

Έκδοση 23

Καθώς το TYSABRI είναι βιολογικό φάρμακο, οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να αναφέρουν τις ανεπιθύμητες ενέργειες με βάση την εμπορική ονομασία και τον αριθμό παρτίδας.

Πληροφορίες για τον ιατρό* και κατευθυντήριες οδηγίες διαχείρισης ασθενών με Σκλήρυνση Κατά Πλάκας που λαμβάνουν θεραπεία με TYSABRI™ [ΕΦ (ενδοφλέβια) & ΥΔ (Υποδόρια)]

Έκδοση 23: Μάιος 2025

** Η έναρξη και η παρακολούθηση της θεραπείας με TYSABRI™ θα πρέπει να γίνεται από εξειδικευμένους ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία νευρολογικών παθήσεων.*



TYSABRI[®]
(natalizumab)

Πίνακας περιεχομένων

1.	ΕΙΣΑΓΩΓΗ	3
2.	ΠΡΟΪΟΥΣΑ ΠΟΛΥΕΣΤΙΑΚΗ ΛΕΥΚΟΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑ	4
2.1	Αιτιολογία και Επιδημιολογία	4
2.2	Παθολογία	5
2.3	PML σε Ασθενείς υπό Θεραπεία με TYSABRI	5
2.4	Παράγοντες Κινδύνου της PML	5
2.5	Παράταση του διαστήματος μεταξύ των δόσεων για μείωση του κινδύνου εμφάνισης PML	8
2.6	Συνιστώμενη παρακολούθηση ασθενών	10
2.6.1	Έλεγχος για Αντι-JCV Αντισώματα	10
2.6.2	Συνιστώμενη παρακολούθηση με MRI για έγκαιρη ανίχνευση της PML	11
2.7	ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ PML	14
2.7.1	Σημαντικά ζητήματα	14
2.7.2.	Κλινική αξιολόγηση	15
2.7.3	Διαφοροποίηση Μεταξύ PML και Υποτροπής της ΠΣ Μέσω MRI	17
2.7.4	Εργαστηριακή Διερεύνηση	18
2.8	ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ PML	19
2.8.1	Αντιμετώπιση Φλεγμονώδους Συνδρόμου Ανοσολογικής Αποκατάστασης (IRIS)	20
2.9	Πρόγνωση της PML	21
2.10	Διάγνωση PML μετά τη διακοπή του TYSABRI	21
3.	ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΚΑΘΟΔΗΓΗΣΗ	22
3.1	Πληροφόρηση των Ασθενών σχετικά με τα Οφέλη και τους Κινδύνους	22
3.2	Κάρτα Προειδοποίησης	22
3.3	Έντυπα θεραπείας	23
3.4	Κατάλογος Ελέγχου Προ της Χορήγησης & Συμπληρωματικό Πληροφοριακό Υλικό	23
4.	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	25
5.	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ	29
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1. ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ (ΠΧΠ)	29
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΧΡΗΣΤΗ (ΦΟΧ)	29
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3. ΚΑΡΤΑ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗΣ ΑΣΘΕΝΟΥΣ	29
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 4. ΈΝΤΥΠΑ ΈΝΑΡΞΗΣ, ΣΥΝΕΧΙΣΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΚΟΠΗΣ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ	29
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 5. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΠΡΟ ΤΗΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΟ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΟ ΥΛΙΚΟ ΓΙΑ ΕΥ	29

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1:	Πρωτόκολλα MRI	14
Πίνακας 2:	Κλινικά χαρακτηριστικά ΣΚΠ και PML	16
Πίνακας 3:	Χαρακτηριστικά που Απεικονίζονται στη Μαγνητική Τομογραφία	17

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1:	Αλγόριθμος εκτιμήσεων κινδύνου για PML	7
Εικόνα 2:	Αθροιστικός κίνδυνος για PML σε σχέση με τον χρόνο για ασθενείς που είναι θετικοί σε αντι-JCV αντισώματα, στρωματοποιημένος βάσει προηγούμενης χρήσης ανοσοκατασταλτικών (IS)	8
Εικόνα 3:	Εκτιμήσεις βάσει Kaplan-Meier του αθροιστικού κινδύνου για PML κατά την πρωτεύουσα (Α) και τη δευτερεύουσα (Β) ανάλυση του EID	10
Εικόνα 4:	Συνιστώμενη παρακολούθηση ασθενών	13

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το παρόν έγγραφο καθοδήγησης δημιουργήθηκε για τους ιατρούς που ξεκινούν και που παρακολουθούν τη θεραπεία ασθενών με TYSABRI™ (natalizumab) σύμφωνα με τους όρους των Αδειών Κυκλοφορίας του φαρμάκου, προκειμένου να διασφαλιστεί η ασφαλής χρήση του. Περιέχει πληροφορίες που πρέπει να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) [Παράρτημα 1] και υποστηρίζεται από τα Έντυπα Έναρξης, Συνέχισης και Διακοπής της Θεραπείας (Παράρτημα 4). Το παρόν έγγραφο καθοδήγησης παρέχει πρόσθετα μέτρα ελαχιστοποίησης των κινδύνων. Για τις βασικές κατευθυντήριες οδηγίες, ανατρέξτε στην ΠΧΠ.

Το εκπαιδευτικό υλικό για τον ιατρό επίσης περιλαμβάνει ένα αντίγραφο του Φύλλου Οδηγιών για το Χρήστη (ΦΟΧ), την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς, τον Κατάλογο Ελέγχου Προ της Χορήγησης και Συμπληρωματικό πληροφοριακό Υλικό για ΕΥ (Παράρτημα 2, Παράρτημα 3, Παράρτημα 5).

Το ΦΟΧ, η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς και τα Έντυπα Έναρξης, Συνέχισης και Διακοπής της Θεραπείας προορίζονται για τον ασθενή, ο Κατάλογος Ελέγχου Προ της Χορήγησης προορίζεται για τους Επαγγελματίες Υγείας, ασθενείς και φροντιστές και το Συμπληρωματικό Πληροφοριακό Υλικό προορίζεται για τους Επαγγελματίες Υγείας που διενεργούν τη χορήγηση υποδόρια εκτός κλινικού περιβάλλοντος.

Οι ιατροί που ξεκινούν και που εποπτεύουν τη θεραπεία με TYSABRI επιλέγουν τους επαγγελματίες υγείας που θα διενεργήσουν την υποδόρια χορήγηση του TYSABRI εκτός κλινικού περιβάλλοντος και τους παρέχουν το Παράρτημα 5 είτε μέσω ηλεκτρονικής αλληλογραφίας είτε έγχαρτα. Ο Κατάλογος Ελέγχου Προ της Χορήγησης θα πρέπει επίσης να παρέχεται στους ασθενείς που θα πραγματοποιήσουν αυτοχορήγηση ή στους φροντιστές που πρόκειται να πραγματοποιήσουν χορήγηση σε ασθενείς. Ο Κατάλογος Ελέγχου Προ της Χορήγησης πρέπει να ελέγχεται από τον επαγγελματία υγείας (ΕΥ) που διενεργεί τη χορήγηση εκτός κλινικού περιβάλλοντος για κάθε ασθενή, καθώς και από τους ασθενείς και φροντιστές που πραγματοποιούν χορήγηση, πριν από κάθε χορήγηση. Ο ΕΥ που διενεργεί την υποδόρια χορήγηση εκτός κλινικού περιβάλλοντος δίνει αντίγραφο του συμπληρωμένου Καταλόγου Ελέγχου Προ της Χορήγησης στον ιατρό που ξεκινά και εποπτεύει τη θεραπεία είτε μέσω ηλεκτρονικής αλληλογραφίας είτε έγχαρτα. Το Παράρτημα 5 περιλαμβάνει επίσης συμπληρωματικό πληροφοριακό υλικό σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου, την παρακολούθηση και τη διάγνωση της PML, προκειμένου να επιτραπεί η καλύτερη κατανόηση και χρηστικότητα του Καταλόγου ελέγχου από τους ΕΥ που πραγματοποιούν χορήγηση ΕΚΠ.

Το έγγραφο καθοδήγησης εστιάζει κυρίως στην PML, η οποία επί του παρόντος παραμένει η πιο σημαντική ανεπιθύμητη ενέργεια για τους ασθενείς υπό θεραπεία με TYSABRI.

Οι γιατροί που ξεκινούν και εποπτεύουν τη θεραπεία με Tysabri πρέπει να ενημερώνουν τον ασθενή ότι το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη είναι διαθέσιμο και στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: https://www.ema.europa.eu/el/documents/product-information/tysabri-epar-product-information_el.pdf.

2. ΠΡΟΪΟΥΣΑ ΠΟΛΥΕΣΤΙΑΚΗ ΛΕΥΚΟΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΕΙΑ

Οι ιατροί που ξεκινούν και εποπτεύουν τη θεραπεία με TYSABRI, οι ακτινολόγοι που εμπλέκονται στη διαφορική διάγνωση της PML, οι επαγγελματίες υγείας εκτός του κλινικού περιβάλλοντος που εμπλέκονται στη χορήγηση του TYSABRI και οι ασθενείς που πραγματοποιούν αυτοχορήγηση ή οι φροντιστές που πραγματοποιούν χορήγηση πρέπει να γνωρίζουν ότι μπορεί να εμφανιστούν ευκαιριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της PML, κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TYSABRI, οι οποίες μπορεί να είναι σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή και ορισμένες φορές θανατηφόρες.

Υπήρξαν αναφορές περιπτώσεων PML σε ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TYSABRI και έως και 6 μήνες μετά την τελευταία δόση του TYSABRI. Οι ασθενείς και τα άτομα που τους φροντίζουν πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τα συμπτώματα που μπορεί να είναι ενδεικτικά πρώιμης PML και να τους δίνεται η συμβουλή να συνεχίσουν να είναι σε επαγρύπνηση καθόλη τη διάρκεια της θεραπείας και για 6 μήνες μετά τη διακοπή (βλ. [παράγραφο 3.2](#), [Παράρτημα 3](#) και [Παράρτημα 4](#)).

Εάν υπάρχει υποψία ευκαιριακής λοίμωξης, η χορήγηση δόσης του TYSABRI πρέπει να διακοπεί προσωρινά, μέχρι να μπορεί να αποκλειστεί με περαιτέρω αξιολογήσεις.

2.1. Αιτιολογία και Επιδημιολογία

Η PML είναι μια υποξεία, εξελισσόμενη λοιμώδης νόσος του ΚΝΣ, η οποία προκαλείται από τον ιό John Cunningham virus (JCV). Έχουν επίσης αναφερθεί περιπτώσεις όπου θεωρείται συνέπεια ανοσοκατασταλτικής (ΑΚ) θεραπείας ασθενών με αυτοάνοσες διαταραχές και δεκτών μοσχευμάτων συμπαγών οργάνων.

Η PML επηρεάζει την υποφλοιώδη λευκή ουσία και προκαλείται από επανενεργοποίηση του JCV, ενός ανθρώπινου πολυομαϊού [[Wollebo 2015](#)]. Η αρχική λοίμωξη με JCV θεωρείται ότι συμβαίνει κατά την παιδική ηλικία και κατόπιν ο ιός παραμένει κατά κύριο λόγο στους νεφρούς. Η λοίμωξη με τον αρχέτυπο ιό δεν προκαλεί νόσο. Ωστόσο, οι μεταλλάξεις στη μη κωδικοποιούσα περιοχή και κατόπιν στην περιοχή που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη του καψιδίου του δεοξυριβονουκλεϊκού οξέος του ιού (DNA) θεωρούνται ότι οδηγούν σε μια παθογόνο μορφή που μπορεί να εισέλθει στον εγκέφαλο και να προκαλέσει λοίμωξη του ΚΝΣ. Όταν συνδυαστεί με εξασθενημένο ανοσολογικό σύστημα, μπορεί να προκληθεί επανενεργοποίηση αυτού του νευροτρόπου ιού, προκαλώντας PML.

Μία μελέτη οροεπιπολασμού με τη χρήση της μεθόδου προσδιορισμού των αντι-JCV αντισωμάτων στον ορό (STRATIFY JCV™) σε περισσότερους από 6.000 ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση (ΠΣ) κατέδειξε ότι ο επιπολασμός των αντι-JCV αντισωμάτων είναι περίπου 55%. Ο επιπολασμός των αντι-JCV αντισωμάτων στην Ευρωπαϊκή Ένωση (Ε.Ε.) αναφέρθηκε ότι κυμαινόταν από 48,8% έως 69,5%, σε μια διατμηματική μελέτη σε ασθενείς με ΠΣ, ανεξάρτητα από τη θεραπεία [[Bozic 2014](#)]. Στον πληθυσμό των ασθενών με ΠΣ, ο επιπολασμός των αντι-JCV αντισωμάτων αυξάνεται με την ηλικία και ήταν μικρότερος στις γυναίκες σε σχέση με τους άνδρες σε όλους τους πληθυσμούς που εξετάστηκαν. Τα ευρήματα αυτά συνάδουν με αυτά που αναφέρονται στη βιβλιογραφία για υγιείς ενήλικες όπου χρησιμοποιήθηκαν αντίστοιχες μεθοδολογίες [[Bozic 2014](#)].

Γενικά, ο επιπολασμός αντι-JCV αντισωμάτων δεν φάνηκε να επηρεάζεται από γνωστούς παράγοντες κινδύνου, όπως η προηγούμενη χρήση ΑΚ, προηγούμενη έκθεση στο TYSABRI ή τη διάρκεια έκθεσης στο TYSABRI.

2.2 Παθολογία

Ο αναδιπλασιασμός του JCV στον εγκέφαλο προκαλεί μια λυτική λοίμωξη των ολιγοδενδροκυττάρων με αποτέλεσμα την εκτεταμένη καταστροφή της μυελίνης. Στην υποφλοιώδη λευκή ουσία αναπτύσσονται μικροσκοπικές βλάβες, οι οποίες μεγεθύνονται και ενδέχεται να συνδυαστούν κατά τρόπο που να δημιουργούν ένα χαρακτηριστικό πρότυπο στην εξέταση μαγνητικής τομογραφίας (MRI).

Εκτός των ολιγοδενδροκυττάρων, ο JCV μπορεί επίσης να προσβάλλει τους κοκκιώδεις νευρώνες της παρεγκεφαλίδας οδηγώντας σε JCV νευρωνοπάθεια των κοκκιωδών κυττάρων (GCN). Η JCV GCN σχετίζεται με μεταλλάξεις στο C-άκρο του JCV VP1 γονιδίου, το οποίο κωδικοποιεί την μεγάλη πρωτεΐνη του καψιδίου. Η JCV GCN μπορεί να συμβεί μεμονωμένα ή σε συνδυασμό με PML. Έχουν υπάρξει πολύ σπάνιες αναφορές JCV GCN σε ασθενείς υπό TYSABRI (Agnihotri, 2014; Schippling, 2013).

2.3 PML σε Ασθενείς υπό Θεραπεία με TYSABRI

Η PML είναι μια μη συχνή αλλά σοβαρή λοίμωξη η οποία σχετίζεται με τη χρήση του TYSABRI. Κατά τη διάρκεια εκτεταμένων μελετών πριν από την κυκλοφορία του προϊόντος στην αγορά, αναφέρθηκαν 2 περιπτώσεις PML σε ασθενείς με ΠΣ και η πλήρης αξιολόγηση της ασφάλειας αποκάλυψε ακόμα 1 περιστατικό σε έναν ασθενή με νόσο Crohn που συμμετείχε σε κλινική μελέτη [Yousry 2006]. Οι ασθενείς με επιβεβαιωμένη PML σε περιβάλλον μετά την κυκλοφορία στην αγορά παρακολουθούνται για έως και 24 μήνες μετά τη διάγνωση.

Έως τις 7 Αυγούστου 2020, 112 από τις 839 επιβεβαιωμένες περιπτώσεις PML (13,3%) ήταν κλινικά ασυμπτωματικές (οριζόμενες ως απουσία αναγνωρίσιμων νέων συμπτωμάτων που θα μπορούσαν να αποδοθούν στην PML κατά τη χρονική στιγμή της διάγνωσης της PML). Το ποσοστό επιβίωσης ήταν υψηλότερο στους ασυμπτωματικούς ασθενείς (92,0%) απ' ό,τι στους ασθενείς που ήταν συμπτωματικοί κατά τη διάγνωση (73,0%).

Δύο γενικοί μηχανισμοί προτάθηκαν για να εξηγήσουν τη συσχέτιση μεταξύ θεραπείας με natalizumab και PML. Ο πρώτος είναι πως η δέσμευση της α4 ιντεγκρίνης μειώνει την κυκλοφορία των λεμφοκυττάρων, και η επακόλουθη μείωση του ανοσολογικού ελέγχου επιτρέπει την ενεργοποίηση μιας λανθάνουσας λοίμωξης του νευρικού συστήματος. Ο δεύτερος προτεινόμενος μηχανισμός σχετίζεται με το εύρημα πως η διαγραφή της α4 ιντεγκρίνης σχετίζεται με αυξημένο αριθμό Β κυττάρων και άωρων αρχέγονων κυττάρων που αποδεσμεύονται από τον μυελό των οστών. Και οι δύο αυτοί κυτταρικοί πληθυσμοί μπορεί να αποτελούν δεξαμενές λανθάνοντος JCV [Chalkias 2014; Frohman 2014; Monaco 1996; Warnke 2011].

2.4 Παράγοντες Κινδύνου της PML

Όλα τα διαθέσιμα δεδομένα για τον χαρακτηρισμό του κινδύνου για PML προέρχονται από την ΕΦ οδό χορήγησης. Λαμβάνοντας υπόψη τα παρόμοια προφίλ ΦΔ, ο κίνδυνος εμφάνισης PML και οι σχετικοί παράγοντες κινδύνου θεωρούνται ίδιοι για τις διαφορετικές οδούς χορήγησης. Οι ακόλουθοι παράγοντες κινδύνου έχουν σχετιστεί με την εμφάνιση PML κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TYSABRI:

- **Η παρουσία αντι-JCV αντισωμάτων στο αίμα ή στον ορό.** Λοίμωξη με JCV έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή αντι-JCV αντισωμάτων που είναι ανιχνεύσιμα στο αίμα ή στον ορό. Ασθενείς θετικοί σε αντι-JCV αντισώματα διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML συγκριτικά με ασθενείς αρνητικούς σε αντι-JCV αντισώματα. Ο προσδιορισμός των αντι-JCV αντισωμάτων (STRATIFY JCV™ DXSELECT™) είναι ιδιαίτερα χρήσιμος για

την κατηγοριοποίηση του κινδύνου για PML όταν θετικά αποτελέσματα του ελέγχου χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με τους άλλους αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου που περιγράφονται παρακάτω.

- **Διάρκεια Θεραπείας.** Ο κίνδυνος της PML αυξάνεται με την αύξηση της διάρκειας της θεραπείας με TYSABRI, ειδικά μετά τα 2 χρόνια.

Προηγούμενη ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Ασθενείς με ιστορικό θεραπείας με κάποιο ανοσοκατασταλτικό πριν την έναρξη του TYSABRI έχουν επίσης αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης PML.

Ασθενείς που εμφανίζουν και τους 3 παράγοντες κινδύνου της PML (δηλαδή είναι θετικοί σε αντι-JCV αντισώματα, έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για περισσότερο από 2 χρόνια και έχουν λάβει προηγούμενη ΑΚ θεραπεία) διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο για PML. Σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI και είναι θετικοί σε αντι-JCV αντισώματα αλλά δεν έχουν χρησιμοποιήσει παλαιότερα ΑΚ θεραπείες, το επίπεδο της ανταπόκρισης των αντι-JCV αντισωμάτων (δείκτης) συσχετίζεται με το επίπεδο του κινδύνου για PML (δηλαδή ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος για όσους έχουν υψηλό δείκτη αντισωμάτων συγκριτικά με αυτούς που έχουν χαμηλό δείκτη). Τα στοιχεία που είναι επί του παρόντος διαθέσιμα υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος για PML είναι χαμηλός σε τιμή δείκτη χαμηλότερη ή ίση από 0,9 και αυξάνεται σημαντικά σε τιμές πάνω από 1,5 σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για περισσότερο από 2 χρόνια [Ho 2017].

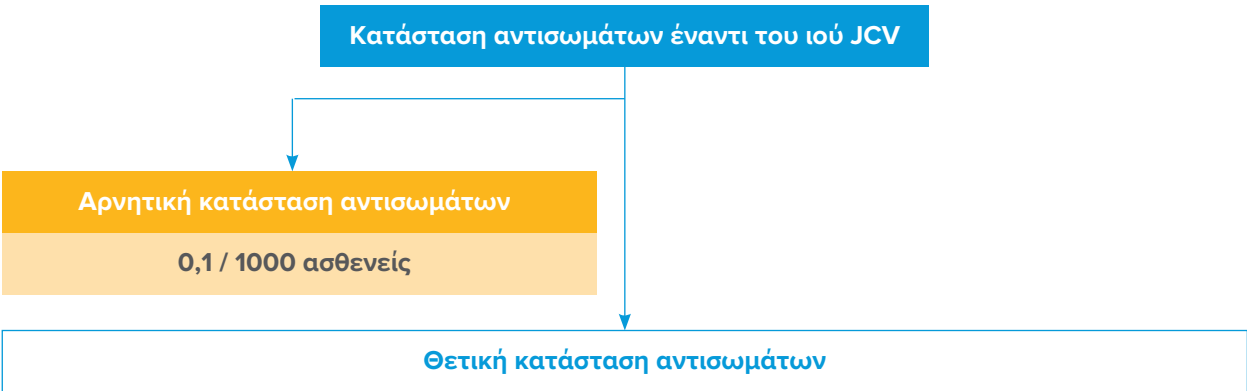
Ανεξαρτήτως της παρουσίας ή της απουσίας παραγόντων κινδύνου για PML, θα πρέπει να επιδεικνύεται ιδιαίτερη κλινική επαγρύπνηση για όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με TYSABRI και για 6 μήνες μετά τη διακοπή της θεραπείας.

Ο Αλγόριθμος Εκτιμήσεων Κινδύνου για PML (Εικόνα 1) συνοψίζει τον κίνδυνο για PML βάσει της κατάστασης των αντι-JCV αντισωμάτων, της προηγούμενης χρήσης ανοσοκατασταλτικών και της διάρκειας της θεραπείας με TYSABRI (ανά έτος θεραπείας) και στρωματοποιεί αυτό τον κίνδυνο βάσει τιμής δείκτη, όταν εφαρμόζεται.

- *Για ασθενείς που είναι αρνητικοί σε αντι-JCV αντισώματα:* Οι εκτιμήσεις κινδύνου για PML βασίζονται σε δεδομένα από περίπου 125.000 ασθενείς που έχουν εκτεθεί στο TYSABRI, όπου η εκτιμώμενη επίπτωση της PML για ασθενείς που είναι αρνητικοί σε αντι-JCV αντισώματα είναι 0,1/1.000. Ασθενείς που είναι αρνητικοί σε αντι-JCV αντισώματα μπορεί να εξακολουθούν να διατρέχουν κίνδυνο για PML για λόγους όπως νέα λοίμωξη από JCV, κυμαινόμενη κατάσταση αντισωμάτων ή ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα εξέτασης.
- *Για ασθενείς που είναι θετικοί σε αντι-JCV αντισώματα,* οι εκτιμήσεις κινδύνου προήλθαν με χρήση της μεθόδου πινάκων επιβίωσης στην ομαδοποιημένη κοόρτη 21.696 ασθενών που συμμετείχαν στις κλινικές μελέτες STRATIFY-2, TOP, TYGRIS και STRATA. Οι εκτιμήσεις κινδύνου από τους πίνακες επιβίωσης έχουν προοπτικό χαρακτήρα σε ετήσια διαστήματα: για παράδειγμα, η εκτίμηση κινδύνου που αντιστοιχεί στην περίοδο έκθεσης 25-36 μηνών στο TYSABRI είναι ο κίνδυνος για PML που εκτιμάται για το επόμενο έτος για ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για 24 μήνες. Η εξατομικευμένη διάρκεια θεραπείας κάθε ασθενούς λαμβάνεται υπόψη, υπολογίζοντας τις αποχωρήσεις (π.χ. διακοπή θεραπείας). Ο υψηλότερος δείκτης αντι-JCV αντισωμάτων σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο PML.
- *Για ασθενείς που είναι θετικοί σε αντι-JCV αντισώματα και έχουν χρησιμοποιήσει παλαιότερα ΑΚ:* Αυτοί οι ασθενείς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο για PML, καθώς η προηγούμενη χρήση ΑΚ αναγνωρίζεται ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για PML. Οι εκτιμήσεις κινδύνου

για PML για αυτό τον πληθυσμό ασθενών βασίζονται σε κλινικά δεδομένα δοκιμών για το TYSABRI, όπου η προηγούμενη χρήση ΑΚ συνίστατο στις παρακάτω 5 ΑΚ θεραπείες: μιτοξανδρόνη, μεθοτρεξάτη, αζαθειοπρίνη, κυκλοφωσφαμίδη και μυκοφαινολάτη μοφετίλ. Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η προηγούμενη χρήση αυτών των 5 ΑΚ θεραπειών οδηγεί σε αυξημένο κίνδυνο για PML κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TYSABRI είναι άγνωστος. Σε ασθενείς με προηγούμενη χρήση ΑΚ, τα τρέχοντα δεδομένα δεν καταδεικνύουν συσχέτιση μεταξύ του υψηλότερου δείκτη του κινδύνου για PML. Η υποκείμενη βιολογική εξήγηση για αυτή την επίδραση δεν είναι γνωστή. Η περαιτέρω στρωματοποίηση του κινδύνου για PML με βάση το διάστημα του δείκτη αντι-JCV αντισωμάτων για ασθενείς χωρίς καμία προηγούμενη χρήση ΑΚ προήλθε από τον συνδυασμό του συνολικού ετήσιου κινδύνου με την κατανομή του δείκτη αντισωμάτων.

Εικόνα 1: Αλγόριθμος εκτιμήσεων κινδύνου για PML



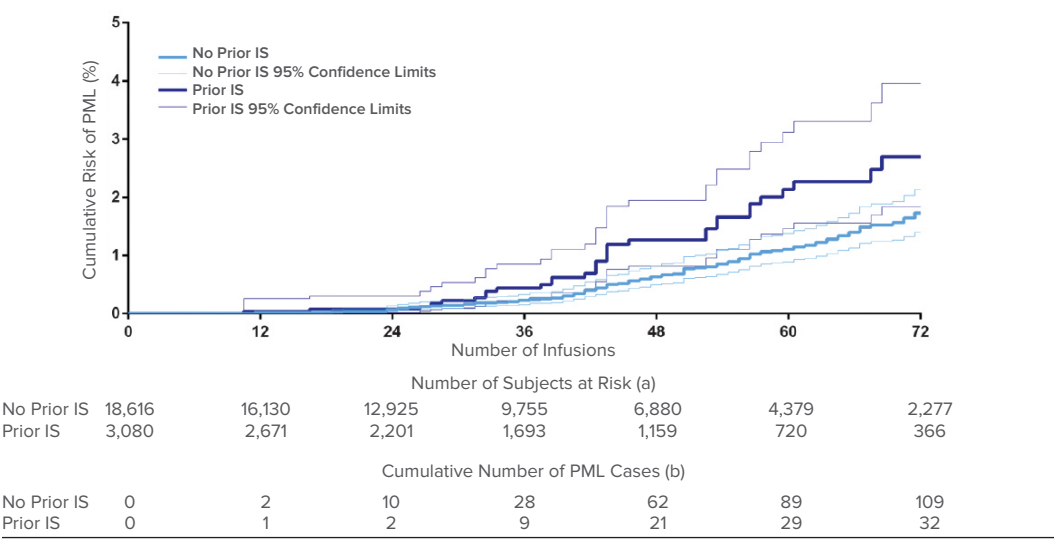
Έκθεση στο Natalizumab	Εκτιμήσεις του κινδύνου για PML ανά 1000 ασθενείς				
	Ασθενείς χωρίς προηγούμενη χρήση ΑΚ				Ασθενείς με προηγούμενη χρήση ΑΚ
	Χωρίς τιμή δείκτη	Δείκτης αντισωμάτων ≤ 0,9	Δείκτης αντισωμάτων >0,9 ≤ 1,5	Δείκτης αντισωμάτων >1,5	
1-12 μήνες	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 μήνες	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 μήνες	2	0,2	0,8	3	4
37-48 μήνες	4	0,4	2	7	8
49-60 μήνες	5	0,5	2	8	8
61-72 μήνες	6	0,6	3	10	6

ΑΚ = ανοσοκατασταλτικό, JCV = ιός John Cunningham, PML = προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια Η έκθεση παρουσιάζεται για διάστημα έως 72 μηνών μόνο, καθώς τα δεδομένα για θεραπεία πέραν των 6 ετών σπανίζουν.

Επιπλέον, μπορεί να φανεί χρήσιμη σε ορισμένους ιατρούς η καμπύλη Kaplan-Meier (KM), για την παροχή μιας οπτικής αναπαράστασης του αθροιστικού κινδύνου για PML σε σχέση με τον χρόνο, χρησιμοποιώντας μια ανάλυση χρόνου έως το συμβάν (Εικόνα 2). Στην καμπύλη KM, οι εκτιμήσεις κινδύνου για PML για ένα συγκεκριμένο χρονικό σημείο αντιπροσωπεύουν τον συνολικό αθροιστικό κίνδυνο έως αυτό το χρονικό σημείο (για παράδειγμα, στο χρονικό σημείο των 48 μηνών, η εκτίμηση κινδύνου στην καμπύλη KM αντιπροσωπεύει τον συνολικό κίνδυνο έως και τους 48 μήνες, όχι τον κίνδυνο μεταξύ 24 και 48 μηνών). Ομοίως όπως και για την Εικόνα 1, τα δεδομένα για αυτές τις

αναλύσεις λήφθηκαν επίσης από την ομαδοποιημένη κοόρτη 21.696 ασθενών που συμμετείχαν στις κλινικές δοκιμές STRATIFY-2, TOP, TYGRIS και STRATA, ενώ η εξατομικευμένη διάρκεια θεραπείας κάθε ασθενούς λαμβάνεται υπόψη, υπολογίζοντας τις αποχωρήσεις (π.χ. διακοπή θεραπείας).

Εικόνα 2: Αθροιστικός κίνδυνος για PML σε σχέση με τον χρόνο για ασθενείς που είναι θετικοί σε αντι-JCV αντισώματα, στρωματοποιημένος βάσει προηγούμενης χρήσης ανοσοκατασταλτικών (ΑΚ)



ΑΚ = ανοσοκατασταλτικό, JCV = ιός John Cunningham, PML = προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια.
Σημείωση: αριθμός περιπτώσεων PML μετά από 72 εγχύσεις: Χωρίς προηγούμενη χρήση ΑΚ = 11, Με προηγούμενη χρήση ΑΚ = 4.
Για ασθενείς με ελλιπή δεδομένα όσον αφορά την κατάσταση των αντι-JCV αντισωμάτων ή/και την προηγούμενη χρήση ΑΚ, εφαρμόζεται μεθοδολογία πολλαπλού καταλογισμού της κατάστασης. (α) Μέσος αριθμός ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη και δεν παρουσίασαν το συμβάν στο τέλος του καθορισμένου χρονικού διαστήματος με πολλαπλό καταλογισμό. (β) Αθροιστικός αριθμός περιπτώσεων PML στο τέλος του καθορισμένου χρονικού διαστήματος.
Πηγή: TYSABRIMS/PRAC-ART20/POOLED/F-TTPML-KM-PRIORIS-MI5-V2-SAS

2.5 Παράταση του διαστήματος μεταξύ των δόσεων για μείωση του κινδύνου εμφάνισης PML

Θα πρέπει να επισημανθεί ότι το τυπικό διάστημα μεταξύ των δόσεων (SID) για το TYSABRI είναι η χορήγηση 300 mg μία φορά κάθε 4 εβδομάδες (Q4W).

Η ανάλυση σε ασθενείς θετικούς για αντι-JCV αντισώματα οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με TYSABRI στις Η.Π.Α (μητρώο συνταγογράφησης TOUCH) συνηγορεί υπέρ σημαντικής μείωσης του σχετιζόμενου κινδύνου για PML σε ασθενείς θετικούς για αντι-JCV αντισώματα οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία με TYSABRI με μέσο διάστημα μεταξύ των δόσεων 6 εβδομάδων (Q6W), του επονομαζόμενου εκτεταμένου διαστήματος μεταξύ της χορήγησης των δόσεων (EID) περίπου, έναντι του εγκεκριμένου δοσολογικού σχήματος, δηλαδή κάθε 4 εβδομάδες (ανατρέξτε στην παράγραφο 5.1 της ΠΧΠ [Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες]. Σύμφωνα με την παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ (Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση), απαιτείται προσοχή σε περίπτωση παράτασης του διαστήματος μεταξύ των δόσεων του TYSABRI, καθώς η αποτελεσματικότητα του εκτεταμένου διαστήματος μεταξύ της χορήγησης των δόσεων δεν έχει εξακριβωθεί και η σχέση οφέλους/κινδύνου παραμένει άγνωστη.
Η μελέτη 101MS329 (NOVA, EudraCT Number: 2018-002145-11), Ενότητα 1 έδειξε ότι το προφίλ ασφάλειας της ομάδας του TYSABRI 300mg ΕΦ μια φορά κάθε 6 εβδομάδες ήταν παρόμοιο με αυτό της ομάδας

του TYSABRI 300mg ΕΦ μια φορά κάθε 4 εβδομάδες. Δεν εντοπίστηκαν νέα ευρήματα ασφάλειας κατά τη διάρκεια αυτής της μελέτης, δεδομένου ότι η συγκεκριμένη μελέτη δεν είχε σχεδιαστεί για να δώσει πληροφορίες σχετικές με σπάνια συμβάντα όπως η PML. Αξίζει να σημειωθεί, ότι αναφέρθηκε ένα συμβάν ασυμπτωματικής PML στην ομάδα Q6W. Αυτή η μία περίπτωση είχε επιπρόσθετους γνωστούς παράγοντες κινδύνου (δείκτης αντισωμάτων anti JCV >1,5 και >2 χρόνια θεραπείας με TYSABRI) [Foley 2022].

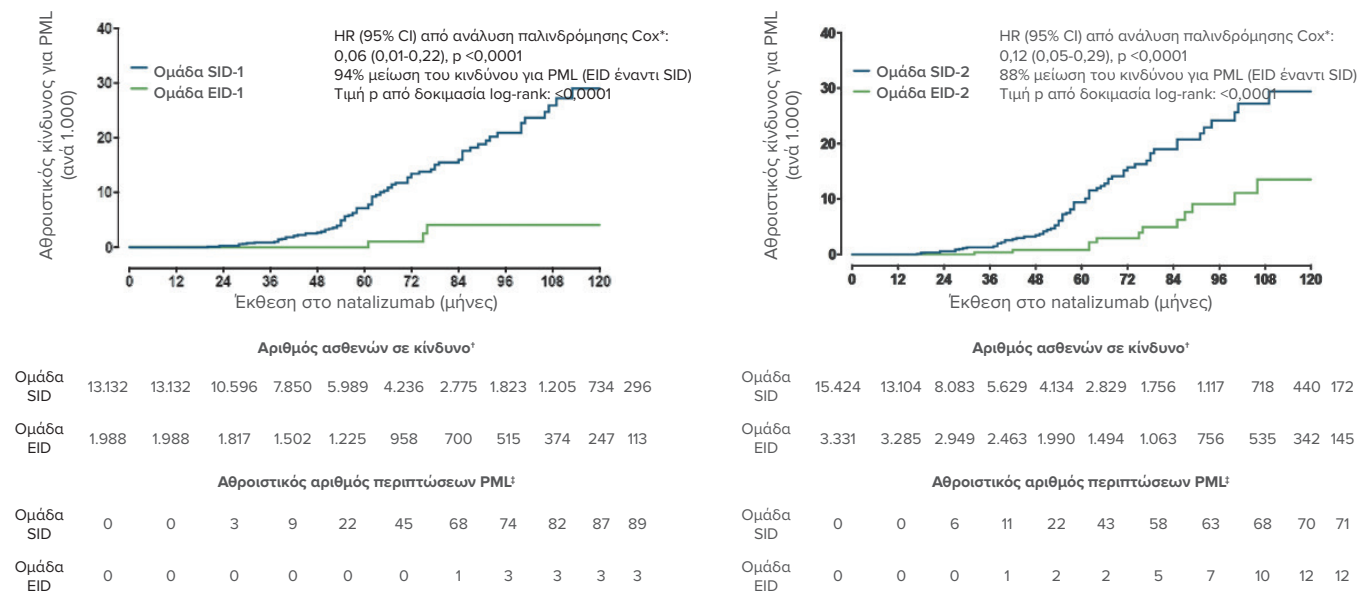
Όλες οι πληροφορίες που είναι διαθέσιμες μέχρι σήμερα σχετικά με τη μείωση του κινδύνου PML με EID προέρχονται από την αξιολόγηση της ΕΦ οδού χορήγησης. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά είτε με την ασφάλεια είτε με την αποτελεσματικότητα του EID με την υποδόρια οδό χορήγησης και, συνεπώς, δεν έχουν τεκμηριωθεί ούτε τα οφέλη ούτε οι κίνδυνοι του υποδόριου EID.

Σύνοψη των αποτελεσμάτων του εκτεταμένου διαστήματος μεταξύ της χορήγησης των δόσεων από δεδομένα σε πραγματικές συνθήκες

Το 2017, διεξήχθη μια προκαθορισμένη, αναδρομική ανάλυση σε ασθενείς θετικούς για αντι-JCV αντισώματα υπό θεραπεία με TYSABRI στις Ηνωμένες Πολιτείες (Η.Π.Α.), με σκοπό να συγκριθεί ο κίνδυνος για PML μεταξύ των ασθενών που έλαβαν SID και εκείνων που έλαβαν EID. Πραγματοποιήθηκαν τρεις διακριτές αναλύσεις EID έναντι του τυπικού διαστήματος μεταξύ της χορήγησης των δόσεων. Κάθε ανάλυση αντιπροσώπευε ένα διαφορετικό σενάριο κλινικής πρακτικής σε πραγματικές συνθήκες της παράτασης των μεσοδιαστημάτων μεταξύ των δόσεων. Οι αναλύσεις χρησιμοποίησαν διαφορετικά κριτήρια (ορισμούς) συμπερίληψης για ασθενείς που λάμβαναν EID με βάση τον αριθμό των δόσεων που λαμβάνονται κατά τη διάρκεια καθορισμένων χρονικών περιόδων για τον έλεγχο διαφορετικών υποθέσεων σχετικά με τη δυνητική επίδραση του EID στον κίνδυνο για PML [Ryerson 2019]. Η παρατήρηση των περιστατικών PML στην ανάλυση EID περιορίστηκε στον πρωτεύοντα και στον δευτερεύοντα ορισμό.

Σύμφωνα με τον πρωτεύοντα ορισμό, το EID προσδιορίστηκε με βάση τους τελευταίους 18 μήνες έκθεσης στο TYSABRI. Αναλύσεις έδειξαν ότι η πλειονότητα των ασθενών που έλαβαν θεραπεία με EID είχε λάβει δόση SID για τους πρώτους 18 μήνες της έκθεσης στο TYSABRI. Στους τελευταίους 18 μήνες της θεραπείας με TYSABRI, ο διάμεσος αριθμός δόσεων που έλαβαν οι ασθενείς υπό θεραπεία με EID ήταν 13 ή περίπου μία δόση κάθε 42 ημέρες (6 εβδομάδες). Σύμφωνα με τον δευτερεύοντα ορισμό, προσδιορίστηκαν περίοδοι EID ≥ 6 μηνών σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο κατά τη διάρκεια του ιστορικού θεραπείας, όμως για την πλειονότητα των ασθενών που εντάχθηκαν στην ανάλυση, η μετάβαση στο EID έγινε ύστερα από ≥ 1 έτος λήψης του SID (με διάμεσο τις 25 εγχύσεις). Οι εκτιμήσεις βάσει KM για τον χρόνο έως την εμφάνιση PML και η πιθανότητα εκδήλωσης PML για το EID έναντι της SID παρουσιάζονται στην [Εικόνα 3](#). Το συμπέρασμα από τις αναλύσεις ήταν ότι η θεραπεία με EID, μετά από μια περίοδο θεραπείας με SID συνδέεται με χαμηλότερο κίνδυνο για PML σε σχέση με τη θεραπεία με SID σε ασθενείς θετικούς για αντι-JCV αντισώματα. Λόγω της απουσίας δεδομένων αποτελεσματικότητας εντός αυτού του συνόλου δεδομένων, δεν ήταν δυνατή η εξαγωγή συμπερασμάτων ως προς τη σχέση οφέλους/κινδύνου για το EID. Παρά τον πιθανώς χαμηλότερο κίνδυνο για PML σε ασθενείς υπό θεραπεία με EID, σύμφωνα με την ανάλυση, οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με EID πρέπει να τίθενται υπό παρακολούθηση για PML τηρουμένων των ίδιων κατευθυντήριων οδηγιών που ισχύουν για τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με SID.

Εικόνα 3: Εκτιμήσεις βάσει Kaplan-Meier του αθροιστικού κινδύνου για PML κατά την πρωτεύουσα (Α) και τη δευτερεύουσα (Β) ανάλυση του EID



CI = διάστημα εμπιστοσύνης, EID = σχήμα παρατεταμένου μεσοδιαστήματος, HR = λόγος κινδύνου, PML = προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια, SID = σχήμα καθιερωμένου μεσοδιαστήματος.
*Το μοντέλο του Cox για το EID έναντι του SID περιλαμβάνει ως συμμεταβλητές την ηλικία, το φύλο, την προηγούμενη χρήση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, την ομάδα EID/SID και το ημερολογιακό έτος κατά την έναρξη της θεραπείας με TYSABRI.
†Αριθμός ασθενών που συμμετείχαν ακόμα στη μελέτη και δεν παρουσίασαν PML στο τέλος του καθορισμένου χρονικού διαστήματος.
‡Αθροιστικός αριθμός περιστατικών PML στο τέλος του καθορισμένου χρονικού διαστήματος.

Αποτελέσματα από δεδομένα μοντελοποίησης της αποτελεσματικότητας

Η αποτελεσματικότητα μοντελοποιήθηκε για ασθενείς που άλλαξαν σε χορήγηση δόσεων μεγαλύτερου μεσοδιαστήματος μετά από ≥1 έτος λήψης θεραπείας με το εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος με ενδοφλέβια χορήγηση και οι οποίοι δεν εκδήλωσαν υποτροπή στο έτος πριν από την αλλαγή. Η τρέχουσα φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική στατιστική μοντελοποίηση και προσομοίωση υποδεικνύει ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ενεργότητας της νόσου ΠΣ σε ασθενείς που αλλάζουν σε χορήγηση δόσεων μεγαλύτερου μεσοδιαστήματος ενδέχεται να είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται δόσεις με μεσοδιάστημα ≥7 εβδομάδων. Δεν έχουν ολοκληρωθεί προοπτικές κλινικές μελέτες για την επικύρωση αυτών των ευρημάτων.

2.6. Συνιστώμενη παρακολούθηση ασθενών

2.6.1 Έλεγχος για Αντι-JCV Αντισώματα

Ο έλεγχος για αντι-JCV αντισώματα στον ορό παρέχει υποστηρικτικές πληροφορίες για τη στρωματοποίηση του κινδύνου από τη θεραπεία με TYSABRI. Συνιστάται έλεγχος για αντι-JCV αντισώματα στον ορό πριν την έναρξη της θεραπείας με TYSABRI ή σε ασθενείς που το λαμβάνουν με άγνωστη κατάσταση αντισωμάτων. Ασθενείς που είναι αρνητικοί σε αντι-JCV αντισώματα μπορεί να

εξακολουθούν να διατρέχουν κίνδυνο για PML για λόγους όπως νέα λοίμωξη από JCV, κυμαινόμενη κατάσταση αντισωμάτων ή ψευδώς αρνητικό αποτέλεσμα εξέτασης. Συνιστάται επανέλεγχος ασθενών που είναι αρνητικοί σε αντι-JCV αντισώματα κάθε 6 μήνες. Συνιστάται επανέλεγχος ασθενών με χαμηλό δείκτη που δεν έχουν ιστορικό προηγούμενης χρήσης ανοσοκατασταλτικών κάθε 6 μήνες αφού φτάσουν το σημείο θεραπείας για 2 χρόνια, για να παρασχεθούν πληροφορίες σχετικά με την κατάλληλη παρακολούθηση των ασθενών με μαγνητική τομογραφία.

Στην κλινική μελέτη STRATIFY-1, περίπου 11% των ασθενών άλλαξε κατάσταση ορού από αντι-JCV αντισώματα αρνητικά σε θετικά κάθε χρόνο. Αναφέρθηκε ποσοστό 12-16% περίπου μεταβολής στην κατάσταση του ορού, από αρνητική σε θετική για αντισώματα, στον προσδιορισμό δεύτερης γενιάς σε πραγματικά δεδομένα της Unilabs, σε διάμεση διάρκεια 12 μηνών. Στην κλινική μελέτη STRATIFY-2, η κατάσταση του ορού μεταβλήθηκε από θετική σε αρνητική για αντι-JCV αντισώματα στο 6% περίπου των ασθενών κατ' έτος.

Οι ασθενείς που βρεθούν θετικοί σε έλεγχο για αντι-JCV αντισώματα οποιαδήποτε στιγμή θα πρέπει να θεωρείται ότι διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης PML, ανεξάρτητα από τυχόν προηγούμενο ή επόμενο αποτέλεσμα ελέγχου αντισωμάτων.

Ο έλεγχος θα πρέπει να πραγματοποιείται μόνο με τη χρήση κατάλληλης, πιστοποιημένης μεθόδου ανάλυσης πχ STRATIFY JCV™ DXSELECT™ [Lee 2013]. Ο προσδιορισμός των αντι- JCV αντισωμάτων δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη διάγνωση της PML. Η χρήση πλασμαφαίρεσης/ανταλλαγής πλάσματος (PLEX) ή ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης (IVIg) μπορεί να επηρεάσει τη σημαντική ερμηνεία του ελέγχου των αντι- JCV αντισωμάτων στον ορό. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να εξετάζονται για αντι-JCV αντισώματα κατά τη διάρκεια 2 εβδομάδων από την PLEX λόγω της απομάκρυνσης των αντισωμάτων από τον ορό ή εντός 6 μηνών θεραπείας IVIg (δηλαδή, 6 μήνες = 5× χρόνος ημίσειας ζωής για τις ανοσοσφαιρίνες).

2.6.2. Συνιστώμενη παρακολούθηση με MRI για έγκαιρη ανίχνευση της PML

Στην κλινική πρακτική, η MRI έχει καταδειχθεί ότι είναι ένα χρήσιμο εργαλείο για την παρακολούθηση ασθενών με ΠΣ. Αυτή μπορεί να βοηθήσει στη διαφοροποίηση των βλαβών της PML από τις πλάκες της ΠΣ σε ασθενείς που αναπτύσσουν νέα νευρολογικά συμπτώματα ή σημεία ενώ βρίσκονται υπό θεραπεία. Η τακτική παρακολούθηση με MRI σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για PML μπορεί να συμβάλει στην πιο έγκαιρη διάγνωση της PML και στην επίτευξη καλύτερων κλινικών εκβάσεων [Prosperini 2016; Scarpazza 2019; Wattjes 2015]. Οι συστάσεις για την παρακολούθηση με μαγνητική τομογραφία συνοψίζονται παρακάτω:

1. Πριν από την έναρξη θεραπείας με TYSABRI, θα πρέπει να υπάρχει διαθέσιμη πρόσφατη (συνήθως εντός 3 μηνών) πλήρης απεικόνιση MRI (Πίνακας 1) για σκοπούς αναφοράς, η οποία θα πρέπει να επαναλαμβάνεται τουλάχιστον σε ετήσια βάση. Οι ιατροί θα πρέπει να αξιολογούν την ετήσια πλήρη MRI όλων των ασθενών που λαμβάνουν θεραπεία με TYSABRI για οποιαδήποτε σημεία PML.
2. Θα πρέπει να εξετάζεται η συχνότερη παρακολούθηση με MRI (π.χ. σε 3-μηνιαία με 6-μηνιαία βάση), με χρήση ενός συντομευμένου πρωτοκόλλου (Πίνακας 1), για ασθενείς που διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο PML. Αυτή περιλαμβάνει τα εξής:
 - Οι ασθενείς που έχουν και τους 3 παράγοντες κινδύνου για PML (δηλαδή είναι θετικοί σε αντι-JCV αντισώματα **και** έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για περισσότερο από 2 χρόνια **και** έχουν λάβει προηγούμενη ΑΚ θεραπεία)

ή

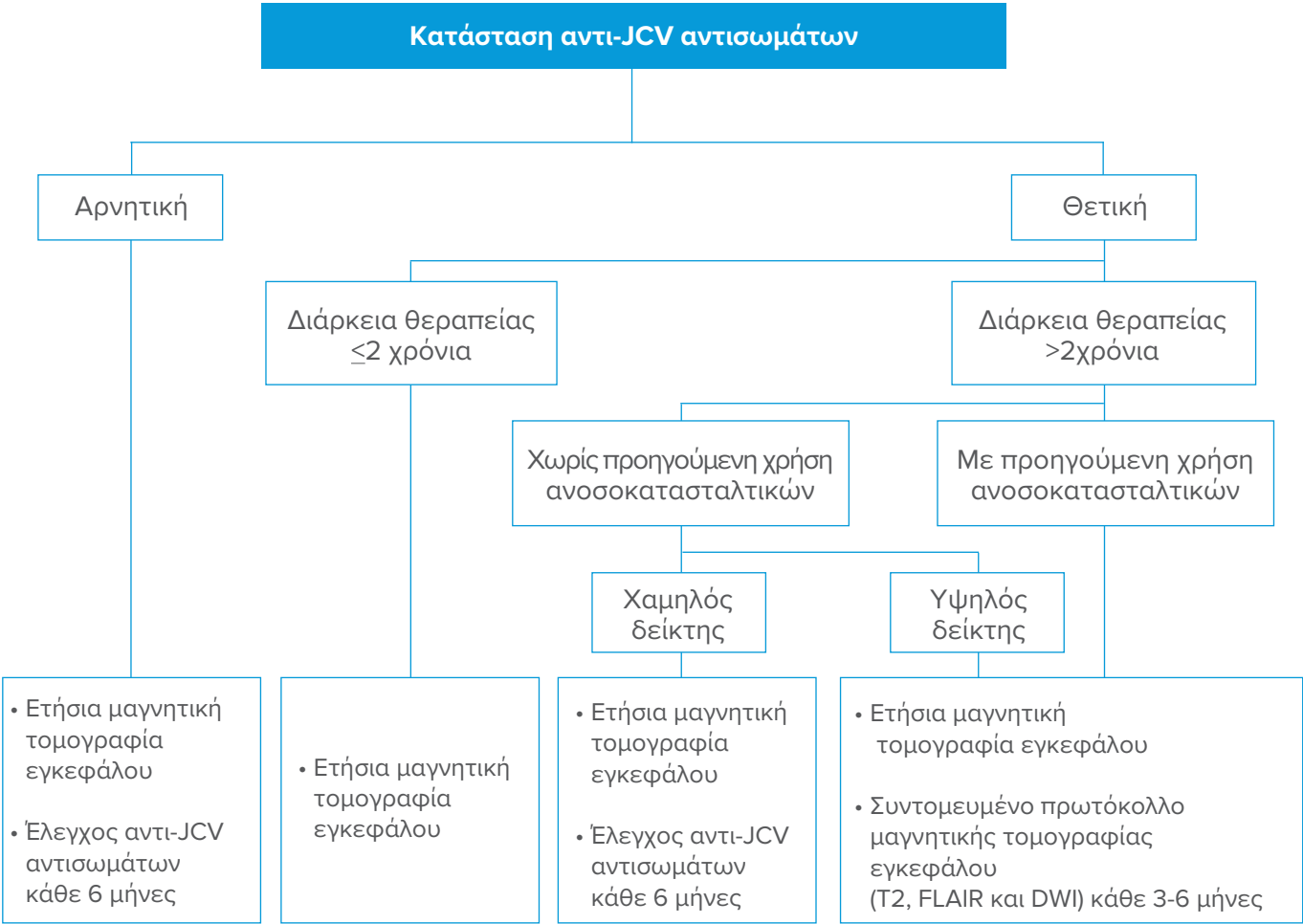
- Ασθενείς με υψηλό δείκτη αντι-JCV αντισωμάτων που έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για περισσότερο από 2 χρόνια και χωρίς προηγούμενο ιστορικό ΑΚ θεραπείας.

3. Θα πρέπει να πραγματοποιείται MRI με την πρώτη ένδειξη οποιωνδήποτε συμπτωμάτων ενδεικτικών πιθανής PML.

Τα τρέχοντα στοιχεία υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος για PML είναι χαμηλός σε τιμή δείκτη ίση ή χαμηλότερη από 0,9 και αυξάνεται σημαντικά σε τιμές πάνω από 1,5 σε ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με TYSABRI για περισσότερο από 2 χρόνια. Οι αποφάσεις παρακολούθησης με μαγνητική τομογραφία θα πρέπει να λαμβάνουν αυτά τα στοιχεία υπόψη τους, ενώ συνιστάται η κρίση του ιατρού για όσους ασθενείς έχουν τιμές δείκτη μεταξύ 0,9 και 1,5.

Μια σύνοψη της συνιστώμενης παρακολούθησης παρέχεται στην Εικόνα 4.

Εικόνα 4: Συνιστώμενη παρακολούθηση ασθενών



DWI = απεικόνιση σταθμισμένης διάχυσης, FLAIR = ανάκτηση αναστροφής με καταστολή σήματος υγρών, JCV = ιός John Cunningham, MRI = μαγνητική τομογραφία.

Πίνακας 1: Πρωτόκολλα MRI

Ισχύς πεδίου συστήματος σάρωσης $\geq 1,5$ T, πάχος τομής ≤ 5 mm χωρίς κενό και με κάλυψη όλου του εγκεφάλου. Εγκάρσιες εικόνες από την υπομεσολόβια γραμμή.

Πλήρες πρωτόκολλο MRI ¹	Σύντομο πρωτόκολλο MRI ²
• Οβελιαία και εγκάρσια 2D FLAIR ή 3D FLAIR • Εγκάρσια FSE πυκνότητας πρωτονίων/T2 • Εγκάρσια DWI με ADC • Εγκάρσια SE T1-σταθμισμένη πριν και μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού ή 3D T1-σταθμισμένη πριν και μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού • Ένεση Gd 0,1 mmol/kg επί 30 δευτερόλεπτα • 5 λεπτή καθυστέρηση μετά τη χορήγηση της ένεσης σκιαγραφικού	• Οβελιαία και εγκάρσια 2D FLAIR ή οβελιαία 3D FLAIR με ανασύνθεση τομών σε εγκάρσιο και στεφανιαίο επίπεδο • Εγκάρσια FSE πυκνότητας πρωτονίων/T2 • Εγκάρσια DWI με ADC

¹ Αρχική απεικόνιση και ετήσιες επαναληπτικές απεικονίσεις ρουτίνας για όλους τους ασθενείς.

² Παρακολούθηση της ασφάλειας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

2D = 2 διαστάσεων, 3D = 3 διαστάσεων, ADC = φαινομενικός συντελεστής διάχυσης, DWI = απεικόνιση σταθμισμένης διάχυσης, FLAIR = ανάκτηση αναστροφής με καταστολή σήματος υγρών, FSE = ακολουθία fast spin echo, Gd = γαδολίνιο, MRI = μαγνητική τομογραφία, SE = ακολουθία spin echo.

*Η χρήση σκιαγραφικών μέσων με βάση το γαδολίνιο δεν συνιστάται για τον ανιχνευτικό έλεγχο για PML. Η χρήση σκιαγραφικών μέσων με βάση το γαδολίνιο συνιστάται για την περαιτέρω αξιολόγηση βλαβών, οι οποίες πιθανολογείται ότι αποτελούν PML, στην τυπική MRI για παρακολούθηση ή ανιχνευτικό έλεγχο, για την παρακολούθηση της PML, καθώς και για την ανίχνευση και την παρακολούθηση της PML-του φλεγμονώδους συνδρόμου ανοσολογικής ανασύστασης [Wattjes 2021].

Εάν ανιχνευτούν βλάβες στη μαγνητική τομογραφία που είναι ενδεικτικές για PML, το πλήρες πρωτόκολλο MRI θα πρέπει να επεκταθεί ώστε να συμπεριληφθεί απεικόνιση ακολουθίας T1 με ενίσχυση με σκιαγραφικό για την ανίχνευση φλεγμονωδών χαρακτήρων και την πιθανή ταυτόχρονη παρουσία PML και PML-φλεγμονώδους συνδρόμου ανοσολογικής αποκατάστασης (IRIS), ειδικά κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Συνιστάται επίσης όταν οι θεράποντες ιατροί ζητούν επανέλεγχο με MRI, να ενημερώνουν τους ακτινολόγους ότι η PML ή άλλες ευκαιριακές λοιμώξεις θα πρέπει να εξετάζονται στη διαφορική διάγνωση.

2.7 Διάγνωση της PML

Σύμφωνα με τη συναινετική δήλωση σχετικά με τα διαγνωστικά κριτήρια για την PML που δημοσιεύτηκε από την Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας, απαιτούνται κλινικά, απεικονιστικά και ιολογικά ευρήματα ή τυπικά ιστοπαθολογικά ευρήματα και παρουσία του JCV [Berger 2013]. Αυτά τα κριτήρια καθιστούν περιττή την ανάγκη για βιοψία εγκεφάλου, αλλά απαιτούν συμβατά κλινικά και MRI ευρήματα σε συνδυασμό με την ανίχνευση JCV DNA στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ENY) μέσω αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) για οριστική διάγνωση PML. Ωστόσο, σύμφωνα με ένα εναλλακτικό σύστημα ταξινόμησης, οι ιατροί μπορούν να θεωρήσουν επιβεβαιωμένη τη διάγνωση της PML σε ασθενείς με ΠΣ οι οποίοι έχουν λάβει θεραπεία με το TYSABRI, ακόμη και επί απουσίας κλινικών συμπτωμάτων [Dong-Si 2014] (βλ. παράγραφο 2.7.4).

2.7.1 Σημαντικά ζητήματα

Όλοι οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το TYSABRI θα πρέπει να έχουν τακτική κλινική παρακολούθηση ώστε να είναι δυνατή η έγκαιρη ανίχνευση αλλαγών στη νευρολογική κατάσταση.

Στην περίπτωση που εμφανιστούν οποιαδήποτε νέα νευρολογικά συμπτώματα σε ασθενείς

που βρίσκονται σε θεραπεία με TYSABRI, θα πρέπει πάντοτε να θεωρείται η PML ως μία πιθανή διάγνωση.

Είναι ανάγκη οι ασθενείς, οι σύντροφοι τους και τα άτομα που τους παρέχουν φροντίδα, να ενημερώνονται για τα συμπτώματα, τα οποία ενδέχεται να υποδηλώνουν πρώιμη PML (βλ. [παράγραφο 3.2](#), [Παράρτημα 3](#) και [Παράρτημα 4](#)) και να λαμβάνουν συμβουλές σχετικά με την ανάγκη να είναι σε εγρήγορση για τα συμπτώματα αυτά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TYSABRI, καθώς και για περίπου 6 μήνες μετά την τελευταία δόση του TYSABRI (PML έχει επίσης αναφερθεί ως και 6 μήνες μετά την τελευταία δόση του TYSABRI σε ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν ευρήματα υποδηλωτικά της PML κατά τη στιγμή της διακοπής).

Σε όλες τις περιπτώσεις όπου απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση της αλλαγής στη νευρολογική κατάσταση ή της αλλαγής στην MRI εγκεφάλου, το TYSABRI πρέπει να διακόπτεται και να μην επαναχορηγείται έως ότου θα έχει αποκλειστεί με βεβαιότητα η περίπτωση παθολογίας που δεν σχετίζεται με την ΠΣ. Μικρής διάρκειας διακοπές της θεραπείας με TYSABRI (ημέρες ή εβδομάδες) δεν αναμένεται να διακυβεύσουν την αποτελεσματικότητα της θεραπείας με βάση τις ΦΔ του φαρμάκου (βλ. [παράγραφο 2.5](#)). Η χορήγηση δόσεων του TYSABRI θα πρέπει να ξεκινήσει εκ νέου μόνον εφόσον αποκλειστεί με βεβαιότητα η διάγνωση της PML (εάν είναι απαραίτητο, επαναλαμβάνοντας την κλινική, MRI και εργαστηριακή διερεύνηση, στην περίπτωση που παραμένει η υποψία για PML).

Η απόφαση να διακοπεί το TYSABRI μπορεί να βασίζεται στην αρχική κλινική εικόνα, τα ευρήματα από τις μαγνητικές τομογραφίες, την εξέλιξη των συμπτωμάτων ή σημείων ή/και την απόκριση σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή.

Το TYSABRI θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε περίπτωση επιβεβαίωσης της PML.

2.7.2 Κλινική αξιολόγηση

Τα νέα ή υποτροπιάζοντα νευρολογικά συμπτώματα θα πρέπει να αξιολογούνται έγκαιρα και προσεκτικά προκειμένου να αποτιμάται η υποκείμενη παθολογία. Σε ασθενείς των οποίων η ενεργότητα της νόσου ΠΣ έχει σταθεροποιηθεί με το TYSABRI, κάθε τέτοια μεταβολή δικαιολογεί την κλινική υποψία για PML (ή άλλη ευκαιριακή λοίμωξη). Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι δεν απαιτείται η παρουσία νεοεμφανιζόμενων νευρολογικών συμπτωμάτων για τη διάγνωση PML (επί παρουσίας άλλων επιβεβαιωτικών στοιχείων) καθώς έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ασυμπτωματικής PML. Τόσο στους ασυμπτωματικούς ασθενείς υψηλού κινδύνου όσο και στους ασυμπτωματικούς ασθενείς χαμηλού κινδύνου, οποιαδήποτε νέα ύποπτη βλάβη στη μαγνητική τομογραφία θα πρέπει να αξιολογείται προσεκτικά, ειδικά όταν έχει εφαρμοστεί ένα συντομευμένο πρωτόκολλο (βλ. [παράγραφο 2.7.3](#)). Ο [Πίνακας 2](#) τονίζει τα κλινικά χαρακτηριστικά που βοηθούν στη διαφοροποίηση των βλαβών της ΠΣ από την PML. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο πίνακας δεν περιλαμβάνει όλες τις εκδηλώσεις και ότι υπάρχει επικάλυψη ανάμεσα στα συμπτώματα αυτών των καταστάσεων. **Οι ιατροί θα πρέπει να γνωρίζουν ότι ενδέχεται να είναι δύσκολη η διάκριση της κλινικής εικόνας της PML ή άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων από την ΠΣ, ιδιαίτερα στα πρώιμα στάδια της εξέλιξης.** Είναι σημαντικό να λαμβάνονται υπόψη το ιστορικό και το πρότυπο παλαιότερων και τρέχοντων συμπτωμάτων και σημείων και αυτό θα διευκολύνει τη διαχείριση ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία.

Πίνακας 2: Κλινικά χαρακτηριστικά ΠΣ και PML

	Χαρακτηριστικά ενδεικτικά για:	
	ΠΣ	PML
Έναρξη	Οξεία	Υποξεία
Εξέλιξη	• Για ώρες έως ημέρες • Κανονικά σταθεροποιούνται • Αποκαθίστανται αυθόρμητα ακόμα και χωρίς θεραπεία	• Για εβδομάδες • Προοδευτική
Κλινική εικόνα	• Διπλωπία • Παραισθησία • Παραπάρεση • Οπτική νευρίτιδα • Μυελοπάθεια	• Αφασία • Συμπεριφορικές ή γνωσιακές αλλαγές και νευροψυχολογικές αλλαγές • Οπτικά ελλείμματα όπισθεν του χιάσματος • Σημαντική αδυναμία • Ημιπάρεση • Αισθητηριακά ελλείμματα • Ίλιγγος • Επιληπτικές κρίσεις • Αταξία (για GCN)

GCN = νευρωνοπάθεια των κοκκιωδών κυττάρων, MRI = μαγνητική τομογραφία, ΣΚΠ = σκλήρυνση κατά πλάκας, PML = προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια.
Σημείωση: Η PML μπορεί να έχει άλλες κλινικές εκδηλώσεις που δεν περιλαμβάνονται σε αυτόν τον πίνακα. Η PML μπορεί να ανιχνευτεί μέσω MRI πριν από την εμφάνιση κλινικών εκδηλώσεων. Μπορεί να παρουσιαστεί κάποιου βαθμού αλληλοεπικάλυψη μεταξύ των κλινικών εκδηλώσεων της ΠΣ και του PML.
Πηγή: [Kappos, 2011]

Αν η PML εξεταστεί στο πλαίσιο διαφορικής διάγνωσης, θα πρέπει να γίνουν, το συντομότερο δυνατό, περαιτέρω διερευνητικές εξετάσεις που θα περιλαμβάνουν αξιολόγηση με μαγνητική τομογραφία (Πίνακας 3) και οσφυονωτιαία παρακέντηση και αξιολόγηση εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ENY). Η χορήγηση του TYSABRI θα πρέπει να αναβάλλεται, έως ότου αποκλειστεί η παρουσία PML (ή άλλης ευκαιριακής λοίμωξης).

Τα συμπτώματα της JCV GCN είναι παρόμοια με τα συμπτώματα της PML (δηλαδή παρεγκεφαλιδικό σύνδρομο). Στην JCV GCN, οι διαδοχικές MRI εγκεφάλου δείχνουν βαριάς μορφής προϊούσα παρεγκεφαλιδική ατροφία επί σειρά μηνών και ανίχνευση JCV DNA στο ENY. Η θεραπεία με το TYSABRI θα πρέπει να αναβάλλεται επί υποψίας JCV GCN ή/και PML και να διακόπτεται οριστικά εάν επιβεβαιωθεί η διάγνωση JCV GCN ή/και PML.

2.7.3 Διαφοροποίηση Μεταξύ PML και Υποτροπής της ΠΣ Μέσω MRI

Ένα πλήρες πρωτόκολλο MRI (Πίνακας 1), για την παρακολούθηση ασθενών που λαμβάνουν TYSABRI συνιστάται για τη λήψη των καλύτερων δυνατών εικόνων, προκειμένου να βοηθήσει στη λήψη κλινικών αποφάσεων [Wattjes 2021].

Η χρήση σκιαγραφικών μέσων με βάση το γαδολίνιο δεν συνιστάται για τον ανιχνευτικό έλεγχο για PML. Η χρήση σκιαγραφικών μέσων με βάση το γαδολίνιο συνιστάται για την περαιτέρω αξιολόγηση βλαβών, οι οποίες πιθανολογείται ότι αποτελούν PML, στην τυπική MRI για παρακολούθηση ή ανιχνευτικό έλεγχο, για την παρακολούθηση της PML, καθώς και για την ανίχνευση και την παρακολούθηση της PML-του φλεγμονώδους συνδρόμου ανοσολογικής ανασύστασης [Wattjes 2021].

Η ακολουθία ανάκτησης αναστροφής με καταστολή σήματος υγρών (FLAIR) είναι η πιο ευαίσθητη για τον εντοπισμό της PML [Wattjes 2015]. Οι Diffusion-weighted ακολουθίες απεικόνισης μπορεί επίσης να είναι χρήσιμες στη διάκριση νέων βλαβών από χρόνιες πλάκες ΠΣ και αλλαγών στην MRI σε σχέση με προηγούμενες λήψεις [Wattjes 2015]. Θα πρέπει να επιλεγούν οι παράμετροι της ακολουθίας της μαγνητικής τομογραφίας για κάθε σύστημα σάρωσης προκειμένου να είναι καλή η αναπαράσταση της ανατομίας του ΚΝΣ και η απεικόνιση των βλαβών της ΠΣ. Συνεπής χρήση του τυπικού πρωτοκόλλου μαγνητικής τομογραφίας θα βοηθήσει στην αναγνώριση πρώιμων αλλαγών στη μαγνητική τομογραφία (Πίνακας 3).

Πίνακας 3: Χαρακτηριστικά που Απεικονίζονται στη Μαγνητική Τομογραφία

Ο πίνακας παρουσιάζει τα χαρακτηριστικά που θα πρέπει να ληφθούν υπόψη στη διαφορική διάγνωση ΠΣ και PML

Χαρακτηριστικό	ΠΣ	PML
Θέση βλάβης	Εστιακές, περικοιλιακές ή εν τω βάθει στη λευκή ουσία. Βλάβες δημιουργούνται σε όλες τις περιοχές του εγκεφάλου, στα οπτικά νεύρα και τη σπονδυλική στήλη	Ασύμμετρες, εστιακές ή πολυεστιακές. Υποφλοιώδεις ή διάχυτες στη λευκή ουσία, φλοιώδεις στη φαιά ουσία και εν τω βάθει στη φαιά ουσία, το στέλεχος του εγκεφάλου, τα μέσα παρεγκεφαλιδικά σκέλη. Δεν παρατηρείται PML στον νωτιαίο μυελό ή στα οπτικά νεύρα
Σχήμα και όρια βλάβης	Ωοειδές σχήμα ή σχήμα φλόγας, σαφή όρια, συχνά οίδημα γύρω από τη βλάβη	Ανομοιογενούς σχήματος, προεκβολές σχήματος δακτύλου προς τον φλοιό. Ασαφή όρια προς τη λευκή ουσία, σαφή όρια προς τη φαιά ουσία
Τρόπος επέκτασης	Αρχική μεγέθυνση εντός ημερών ή εβδομάδων και μείωση μεγέθους εντός μηνών	Προοδευτική αύξηση μεγέθους.
Χωροκατακτητική ιδιότητα	Μεγάλες, οξείες βλάβες μπορεί να έχουν χωροκατακτητική ιδιότητα	Δεν υπάρχει χωροκατακτητική ιδιότητα
Εικόνες σε T2 ακολουθία	Ομογενώς υπέρπυκνη εμφάνιση, με περιβάλλον οίδημα	Διάχυτη υπέρπυκνη εμφάνιση, συχνά με διάστικτα μικροκυστικά έγκλειστα. Οζίδια γύρω από τη βλάβη, στην περιοχή της πρωτοπαθούς βλάβης (γαλαξίας).
Εικόνες σε T1 ακολουθία	Οξείες βλάβες: υπόπυκνες ή ίσης έντασης. Αυξανόμενη ένταση σήματος με το χρόνο	Ισόπυκνες ή υπόπυκνες κατά την έναρξη, με την ένταση σήματος να μειώνεται με το χρόνο

Χαρακτηριστικό	ΠΣ	PML
Εικόνες σε ακολουθία FLAIR	Υπέρπυκνες, σαφώς περιγεγραμμένες	Υπόπυκνες. Η πιο ευαίσθητη ακολουθία για τον εντοπισμό της PML.
Πρόσληψη σκιαγραφικού σε οξείες βλάβες	ομοιογενής οζώδης ή πρόσληψη στο δακτύλιο ή στον ανοικτό δακτύλιο που συμφωνεί με το σχήμα και το μέγεθος των βλαβών. Τελική αποκατάσταση σε 1-2 μήνες.	43% των βλαβών εμφανίζουν πρόσληψη σκιαγραφικού κατά τη στιγμή της παρουσίας, με εμβολωματική ή οζώδη μορφή. Η πρόσληψη σκιαγραφικού δεν συμφωνεί με το σχήμα ή το μέγεθος των βλαβών. Αυξημένη πρόσληψη σκιαγραφικού με IRIS.
DWI	Οξείες βλάβες υπέρπυκνες. Χρόνιες βλάβες ίσης έντασης.	Οξείες βλάβες υπέρπυκνες. Διακρίνει τις νέες βλάβες PML εντός περιοχών χρόνιας νόσου της λευκής ουσίας. Κανένας περιορισμός σε ADC.
Ατροφία	Διάχυτη ατροφία με προοδευτική νόσο ΠΣ	Εγκεφαλομαλακία και διάχυτη εγκεφαλική ατροφία μετά από PML-IRIS στις προσβεβλημένες περιοχές.

ADC = φαινομενικός συντελεστής διάχυσης, DWI = απεικόνιση σταθμισμένης διάχυσης, FLAIR = ανάκτηση αναστροφής με καταστολή σήματος υγρών, IRIS = φλεγμονώδες σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης, MRI = μαγνητική τομογραφία, ΠΣ = σκλήρυνση κατά πλάκας, PML = προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια.
Πηγές: [Kappos 2011; Wattjes and Barkhof 2014; Yousry 2012]

2.7.4 Εργαστηριακή Διερεύνηση

Η ανίχνευση JCV DNA με PCR στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό επιβεβαιώνει τη διάγνωση της PML σε ασθενείς με κατάλληλα και σχετικά ευρήματα από τη μαγνητική τομογραφία. Ωστόσο, ένα αρνητικό για JCV αποτέλεσμα της PCR δεν θα πρέπει να αποκλείει μία πιθανή διάγνωση της PML, ιδίως επειδή οι μικρού όγκου βλάβες σχετίζονται με χαμηλότερο αριθμό αντιγράφων του ιού [Wijburg 2018]. Αν δεν ανιχνευτεί JCV DNA στο ENY και αν η κλινική ή υποψία για PML βάσει MRI παραμένει παρά τη λήψη αρνητικού αποτελέσματος (δηλ. μη ανίχνευση) για JCV DNA μέσω PCR από τοπικό ή κεντρικό εργαστήριο αναφοράς, συνιστάται να διενεργηθεί επαναληπτική οσφυονωτιαία παρακέντηση. Το ενδεχόμενο βιοψίας εγκεφάλου για την ανίχνευση JCV θα πρέπει να εξετάζεται στην περίπτωση που δεν ανιχνευθεί DNA του JCV στο ENY κατά την επανάληψη της δοκιμασίας, ειδικά αν τα αποτελέσματα βασίζονται σε μέθοδο με Όριο Ανίχνευσης (LoD) με ευαισθησία υψηλότερη από τη συνιστώμενη 11 αντίγραφα/mL.

Οι αναλύσεις θα πρέπει να γίνονται με μεθοδολογία ποσοτικής ανάλυσης PCR σε πραγματικό χρόνο για να μεγιστοποιηθεί η ευαισθησία και η ειδικότητα για την ανίχνευση και συνιστάται να χρησιμοποιείται μία μέθοδος ανάλυσης με Όριο Ανίχνευσης (LoD) τουλάχιστον 11 αντίγραφα/mL. Αυτό το όριο ανίχνευσης είναι διαγνωστικά σημαντικό καθώς PML έχει επιβεβαιωθεί σε ασθενείς με χαμηλό αριθμό αντιγράφων στο ENY.

Τα δείγματα του ENY θα πρέπει να αναλύονται το ταχύτερο δυνατόν για να διευκολύνουν τη διάγνωση της PML. Η Biogen δεν είναι σε θέση να πιστοποιήσει κάποιο εργαστήριο. Ωστόσο, η Biogen είναι ενήμερη για ένα κεντρικό εργαστήριο (Unilabs, Κοπεγχάγη, Δανία), το οποίο πραγματοποιεί ανάλυση PCR σε πραγματικό χρόνο ειδική για την ανίχνευση JCV DNA στο ΕΥ.

Η συγκεκριμένη εξέταση μπορεί να πραγματοποιηθεί στην Ελλάδα, σε κατάλληλα εξοπλισμένα εργαστήρια. Εκτιμάται ότι ο χρόνος που απαιτείται για την ανάλυση των δειγμάτων είναι 1 εργάσιμη ημέρα.

Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τα εργαστήρια και τη διαδικασία συλλογής, χειρισμού και μεταφοράς των δειγμάτων, παρακαλούμε επικοινωνήστε με το Ιατρικό Τμήμα της «Γένεσις Φάρμα Α.Ε.».

2.8 ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ PML

Ανοσολογική αποκατάσταση

Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η έγκαιρη αναγνώριση της PML είναι σημαντική για την επίτευξη της βέλτιστης κλινικής έκβασης [Clifford 2015, Kappos 2019]].

Έχει αναφερθεί PLEX ή/και ανοσοπροσρόφηση (IA) για την ταχεία απομάκρυνση του TYSABRI από τον οργανισμό με στόχο την ταχύτερη επαναφορά της ανοσοεπιτήρησης του ΚΝΣ. Ωστόσο, με βάση μια αναδρομική ανάλυση ασθενών που λάμβαναν θεραπεία με TYSABRI, δεν παρατηρήθηκε καμία διαφορά στη 2ετή επιβίωση μετά τη διάγνωση της PML μεταξύ ασθενών που έλαβαν PLEX και ασθενών που δεν έλαβαν. Οι ιατροί θα πρέπει να βασίζονται στην ιατρική κρίση όταν εξετάζουν το ενδεχόμενο χρήσης PLEX για τη θεραπεία της PML. Και, εάν χρησιμοποιείται PLEX, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για την εκδήλωση IRIS (βλ. [Παράγραφο 2.8.1](#)), το οποίο παρουσιάζεται σε όλους σχεδόν τους ασθενείς που έχουν λάβει θεραπεία με PLEX και φαίνεται να εμφανίζεται πιο γρήγορα από ό,τι σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν λάβει θεραπεία με PLEX [Carruthers and Berger 2014; Clifford 2010].

Αντιϊκά και άλλα επικουρικά φάρμακα

Μέχρι στιγμής, καμία κλινική δοκιμή δεν έχει καταδείξει θετική επίδραση αντιϊκών παραγόντων στη διαχείριση της PML. Οι αναφορές των εκβάσεων PML σε πραγματικές συνθήκες που σχετίζονται με τη χρήση αντιϊκών, συμπεριλαμβανομένης της μεφλοκίνης, της μιρταζαπίνης και της φιλγραστίμης, είναι ανάμεικτες και ανεπαρκείς για τη σύσταση οποιασδήποτε θεραπευτικής προσέγγισης.

2.8.1 Αντιμετώπιση Φλεγμονώδους Συνδρόμου Ανοσολογικής Αποκατάστασης IRIS

Το σύνδρομο IRIS παρουσιάζεται σχεδόν σε όλους τους ασθενείς με PML που σχετίζεται με το TYSABRI, μετά τη διακοπή ή την αφαίρεση του φαρμακευτικού προϊόντος. Το σύνδρομο IRIS θεωρείται ότι προκαλείται από την αποκατάσταση της ανοσολογικής λειτουργίας των ασθενών με PML, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές νευρολογικές επιπλοκές, και μπορεί να είναι μοιραίο. Θα πρέπει να εφαρμοστεί παρακολούθηση για την εκδήλωση IRIS και κατάλληλη θεραπεία της σχετιζόμενης φλεγμονής κατά τη διάρκεια της ανάρρωσης από PML.

Γενικά υπάρχει υποψία για IRIS όταν ασθενείς με PML εμφανίζουν συνήθως, αλλά όχι πάντοτε, σημεία κλινικής επιδείνωσης συνοδευόμενα από Gd προσλαμβάνουσες βλάβες της PML με ή χωρίς χωροκατακτητική ιδιότητα στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Η κλινική επιδείνωση είναι αποτέλεσμα τοπικής φλεγμονώδους αντίδρασης, συμπεριλαμβανομένου οιδήματος και εκδηλώνεται ως επιδείνωση των νευρολογικών συμπτωμάτων συμπεριλαμβανομένων ημιπάρεσης, αταξίας, διαταραχών λόγου, οπτικών διαταραχών, γνωσιακών αλλαγών / αλλαγών στη συμπεριφορά και επιληπτικών κρίσεων (ανάλογα με τη θέση του IRIS). Μπορεί να προκύψουν σοβαρά επακόλουθα, συμπεριλαμβανομένων κώματος και θανάτου. Αν και το ιικό φορτίο του JCV στο ENY μπορεί να αναμένεται να μειωθεί στην περίπτωση του IRIS, είναι επίσης πιθανό να αυξηθεί λόγω της διάσπασης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού και της απελευθέρωσης του JCV από τα κύτταρα που λύνονται κατά τη διάρκεια του IRIS.

Μετά από PLEX ή IA, μπορεί να είναι χρήσιμη η περιοδική κλινική παρακολούθηση ασθενών, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης MRI, για την πρόωρη ανίχνευση συνδρόμου IRIS. Η διάγνωση και η διαχείριση του IRIS αποτελεί ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα και δεν υπάρχει ομοφωνία σχετικά με τη θεραπεία του. Ωστόσο, έχει συσταθεί πρόσφατα ότι τα κορτικοστεροειδή μπορεί να είναι χρήσιμα στην αντιμετώπιση του IRIS, ειδικά σε ασθενείς με βαριά έως απειλητική για τη ζωή IRIS [Clifford 2015]. Το παρακάτω σχήμα στεροειδών έχει αναφερθεί για τη θεραπεία του IRIS στη βιβλιογραφία:

Ενδοφλέβια μεθυλπρεδνιζολόνη (1g/ημέρα για 3 έως 5 ημέρες) με από του στόματος σταδιακή μείωση σε διάστημα 2 μηνών [Williamson and Berger 2017].

Εάν παρουσιαστεί περαιτέρω επιδείνωση κατά τη διάρκεια της σταδιακής μείωσης των στεροειδών και αυτή εκτιμηθεί ότι οφείλεται στη συνέχιση ή σε νέες φλεγμονώδεις αντιδράσεις, μπορεί να είναι απαραίτητο ένα περαιτέρω σχήμα θεραπείας με υψηλότερες δόσεις στεροειδών.

Επί του παρόντος, δεν συνιστάται η προφυλακτική θεραπεία με στεροειδή [Antoniol 2012; Scarpazza 2017].

2.9 Πρόγνωση της PML

Η βελτίωση της επιβίωσης από PML μετά από θεραπεία με TYSABRI έχει συνδεθεί με χαμηλότερη ηλικία κατά τη διάγνωση με PML, μικρότερη λειτουργική αναπηρία προ της διάγνωσης με PML, χαμηλότερο φορτίο του JCV κατά τη διάγνωση με PML και πιο εντοπισμένη προσβολή του εγκεφάλου στην MRI κατά τον χρόνο διάγνωσης [Dong-Si 2015]. Έχει αναφερθεί επίσης ότι οι ασθενείς που είναι ασυμπτωματικοί κατά τη διάγνωση με PML έχουν καλύτερη επιβίωση και μικρότερη λειτουργική αναπηρία έναντι των συμπτωματικών ασθενών κατά τον χρόνο διάγνωσης με PML [Dong-Si 2014; Prosperini 2016]. Για πληροφορίες σχετικά με τις εκβάσεις που συνδέονται με την PLEX, βλ. παράγραφο 2.8.

Ασυμπτωματική PML (σε σύγκριση με τη συμπτωματική PML)

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ασυμπτωματικής PML, οι οποίες αρχικά πιθανολογήθηκαν με βάση τα ευρήματα από τη μαγνητική τομογραφία και αργότερα επιβεβαιώθηκαν από θετικά αποτελέσματα DNA του ιού JCV στο ENY.

Ο χρόνος από την υποψία PML ως τη διάγνωση της PML ήταν μικρότερος στους ασυμπτωματικούς ασθενείς με PML, συγκριτικά με τους συμπτωματικούς ασθενείς (διάμεση διάρκεια 11 ημερών έναντι 30 ημερών, αντίστοιχα). Επιπλέον, οι ασυμπτωματικοί ασθενείς με PML είχαν πιο εντοπισμένο PML στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου κατά τον χρόνο της υποψίας συγκριτικά με τους συμπτωματικούς ασθενείς. Έως τις 07 Αυγούστου 2021, (PSUR No 22 EU) υπήρχε υψηλότερο ποσοστό ασυμπτωματικών ασθενών με PML που είχαν βλάβες PML που περιορίζονταν στον ένα λοβό στη μαγνητική τομογραφία κατά τη διάγνωση, συγκριτικά με τους συμπτωματικούς ασθενείς με PML (54,2% έναντι 34,0%, αντίστοιχα). Αντίστροφα, το 22,9% των ασυμπτωματικών ασθενών είχαν διάχυτη PML κατά τη μαγνητική τομογραφία σε σύγκριση με το 39,9% των συμπτωματικών ασθενών.

Έως τις 07 Αυγούστου 2020, οι ασυμπτωματικοί ασθενείς με PML είχαν επίσης υψηλότερο ποσοστό επιβίωσης συγκριτικά με τους συμπτωματικούς ασθενείς (92.0 % έναντι 73,0%, αντίστοιχα).

2.10 Διάγνωση PML μετά τη διακοπή του TYSABRI

Έχει αναφερθεί PML μετά τη διακοπή του TYSABRI. Ανεξάρτητα από την παρουσία ή την απουσία παραγόντων κινδύνου για PML, οι ασθενείς και οι ιατροί θα πρέπει να επαγρυπνούν για τυχόν νέα σημεία ή συμπτώματα που μπορεί να είναι ενδεικτικά για PML για 6 μήνες μετά τη διακοπή του φαρμάκου.

Από τις 07 Αυγούστου 2021 (PSUR No.22 EU), έχουν αναφερθεί συνολικά 112 επιβεβαιωμένες περιπτώσεις PML σε ασθενείς στους οποίους η έναρξη της PML (π.χ. ημερομηνία έναρξης πρώτων κλινικών ή ακτινολογικών συμπτωμάτων PML) παρουσιάστηκε περισσότερες από 4 εβδομάδες (30 ημέρες) μετά την τελευταία έγχυση TYSABRI. Από τις 112 περιπτώσεις όπου ο χρόνος από την τελευταία έγχυση έως την PML είναι γνωστός, η πλειονότητα των περιπτώσεων (91/112, 81%) παρουσίασε PML εντός 3 μηνών (90 ημέρες) από την τελευταία έγχυση TYSABRI, και 20 (18%) ασθενείς παρουσίασαν PML 4 με 6 μήνες (91 με 180 ημέρες) μετά την τελευταία έγχυση. Ένας ασθενής παρουσίασε PML σχεδόν 8 μήνες μετά την τελευταία έγχυση. Σε αυτή την περίπτωση, η χορήγηση του TYSABRI διεκόπη λόγω του δείκτη αντι-JCV αντισωμάτων > 1,5, που παρουσίασε ο ασθενής ενώ ήταν στο TYSABRI για περισσότερο από 2 χρόνια, και ο ασθενής είχε μεταβεί σε άλλη τροποποιητική θεραπεία για την ΠΣ σχετιζόμενη με κίνδυνο PML (σχεδόν 4 μήνες πριν την εμφάνιση της PML).

3. ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΚΑΘΟΔΗΓΗΣΗ

Λόγω αυτού του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης της PML, τα οφέλη και οι κίνδυνοι της θεραπείας με TYSABRI θα πρέπει να επανεξετάζονται για τον κάθε ασθενή από τον εξειδικευμένο ιατρό και τον ασθενή. Ο ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται εκ νέου για τους κινδύνους για PML του TYSABRI μετά από 24 μήνες θεραπείας και θα πρέπει να ενημερώνεται τόσο ο ίδιος ο ασθενής όσο και οι σύντροφοι και τα άτομα που είναι υπεύθυνα για την παροχή φροντίδας για τα πρώιμα σημεία και συμπτώματα της PML. Οι ασθενείς που διακόπτουν τη θεραπεία με TYSABRI θα πρέπει επίσης να ενημερώνονται ότι περιπτώσεις PML έχουν παρουσιαστεί σε ασθενείς έως και 6 μήνες μετά την τελευταία δόση του TYSABRI και το ίδιο πρωτόκολλο παρακολούθησης θα πρέπει να συνεχιστεί για περίπου 6 μήνες μετά τη διακοπή του TYSABRI.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον αυξημένο κίνδυνο ευκαιριακών λοιμώξεων.

3.1 Πληροφόρηση των Ασθενών σχετικά με τα Οφέλη και τους Κινδύνους

Το Φύλλο Οδηγιών για το Χρήστη (ΦΟΧ), που περιλαμβάνεται σε κάθε συσκευασία TYSABRI, εξηγεί τόσο τα οφέλη όσο και τους κινδύνους σε γλώσσα ειδικά μελετημένη ώστε να είναι κατανοητή από τους ασθενείς (αυτό έχει επιβεβαιωθεί από έλεγχο αναγνωσιμότητας εκ μέρους ασθενών με ΠΣ). Ένα παράδειγμα περιλαμβάνεται στο παρόν πακέτο πληροφοριών (Παράρτημα 2) προκειμένου ο ιατρός να εξοικειωθεί με το ΦΟΧ πριν ενημερώσει ασθενείς σχετικά με τη θεραπεία με το TYSABRI.

Οι ιατροί θα πρέπει να ενημερώνουν τους ασθενείς σχετικά με τη σπουδαιότητα της αδιάλειπτης χορήγησης των δόσεων, ειδικά κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας.

Οι ιατροί θα πρέπει να ενημερώνουν τις εγκύους γυναίκες σχετικά με τη χρήση του TYSABRI κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, λαμβάνοντας υπόψη την κλινική κατάσταση της ασθενούς. Η εν λόγω συζήτηση οφέλους – κινδύνου πρέπει επίσης να καλύπτει την πιθανή επάνοδο της δραστηριότητας της νόσου μετά τη διακοπή του TYSABRI και την παρακολούθηση των νεογνών για πιθανές αιματολογικές ανωμαλίες προκειμένου για ασθενείς που εκτέθηκαν στο TYSABRI κατά τη διάρκεια της κύησης.

Επιπλέον, ένα υπόδειγμα ενός εντύπου πληροφοριών κατά την έναρξη της θεραπείας, ενός εντύπου πληροφοριών συνέχισης της θεραπείας στους 24 μήνες και ενός εντύπου διακοπής, τα οποία περιγράφουν ειδικά τον κίνδυνο της PML κατά τη θεραπεία με TYSABRI και τη σημασία της παρακολούθησης για PML, συμφωνημένα σε τοπικό επίπεδο παρέχονται στο Παράρτημα 4. Αυτά τα έντυπα θα πρέπει να υπογράφονται, να παρέχονται και να συζητούνται με τους ασθενείς πριν την έναρξη της θεραπείας, μετά από συνεννόηση με τους ασθενείς κατά την έναρξη, τη συμπλήρωση 24 μηνών θεραπείας και μετά τη διακοπή, προκειμένου να διασφαλίζεται ότι οι ασθενείς είναι πλήρως ενημερωμένοι για τον κίνδυνο της PML. Ο ιατρός θα πρέπει να κρατά 1 αντίτυπο αυτών των εντύπων και να δίνει 1 αντίτυπο στον ασθενή.

3.2 Κάρτα Προειδοποίησης

Χορηγήστε στους ασθενείς σας την Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς την οποία θα πρέπει να συμπληρώνουν και να έχουν μαζί τους.

Οι σύντροφοι και τα άτομα που είναι υπεύθυνα για την παροχή φροντίδας θα πρέπει να έχουν ενημερωθεί για τις πληροφορίες που παρέχονται στην Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς. Η Κάρτα Προειδοποίησης Ασθενούς περιλαμβάνει σύσταση προς τους ασθενείς να διατηρούν την κάρτα για μία περίοδο 6 μηνών μετά την τελευταία δόση της θεραπείας με TYSABRI, καθώς σημεία και συμπτώματα

ενδεικτικά για ευκαιριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της PML (π.χ. αλλαγές στη διάθεση, στη συμπεριφορά, στη μνήμη, κινητική αδυναμία, δυσκολίες με την ομιλία ή την επικοινωνία) μπορεί να παρουσιαστούν έως και 6 μήνες μετά τη διακοπή και οι ασθενείς και τα άτομα που είναι υπεύθυνα για την παροχή φροντίδας θα πρέπει να αναφέρουν οποιοσδήποτε ύποπτες αλλαγές στη νευρολογική κατάσταση κατά την περίοδο αυτή.

Η κάρτα περιλαμβάνει ένα χώρο για την παροχή πληροφοριών επικοινωνίας προκειμένου οι ασθενείς να μπορούν να αναφέρουν αυτές τις ανησυχίες τους. Ο ιατρός τους θα πρέπει να συμπληρώσει αυτήν την ενότητα κατά την επίδοση της κάρτας.

Οι Κάρτες Προειδοποίησης Ασθενούς (βλ. [Παράρτημα 3](#)) αποτελούν μέρος του Πακέτου Ιατρού. Επιπλέον κάρτες μπορούν να παραγγελθούν από την εταιρεία Γένεσις Φάρμα Α.Ε., λεπτομέρειες σχετικά με την επικοινωνία περιλαμβάνονται στη συνοδευτική επιστολή.

3.3. Έντυπα Θεραπείας

Περιλαμβάνονται έντυπα θεραπείας (βλ. [Παράρτημα 4](#)) ως τμήμα του πακέτου ιατρού. Μπορείτε να παραγγείλετε πρόσθετα έντυπα από την εταιρεία Γένεσις Φάρμα Α.Ε. Τα στοιχεία επικοινωνίας περιλαμβάνονται στη συνοδευτική επιστολή.

3.4. Κατάλογος Ελέγχου Προ της Χορήγησης & Συμπληρωματικό Πληροφοριακό Υλικό

Ο Κατάλογος Ελέγχου Προ της Χορήγησης (βλ. [Παράρτημα 5](#)) περιέχεται προς χρήση από τους ΕΥ που χορηγούν το TYSABRI ΥΔ εκτός κλινικού περιβάλλοντος (π.χ. κατ' οίκον) και τους ασθενείς που πραγματοποιούν αυτοχορήγηση ή τους φροντιστές που πραγματοποιούν χορήγηση. Αυτό το εκπαιδευτικό εργαλείο αναπτύχθηκε για να βοηθήσει τους ΕΥ, καθώς και τους ασθενείς και τους φροντιστές να αναγνωρίσουν συμπτώματα PML πριν από κάθε χορήγηση, καθώς και για να καθοδηγήσει την παραπομπή στον εξειδικευμένο ιατρό ή τον ΕΥ, σε περίπτωση ασθενών που πραγματοποιούν αυτοχορήγηση ή φροντιστών που πραγματοποιούν χορήγηση, και την επικοινωνία με αυτόν, εφόσον υπάρχει υποψία PML.

Η χορήγηση του TYSABRI ΥΔ εκτός κλινικού περιβάλλοντος **δεν** αντικαθιστά την ανάγκη για τακτική επαφή με τον εξειδικευμένο ιατρό του ασθενούς και κλινική παρακολούθηση από αυτόν. Αποτελεί ευθύνη του εξειδικευμένου ιατρού να προσδιορίζει την καταλληλότητα του ασθενούς για χορήγηση του TYSABRI ΥΔ εκτός του κλινικού περιβάλλοντος ανά τακτά χρονικά διαστήματα, καθώς και να διασφαλίζει ότι η κατάλληλη παρακολούθηση για PML [συμπεριλαμβανομένων των παραγόντων κινδύνου και του ανιχνευτικού ελέγχου με απεικόνιση μαγνητικού συντονισμού (MRI)] συνεχίζεται εκτός του κλινικού περιβάλλοντος όπως στο κλινικό περιβάλλον, σε ευθυγράμμιση με τις συστάσεις που παρέχονται στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ) για το TYSABRI ΥΔ.

Επιπρόσθετοι Κατάλογοι Ελέγχου Προ της Χορήγησης & Συμπληρωματικά Πληροφοριακά Υλικά μπορούν να δοθούν από την εταιρεία Γένεσις Φάρμα Α.Ε. με τα στοιχεία επικοινωνίας να περιλαμβάνονται στη συνοδευτική επιστολή.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Πρόσκληση για αναφορά εικαζόμενων/πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου:

Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος.

Παρακαλείσθε να αναφέρετε οποιοσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται στους ασθενείς σας οι οποίοι λαμβάνουν TYSABRI. Είναι σημαντικό να καταγραφεί τόσο η εμπορική ονομασία όσο και ο αριθμός παρτίδας του προϊόντος που λαμβάνει ο ασθενής.

Κατά την αναφορά, παρακαλείσθε να παρέχετε όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών σχετικά με το ιατρικό ιστορικό, οποιαδήποτε συγχορήγηση άλλου φαρμάκου, καθώς και τις ημερομηνίες εμφάνισης των ανεπιθύμητων ενεργειών.

Υπενθυμίζεται ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση του TYSABRI αναφέρονται σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αυθόρμητων αναφορών στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών, με την υποβολή της Κίτρινης Κάρτας με τους εξής τρόπους:

- Ηλεκτρονική υποβολή της Κίτρινης Κάρτας, μέσω της ιστοσελίδας του ΕΟΦ <http://www.eof.gr/> ή απευθείας στο <https://www.kitrinikarta.gr/>.
- Έντυπη μορφή αποστολή μέσω ταχυδρομείου, ατελώς, στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ (Μεσογείων 284, 15562, Χολαργός) τηλέφωνο επικοινωνίας: 213-2040337.
- Μπορείτε επίσης να σαρώσετε μέσω του «έξυπνου» κινητού σας τον παρακάτω κωδικό QR, για να μεταβείτε στην ιστοσελίδα <http://www.eof.gr>, για τη συμπλήρωση της «KITPINΗΣ ΚΑΡΤΑΣ».



Εναλλακτικά, οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να αναφέρονται στην εταιρεία Γένεσις Φάρμα μέσω email: pharmacovigilance-CS@genesispharma.com ή μέσω 24/7 τηλεφώνου: 210 8771500.

Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

4. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Agnihotri SP, Dang X, Carter JL, et al. JCV GCN in a natalizumab-treated MS patient is associated with mutations of the VP1 capsid gene. *Neurology* 2014; 83(8): 727-32.

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

Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*. 2013;80(15):1430-8.

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

Bozic C, Subramanyam M, Richman S, et al. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. *European Journal of Neurology* 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, Campbell IN, et al. Modelling the Efficacy of Natalizumab in Multiple Sclerosis Patients Who Switch from Every-4-Weeks Dosing to Extended Interval Dosing. *J Clin Pharmacol*. 2020 Epub 2020/09/19.

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

Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, Arendt G, Giovanonni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases, *Lancet Neurology* 2010; 9: 438-46

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 and H Thaker. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *International Journal of STD and AIDS* 2009, 20:221-224.

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):745-758.

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 71st Annual Meeting; 4-10 May 2019; Philadelphia, PA.

Scarpazza C, Prosperini L, De Rossi N, et al. To do or not to do? plasma exchange and timing of steroid administration in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 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):622–626. 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. *Current 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.

Wollebo HS, White MK, Gordon J, et al. Persistence and pathogenesis of the neurotropic polyomavirus JC. *Ann Neurol*. 2015;77(4):560-70. Epub 2015/03/06.

Yamout BI, Sahraian MA, Ayoubi NE, et al. Efficacy and safety of natalizumab extended interval dosing. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;24:113-116. Epub 2018/07/05.

Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2006 ;354(9):924-33.

Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann. Neurol*. 2012; 72(5):779-87.

Zhovtis Ryerson L, Hoyt T, Metzger R, et al. Radiographic disease activity in patients on natalizumab extended interval dosing. Presented at theECTRIMS 2019; Stockholm, Sweden.



Τμήμα Φαρμακοεπαγρύπνησης
Λ. Κηφισίας 270, 15232 Χαλάνδρι, Αθήνα, Τηλ.: 210 8771500, Fax: 210 6834361, e-mail: pharmacovigilance-CS@genesishpharma.com