom, PML treba uvijek uzeti u obzir kao dijagnozu.**

Bolesnici te njihovi partneri i njegovatelji moraju biti obaviješteni o simptomima koji bi se mogli pojaviti, a indikativni su za ranu fazu PML-a (vidjeti dio 3.2., DODATAK 3. i DODATAK 4.) te biti savjetovani o tome da obrate pažnju na navedene simptome dok bolesnik prima liječenje natalizumabom i otprilike 6 mjeseci nakon zadnje doze natalizumaba (PML je prijavljen i do 6 mjeseci nakon zadnje doze natalizumaba u bolesnika koji nisu imali nalaze koji upućuju na PML u trenutku prestanka uzimanja lijeka).

**U svim slučajevima u kojima je indicirana daljnja obrada zbog promjena neurološkog statusa ili promjena u MR-u mozga, natalizumab je potrebno privremeno obustaviti i ne uvoditi ponovno dok se sa sigurnošću ne isključi patologija koja nije povezana s MS-om. Znajući farmakodinamiku lijeka, ne očekuje se da bi privremena obustava primjene natalizumaba u kratkom trajanju (nekoliko dana ili tjedana) narušila njegovu terapijsku djelotvornost (vidjeti dio 2.5.). Natalizumab se smije ponovno uvesti samo ako se pouzdano isključi dijagnoza PML-a (bude li potrebno, ponavljanjem kliničke obrade, MR-a i laboratorijskih pretraga ako i dalje bude postojala sumnja na PML).**

Odluka o privremenoj obustavi primjene natalizumaba može se temeljiti na inicijalnoj kliničkoj slici, MR nalazima, razvoju simptoma ili znakova i/ili odgovoru na liječenje kortikosteroidima.

**Potvrdi li se PML, natalizumab treba trajno isključiti iz liječenja.**

### 2.7.2. Klinička procjena

Svi novi ili recidivirajući neurološki simptomi moraju se hitno i pažljivo procijeniti kako bi se potvrdila podležuća patologija. U bolesnika čija je aktivnost MS-a bila stabilna na natalizumabu, takve promjene opravdavaju sumnju na PML (ili neku drugu oportunističku infekciju). Važno je napomenuti da prisutnost

novonastalih neuroloških simptoma nije potrebna za dijagnozu PML-a (u okruženju drugih potvrdnih dokaza), a prijavljeni su i slučajevi asimptomatskog PML-a. U asimptomatskih bolesnika s visokim i niskim rizikom, svaku novu sumnjivu leziju na MR treba pažljivo procijeniti, osobito kada je proveden skraćeni protokol snimanja (vidjeti dio 2.7.3.). Tablica 2. naglašava kliničke značajke koje mogu pomoći pri razlikovanju MS lezija od PML-a. Treba napomenuti da u tablici nisu navedena sva obilježja te da može postojati poklapanje među simptomima ovih stanja. **Liječnici moraju biti svjesni da će kliničke značajke PML-a i drugih oportunističkih infekcija možda biti teško razlučiti od MS-a, naročito u ranom stadiju razvoja PML-a.** Važno je znati anamnestičke podatke i obilježja ranijih i trenutnih simptoma i znakova jer će to olakšati zbrinjavanje bolesnika.

TABLICA 2: Klinička obilježja MS-a i PML-a

	Obilježja koja upućuju na:	
	MS	PML
Početak	Akutni	Subakutni
Razvoj	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tijekom sati i dana</li> <li>Normalno se stabiliziraju</li> <li>Spontano prolaze čak i bez liječenja</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tijekom tjedana</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>Promjene ponašanja ili kognitivne promjene i neuropsihološke promjene</li> <li>Retrokijazmalni vidni deficit</li> <li>Izrazite slabosti</li> <li>Hemipareza</li> <li>Deficiti osjeta</li> <li>Vrtoglavica</li> <li>Napadaji</li> <li>Ataksija (za GCN)</li> </ul>

GCN = neuronopatija granularnih stanica; MR = snimanje magnetskom rezonancijom; MS = multipla skleroza; PML = progresivna multifokalna leukoencefalopatija.

**Napomena: PML se može očitovati i drugim kliničkim značajkama koje nisu navedene u ovoj tablici. PML je moguće otkriti MR snimanjem prije pojave kliničkih značajki. Mogu se javiti neka preklapanja kliničkih značajki MS-a i PML-a.**

Referenca: [Kappos 2011]

Ako se u diferencijalnoj dijagnozi u obzir uzima i PML, treba što prije obaviti daljnju obradu, uključujući MR (tablica 3.) i lumbalnu punkciju te pretrage CSF-a. Doziranje natalizumaba potrebno je obustaviti dok se ne isključi PML (ili neka druga oportunistička infekcija).

Simptomi JCV GCN-a slični su simptomima PML-a (tj. cerebelarni sindrom). U JCV GCN-u serijske MR snimke mozga pokazuju ozbiljnu progresivnu cerebelarnu atrofiju tijekom nekoliko mjeseci, a u CSF-u se detektira DNK JCV-a. Liječenje natalizumabom potrebno je obustaviti ako se posumnja na JCV GCN i/ili PML te trajno prekinuti ako se dijagnoza JCV GCN i/ili PML potvrdi.

### 2.7.3. Razlučivanje PML-a od recidiva MS-a magnetskom rezonancijom (MR)

Za dobivanje najboljih mogućih slika neophodnih za donošenje kliničke odluke, odnosno za pomoć u donošenju kliničke odluke, pri praćenju bolesnika koji se liječe natalizumabom preporučuje se kompletni MR protokol (tablica 1.) [Wattjes 2021].

Primjena kontrastnih sredstava na bazi gadolinija ne preporučuje se za probir na PML. Primjena kontrastnih sredstava na bazi gadolinija preporučuje se za daljnju procjenu lezija za koje se sumnja da su PML kad se provodi standardno praćenje ili MR snimanje, za nadzor PML-a i za otkrivanje i praćenje upalnog sindrom imunološke rekonstitucije u PML-u [Wattjes 2021].

Potiskivanje signala tekućine u inverznoj sekvenciji (FLAIR) je najosjetljivija sekvenca za otkrivanje PML-a [Wattjes 2015]. *Diffusion-weighted* sekvence snimanja mogu također biti od pomoći u razlikovanju novih lezija od kroničnih MS plakova i MR promjena u odnosu na prethodna skeniranja [Wattjes 2015]. Sekvencijske parametre MR-a za svaki MR uređaj treba odabrati tako da se dobije najbolji mogući prikaz anatomije SŽS-a i prikaz MS lezija. Dosljedno pridržavanje standardnog MR protokola pomoći će u prepoznavanju ranih promjena MR nalaza (tablica 3.).

**TABLICA 3: Obilježja MR nalaza**

U tablici su prikazana obilježja MR nalaza koja treba uzeti u obzir pri diferencijalnoj dijagnostici MS-a i PML-a

Obilježje	Multipla skleroza	PML
<b>Lokacija lezija</b>	Fokalno, periventrikularno ili duboko u bijeloj tvari. Lezije se mogu nalaziti u svim područjima mozga, optičkim živcima i kralježničkoj moždini.	Asimetrične, fokalne, ili multifokalne. Subkortikalna ili difuzna bijela tvar, kortikalna siva tvar i duboko siva tvar, moždano deblo, srednje peteljke malog mozga. PML nije uočen u leđnoj moždini, ni u optičkim živcima.
<b>Oblik i granice lezija</b>	Elipsasti ili plamenasti oblik; oštri rubovi, čest perilezijski edem.	Nepravilna oblika, prstenasta projekcija prema korteksu. Slabo izraženi rubovi prema bijeloj tvari, oštra granica prema sivoj tvari.
<b>Način širenja</b>	Inicijalno se povećavaju tijekom narednih dana ili tjedana, a slijedi smanjenje veličine kroz mjesec.	Progresivno povećanje u veličini.
<b>Prisutnost masenog učinka</b>	Velike akutne lezije mogu pokazivati maseni učinak.	Nema masenog učinka.
<b>T2 snimke</b>	Homogeni hiperintenzitet s okolnim edemom.	Difuzni hiperintenzitet, često s inkluzijama mikrocističnih punktata. Perilezijski noduli u blizini primarne lezije (galaksija mliječnog puta).
<b>T1 snimke</b>	Akutne lezije: hipointenzivne ili izointenzivne; intenzitet signala s vremenom raste.	Izointenzivna do hipointenzivna na početku, intenzitet signala se smanjuje s vremenom.
<b>FLAIR snimke</b>	Hiperintenzivne, oštro ograničene.	Hiperintenzivne, najosjetljivija sekvenca za detekciju PML-a.
<b>S pojačanjem kontrasta u akutnim lezijama</b>	Homogeni nodularni prsten ili otvoreno prstenasto pojačanje, odgovara obliku i veličini lezije, povlačenje kroz 1-2 mjeseca.	43% lezija pokazuje pojačanje u vrijeme pojavljivanja nehomogenog ili nodularnog izgleda. Pojačanje ne odgovara obliku ili veličini lezije. Pojačanje povećano uz IRIS.
<b>DWI</b>	Akutne lezije hiperintenzivne. Kronične lezije izointenzivne.	Akutne lezije su hiperintenzivne. Razlikuje nove PML lezije unutar zona kronične bolesti bijele tvari. Nema ograničenja na ADC.
<b>Atrofija</b>	Difuzna atrofija s progresivnom MS bolešću.	U pogodnim područjima post PML-IRIS encefalomalacija i difuzna atrofija mozga.

ADC = pojavni koeficijent difuzije; DWI = difuzno pondirano snimanje; FLAIR = potiskivanje signala tekućine u inverznoj sekvenciji; IRIS = upalni sindrom imunološke rekonstitucije; MR = snimanje magnetskom rezonancijom; MS = multipla skleroza; PML = progresivna multifokalna leukoencefalopatija.  
Reference: [Kappos 2011; Wattjes and Barkhof 2014; Yousry 2012]



#### 2.7.4. Laboratorijske pretrage

Dijagnoza PML-a potvrđuje se detekcijom JCV DNK-a PCR-om u CSF-u bolesnika s odgovarajućim i povezanim nalazima MR. Međutim, negativni JCV PCR nalaz ne isključuje moguću dijagnozu PML-a, osobito zato jer su lezije malog volumena povezane s nižim brojem kopija virusa [Wijburg 2018]. Ako JCV DNK nije otkriven u CSF-u, a klinički ili MR-om potaknuta sumnja na PML i dalje bude prisutna unatoč tome što je rezultat PCR-a u lokalnom ili referentnom laboratoriju negativan na JCV DNK, preporučuje se ponoviti lumbalnu punkciju. Biopsija mozga za otkrivanje JCV-a dolazi u obzir kao opcija ako JCV DNK nije otkriven u ponovljenom pregledu CSF-a, a posebice ako se rezultat temelji na testu ograničene osjetljivosti s 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 omogućilo najveću osjetljivost i specifičnost detekcije, s time da se preporučuje korištenje testa s LoD-om od najmanje 11 kopija/mL. Ova razina detekcije je dijagnostički relevantna jer je PML potvrđen u bolesnika s niskim brojem kopija u cerebrospinalnom likvoru.

Uzorke CSF-a treba analizirati što je prije moguće kako bi se olakšala dijagnoza PML-a. Biogen ne može certificirati nijedan laboratorij. No, Biogen je upoznat sa središnjim laboratorijem (Unilabs, Kopenhagen, Danska) koji nudi provođenje PCR metode u realnom vremenu, specifične za detekciju JCV DNK-a u CSF-u.

##### **CSF analiza JCV DNK sastoji se u uzimanju uzoraka i slanja na sljedeću adresu:**

Unilabs a.s. Nygaardsvej 32  
DK-2100 Copenhagen O  
Denmark

Uz slanje uzoraka koristi se odgovarajući obrazac koji je potrebno ispuniti i poslati zajedno s uzorcima. Više o testiranju i postupcima liječnik može pronaći na internet stranici Unilabs-a:

<http://stratifjcv.unilabsweb.com/en-us/en-us/csfcvdatetest.aspx>.

Sve detalje o postupku skupljanja, rukovanja i slanja uzoraka u središnji laboratorij možete dobiti od kontakta za medicinske informacije tvrtke Biogen Pharma d.o.o., na e-mail: [medinfo.croatia@biogen.com](mailto:medinfo.croatia@biogen.com).

#### 2.8. ZBRINJAVANJE PML-a

##### **Imunološka rekonstitucija**

Dostupni podaci sugeriraju da je rano prepoznavanje PML-a važno za optimalni klinički ishod [Clifford 2015; Kappos 2019].

PLEX i/ili imunoadsorpcija (IA) prijavljeni su za brzo uklanjanje natalizumaba iz organizma s ciljem ubrzane obnove imunološkog nadzora SŽS-a. Međutim, na temelju retrospektivne analize bolesnika liječenih natalizumabom, nije uočena razlika u 2-godišnjem preživljenju nakon dijagnoze PML-a između bolesnika koji su primali PLEX i onih koji nisu [Kappos 2019]. Liječnici bi trebali koristiti medicinsku prosudbu kad razmatraju upotrebu PLEX-a za liječenje PML-a. Također, ako se PLEX koristi, bolesnike treba pomno pratiti u pogledu razvoja IRIS-a (vidjeti dio 2.8.1.), koji pogađa gotovo sve bolesnike liječene PLEX-om te se čini da se događa češće nego u bolesnika koji nisu liječeni PLEX-om [Carruthers and Berger 2014; Clifford 2010].

##### **Antivirusni i drugi adjuvantni lijekovi**

Dosad nijedno kliničko ispitivanje nije pokazalo korisne učinke antivirusnih lijekova u zbrinjavanju PML-a. Izvješća iz stvarnog svijeta o ishodima PML-a povezanim s primjenom antivirusnih lijekova, uključujući meflokin, mirtazapin i filgrastim, razlikuju se i neadekvatna su da bi se preporučio bilo koji pristup liječenju [Kappos 2019; Williamson and Berger 2017].

##### **2.8.1. Liječenje upalnog sindroma imunološke rekonstitucije**

IRIS se javlja u gotovo svih bolesnika liječenih natalizumabom s PML-om nakon ukidanja ili uklanjanja lijeka. Smatra se da je IRIS rezultat obnavljanja imunološke funkcije u bolesnika s PML-om, što može dovesti do ozbiljnih neuroloških komplikacija i može imati smrtni ishod. Treba poduzeti praćenje razvoja IRIS-a i odgovarajuće liječenje pridružene upale tijekom oporavka od PML-a.

Na IRIS se općenito sumnja kad bolesnici s PML-om pokažu znakove kliničkog pogoršanja te je obično, ali ne i uvijek, praćeno pojačavanjem PML lezija uz gadolinij, sa ili bez masenog učinka, na MR-u mozga. Kliničko pogoršanje je rezultat lokalne upalne reakcije, uključujući edem, a manifestira se kao pogoršanje neuroloških simptoma uključujući hemiparezu, ataksiju, abnormalnosti u govoru, smetnje vida, kognitivne promjene i promjene u ponašanju te napadaje (ovisno o lokaciji IRIS-a). Moguće su i teške posljedice, uključujući komu i smrt. Iako bi se moglo očekivati da će se količina JCV-a u cerebrospinalnom likvoru smanjiti u okruženju IRIS-a, također se može i povećati zbog pucanja krvno-moždane barijere i otpuštanja JCV-a iz stanica liziranih tijekom IRIS-a.

Liječenje aktivne imunološke reakcije može postati neophodno radi prevencije potencijalne štete prouzročene IRIS-om [Elston and Thaker 2009], ali ono može biti po život opasno i stoga može zahtijevati liječenje u jedinici intenzivnog liječenja. Stoga, nakon PLEX-a ili IA-a, periodičko kliničko praćenje bolesnika, uključujući MR nadzor, može biti korisno za rano otkrivanje IRIS-a. Dijagnoza i liječenje IRIS-a je kontroverzno pitanje i ne postoji konsenzus vezan uz liječenje. Međutim, u zadnje se vrijeme sugerira da bi kortikosteroidi mogli biti korisni u liječenju IRIS-a, posebice u bolesnika s teškim do po život ugrožavajućim IRIS-oma [Clifford 2015]. Sljedeći režimi liječenja IRIS-a steroidima su opisani u literaturi:

1. Oralni prednizon u dozi od 1,5 mg/kg/dan kroz 2 tjedna, s postupnim smanjenjem doze tijekom 2 mjeseca.
2. Intravenski metilprednizolon (1 g/dan kroz 3 ili 5 dana), s postupnim smanjenjem oralne doze tijekom 2 mjeseca [Williamson and Berger 2017].

Ako se dogodi daljnje pogoršanje tijekom postupnog smanjenja doze steroida te je procijenjeno da je to zbog nastavljanja ili novih upalnih reakcija, mogla bi biti nužna dodatna kura viših doza steroida.

Profilaktičko liječenje steroidima trenutno nije preporučljivo [Antoniol 2012; Scarpazza 2017].

## 2.9. PROGNOZA PML-a

Poboljšano preživljenje bolesnika s PML-om nakon terapije natalizumabom povezano je s mlađom dobi u trenutku dijagnoze PML-a, manjom funkcionalnom nesposobnošću prije dijagnoze PML-a, manjom količinom JCV-a u trenutku dijagnoze PML-a te lokaliziranijom zahvaćenošću mozga na MR snimci prilikom dijagnoze [Dong-Si 2015]. Štoviše, prema izvješćima, bolesnici bez simptoma prilikom dijagnoze PML-a imaju bolje preživljenje i manje funkcionalne onesposobljenosti od bolesnika sa simptomima prilikom dijagnoze PML-a [Dong-Si 2014; Prosperini 2016]. Za informacije o ishodima povezanim s PLEX-om vidjeti dio 2.8.

### Asimptomatski PML (u usporedbi sa simptomatskim PML-om)

Prijavljeni su slučajevi asimptomatskog PML-a, na koje se najprije sumnjalo na temelju MR nalaza i kasnije potvrdilo pozitivnim JCV DNK-om u cerebrospinalnom likvoru.

U usporedbi sa simptomatskim bolesnicima s PML-om, asimptomatski bolesnici s PML-om imali su kraće vrijeme od trenutka sumnje na PML do dijagnoze PML-a (medijan od 11 dana naspram 30 dana). Dodatno, u usporedbi sa simptomatskim bolesnicima s PML-om, asimptomatski bolesnici s PML-om su imali više lokalizirani PML na MR-u mozga u vrijeme sumnje u usporedbi sa simptomatskim bolesnicima s PML-om. Do 07. kolovoza 2021. asimptomatski bolesnici s PML-om imali su razmjerno više unilobarnih PML lezija na MR-u u usporedbi sa simptomatskim bolesnicima s PML-om u vrijeme dijagnoze (54,2% naspram 34,0%). S druge strane, 22,9% asimptomatskih bolesnika imalo je raširen PML na MR-u u odnosu na 39,9% simptomatskih bolesnika.

Do 07. kolovoza 2021., asimptomatski bolesnici s PML-om imali su također veću stopu preživljenja u usporedbi sa simptomatskim bolesnicima (92,4% naspram 73,2%).

## 2.10. PML DIJAGNOSTICIRAN NAKON PREKIDA LIJEČENJA NATALIZUMABOM

PML je prijavljen nakon prekida primjene natalizumaba. Bolesnici i liječnici trebaju ostati na oprezu radi bilo kakvih novih znakova ili simptoma koji mogu upućivati na PML otprilike šest mjeseci nakon prekida, uzimajući u obzir prebacivanje na druge terapije koje modificiraju tijek MS-a, a koje su povezane s rizikom od PML-a.

Do 07. kolovoza 2021. prijavljeno je ukupno 112 potvrđenih slučajeva PML-a u bolesnika u kojih je početak PML-a (tj. datum prvih kliničkih ili radiografskih simptoma PML-a) zabilježen više od 4 tjedna (30 dana) nakon zadnje infuzije natalizumaba. Od 112 slučajeva s poznatim vremenom od zadnje infuzije do početka PML-a, u većini slučajeva (91/112; 81%) početak PML-a zabilježen je unutar 3 mjeseca (90 dana) od zadnje infuzije natalizumaba, a u 20 (18%) bolesnika početak PML-a nastupio je od 4 do 6 mjeseci (od 91 do 180 dana) nakon zadnje infuzije. U jednog bolesnika početak PML-a zabilježen je približno 8 mjeseci nakon zadnje infuzije. U tom je slučaju primjena natalizumaba prekinuta zbog indeksa anti-JCV antitijela  $> 1,5$ , a bolesnik je bio liječen natalizumabom  $> 2$  godine i prebačen je na drugu terapiju koja mijenja tijek bolesti kod MS-a, a povezana je s rizikom od PML-a (približno 4 mjeseca prije početka PML-a).



### 3. EDUKACIJSKE SMJERNICE

Liječnik mora informirati bolesnika o koristima i rizicima liječenja natalizumabom i uručiti mu **Karticu s upozorenjem za bolesnika** (vidjeti DODATAK 3.) prije početka terapije i potom ga nastaviti savjetovati o rizicima od PML-a na redovnoj bazi.

Zbog povećanog rizika od razvoja PML-a, s produljenim trajanjem liječenja, liječnik specijalist i bolesnik trebaju individualno preispitati koristi i rizike terapije natalizumabom. Nakon 24 mjeseca liječenja natalizumabom bolesnika treba ponovno informirati o rizicima od PML-a, a uz bolesnika i njegove/njene partnere i njegovatelje podučiti o ranim znakovima i simptomima PML-a. Bolesnike kojima je obustavljena terapija natalizumabom također treba obavijestiti da su se slučajevi PML-a dogodili u bolesnika do 6 mjeseci nakon zadnje doze natalizumaba i da trebaju nastaviti isti protokol praćenja tijekom otprilike šest mjeseci nakon prestanka primjene natalizumaba.

Bolesnike također treba informirati o povećanom riziku od oportunističkih infekcija.

Predložci obrasca za početak, obrasca za nastavak i obrasca za trajni prekid liječenja nalaze se u DODATKU 4.

Obrasci Kontrolna lista za izvanbolničku primjenu lijeka i popratni Model hijerarhijskog odlučivanja za zdravstvene radnike koji primjenjuju Tysabri s.c. izvan bolničkog okruženja (npr. kod kuće) nalaze se u DODATKU 5. zajedno s dodatnim informacijama za zdravstvene radnike koji primjenjuju lijek.

#### 3.1. Informiranje bolesnika o koristima i rizicima

U uputi o lijeku koja se nalazi u svakom pakiranju natalizumaba objašnjene su koristi i rizici rječnikom koji je posebno prilagođen bolesnicima, kako bi uputu mogli razumjeti (to je potvrđeno testiranjem razumljivosti teksta upute o lijeku, provedenom u bolesnika s MS-om). Primjerak je uključen u ovaj materijal (DODATAK 2), tako da se liječnici mogu upoznati s uputom prije nego što će savjetovati bolesnike o terapiji natalizumabom.

Liječnici trebaju bolesnicima objasniti važnost neprekidne terapije, posebno u njenim prvim mjesecima.

Liječnici bi trebali savjetovati trudnice o primjeni natalizumaba tijekom trudnoće, uzimajući u obzir kliničko stanje bolesnica. Ova rasprava o koristima naspram rizicima bi također trebala uključivati mogućnost povratka aktivne bolesti nakon prestanka primjene natalizumaba te bi se novorođenčad bolesnica koje su bile izložene natalizumabu u trećem tromjesečju trudnoće trebalo pratiti zbog mogućih hematoloških abnormalnosti.

Dodatno, od HALMED-a odobreni Obrazac za početak i Obrazac za nastavak liječenja nakon 24 mjeseca liječenja te Obrazac za trajni prekid liječenja koji posebno opisuje rizik od PML-a tijekom liječenja natalizumabom i važnosti nadziranja radi PML-a nalaze se u DODATKU 4. Te obrasce bi trebalo potpisati, dati bolesnicima i porazgovarati o njima prije početka liječenja, na savjetovanju bolesnika nakon 24 mjeseca liječenja te nakon prestanka liječenja, kako bi se osiguralo da su bolesnici u potpunosti informirani o riziku od PML-a. Liječnik treba zadržati 1 primjerak tih obrazaca, a 1 primjerak potrebno je dati bolesniku.

#### 3.2. Kartica s upozorenjem za bolesnika

Bolesnicima treba uručiti Karticu s upozorenjem za bolesnika koju trebaju ispuniti te nositi sa sobom.

Partnere i njegovatelje bolesnika također treba upoznati s informacijama u Kartici s upozorenjem za bolesnika. Kartica s upozorenjem za bolesnika također sadrži preporuku za bolesnike da zadrže karticu još 6 mjeseci nakon zadnje doze natalizumaba, jer znakovi i simptomi koji upućuju na oportunističke infekcije, uključujući PML (npr. promjene u raspoloženju, ponašanju, pamćenju, motorička slabost ili poteškoće u govoru ili komunikaciji), se mogu pojaviti i do 6 mjeseci nakon prestanka, te bolesnici i njihovi partneri i njegovatelji trebaju prijaviti sve sumnjive promjene u neurološkom statusu tijekom tog vremena.

Na kartici je i prostor za upis informacije za kontakt, tako da bolesnici mogu izvijestiti o onome što ih brine. Njihovi liječnici moraju pri izdavanju Kartice upisati te podatke.

Kartica s upozorenjem za bolesnika (vidjeti DODATAK 3.) sastavni je dio edukacijskog paketa za liječnike. Dodatne se kartice mogu pronaći na internetskim stranicama HALMED-a ili naručiti od lokalnog predstavnika tvrtke Biogen: Biogen Pharma d.o.o., Savska cesta 32, 10000 Zagreb; Tel: 01 7757 322, ili na e-mail adresu: [croatia.office@biogen.com](mailto:croatia.office@biogen.com).

#### 3.3. Obrasci za liječenje

Obrasci za liječenje (vidjeti DODATAK 4.) uključeni su u komplet edukacijskih materijala. Dodatne obrasce možete naručiti u lokalnom uredu tvrtke; detalji za kontakt nalaze se u paketu za liječnike.

### 3.4. Kontrolna lista za izvanbolničku primjenu lijeka

Priloženi su obrasci Kontrolna lista za izvanbolničku primjenu lijeka i popratni Model hijerarhijskog odlučivanja (vidjeti DODATAK 5) za zdravstvene radnike koji primjenjuju Tysabri s.c. izvan bolničkog okruženja (npr. kod kuće). Taj je edukacijski materijal namijenjen zdravstvenim radnicima kao pomoć u identifikaciji bolesnika sa znakovima i simptomima PML-a prije svake primjene lijeka i kao smjernica kada kontaktirati liječnika specijalista radi odluke o daljnjem liječenju ako se posumnja na PML. U DODATKU 5. nalaze se i dodatne informacije za zdravstvene radnike o čimbenicima rizika za PML, praćenju bolesnika s PML-om i dijagnozi PML-a kako bi im se omogućilo potpunije razumijevanje i lakše služenje Kontrolnom listom.

Primjena lijeka Tysabri s.c. izvan bolničkog okruženja **ne** zamjenjuje potrebu za redovitim kontaktom bolesnika s nadležnim liječnikom specijalistom i njegovim kliničkim praćenjem bolesnika. Odgovornost je liječnika specijalista da u redovitim intervalima provjerava je li bolesnik pogodan za primjenu lijeka Tysabri s.c. izvan bolničkog okruženja i da osigura da će se odgovarajuće praćenje zbog mogućeg PML-a (uključujući čimbenike rizika i snimanje magnetskom rezonancijom [MR]) provoditi izvan bolničkog okruženja, kao i u kliničkom okruženju, u skladu s preporukama navedenim u sažetku opisa svojstava lijeka za Tysabri s.c. u Europskoj uniji.

Zdravstvenom radniku koji primjenjuje lijek treba omogućiti pristup popisu lijekova koje bolesnik trenutačno uzima, kako bi ih svaki put prije primjene lijeka Tysabri s.c. izvan bolničkog okruženja mogao upisati u dio „Usklađivanje terapije“ u Kontrolnoj listi za izvanbolničku primjenu lijeka.

Dodatni primjerci Kontrolne liste za izvanbolničku primjenu lijeka mogu se pronaći na internetskim stranicama HALMED-a ili naručiti od lokalnog predstavnika (kontakt podaci nalaze se u edukacijskom paketu za liječnike).

### Prijavlivanje nuspojava

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OpeN koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (<https://open.halmed.hr>).

## 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, Schlupe M, et al. Impairment of JCV-specific T-cell response by corticotherapy: effect on PML-IRIS management? *Neurology*. 2012;79(23):2258-64. Epub 2012/11/21.

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.

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.

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 K, Campbel IN, et al. Modelling the Efficacy of Natalizumab in Multiple Sclerosis Patients Who Switch from Every-4-Weeks Dosing to Extended Interval Dosing. *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 the ECTRIMS 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 71<sup>st</sup> 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*. 2017;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 the ECTRIMS 2019; Stockholm, Sweden Elston JW, Thaker H. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J STD AIDS*. 2009;20(4):221-4.

## 5. DODACI

### DODATAK 1. Sažetak opisa svojstava lijeka

TYSABRI 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju  
TYSABRI 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

### DODATAK 2. Uputa o lijeku

TYSABRI 300 mg koncentrat za otopinu za infuziju  
TYSABRI 150 mg otopina za injekciju u napunjenoj štrcaljki

### DODATAK 3. Kartica s upozorenjem za bolesnika

DODATAK 4. **Obrazac za početak liječenja,  
Obrazac za nastavak liječenja i  
Obrazac za trajni prekid liječenja**

DODATAK 5. **Kontrolna lista za izvanbolničku primjenu lijeka i  
Dodatne informacije za zdravstvene radnike**



Biogen Pharma d.o.o., Savska cesta 32, 10000 Zagreb, Hrvatska.  
tel.: +385 1 7757 322, [www.biogen.hr](http://www.biogen.hr)  
SAMO ZA ZDRAVSTVENE RADNIKE.