

# TYSABRI 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută (natalizumab)

## Supliment informațional pentru profesioniștii din domeniul sănătății

Acest supliment este destinat utilizării de către profesioniștii din domeniul sănătății care administrează Tysabri s.c. (TYSABRI 150 mg soluție injectabilă în seringă preumplută) în afara unui cadru clinic. Acesta oferă informații generale relevante privind leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP), pentru a permite o mai bună înțelegere și o utilizare optimă a Listei de verificare pentru administrarea în afara unui cadru clinic, care trebuie completată pentru fiecare pacient, înainte de fiecare administrare de Tysabri s.c. în afara unui cadru clinic. Este disponibil împreună cu Lista de verificare pentru administrarea în afara unui cadru clinic, ca Anexa 5 la documentul Informații pentru medic și Ghid de abordare terapeutică pentru pacienții cu scleroză multiplă (SM) care primesc tratament cu YYSABRI (PID).

### Factori de risc ai LMP

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

- **Prezența anticorpilor anti-JCV în sânge sau ser.** Infecția cu virusul John Cunningham (JCV) are ca rezultat producerea de anticorpi anti-JCV care sunt detectabili în sânge sau ser. Pacienții care prezintă rezultat pozitiv la testarea pentru anticorpi anti-JCV au un risc crescut de a dezvolta LMP comparativ cu pacienții cu rezultat negativ la testarea pentru anticorpi anti-virus JC. Cu toate acestea, LMP apare numai la o mică parte dintre pacienții cu rezultat pozitiv la testarea pentru anticorpi anti-virus JC, deoarece infecția cu virusul JC este doar una dintre etapele necesare pentru a dezvolta LMP. Testul pentru determinarea titrului de anticorpi anti-JCV (STRATIFY JCV™ DXSELECT™) este de cea mai mare utilitate în stratificarea riscului de LMP atunci când rezultatul pozitiv al testului este analizat în asocieră cu alți factori de risc identificați și descriși mai jos.
- **Durata tratamentului.** Riscul de apariție a LMP crește proporțional cu creșterea duratei terapiei cu YYSABRI, în special după 2 ani de tratament.
- **Terapie imunosupresoare (IS) anterioară.** Pacienții tratați cu imunosupresoare înainte de inițierea tratamentului cu YYSABRI prezintă, de asemenea, un risc crescut de a dezvolta LMP.

Pacienții la care sunt prezenți toți cei 3 factori de risc pentru dezvoltarea LMP (adică rezultat pozitiv la testarea pentru anticorpi anti-virus JC, tratament cu YYSABRI pentru o perioadă de peste 2 ani și terapie cu imunosupresoare în antecedente) prezintă un risc mai mare de apariție a LMP. La pacienții tratați cu YYSABRI care au rezultat pozitiv la testarea pentru anticorpi anti-

JCV și care nu au utilizat anterior terapii cu imunosupresoare, valoarea titrului de anticorpi anti-JCV este proporțional cu nivelul riscului de apariție a LMP (adică, riscul este mai mare la cei cu titrul de anticorpi înalt față de cei cu titrul scăzut). Dovezile existente până în prezent sugerează faptul că riscul de apariție a LMP este scăzut la o valoare a titrului mai mică sau egală cu 0,9 și crește substanțial în cazul valorilor peste 1,5 pentru pacienții care au primit tratament cu TYSABRI timp de peste 2 ani [Ho 2017].

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

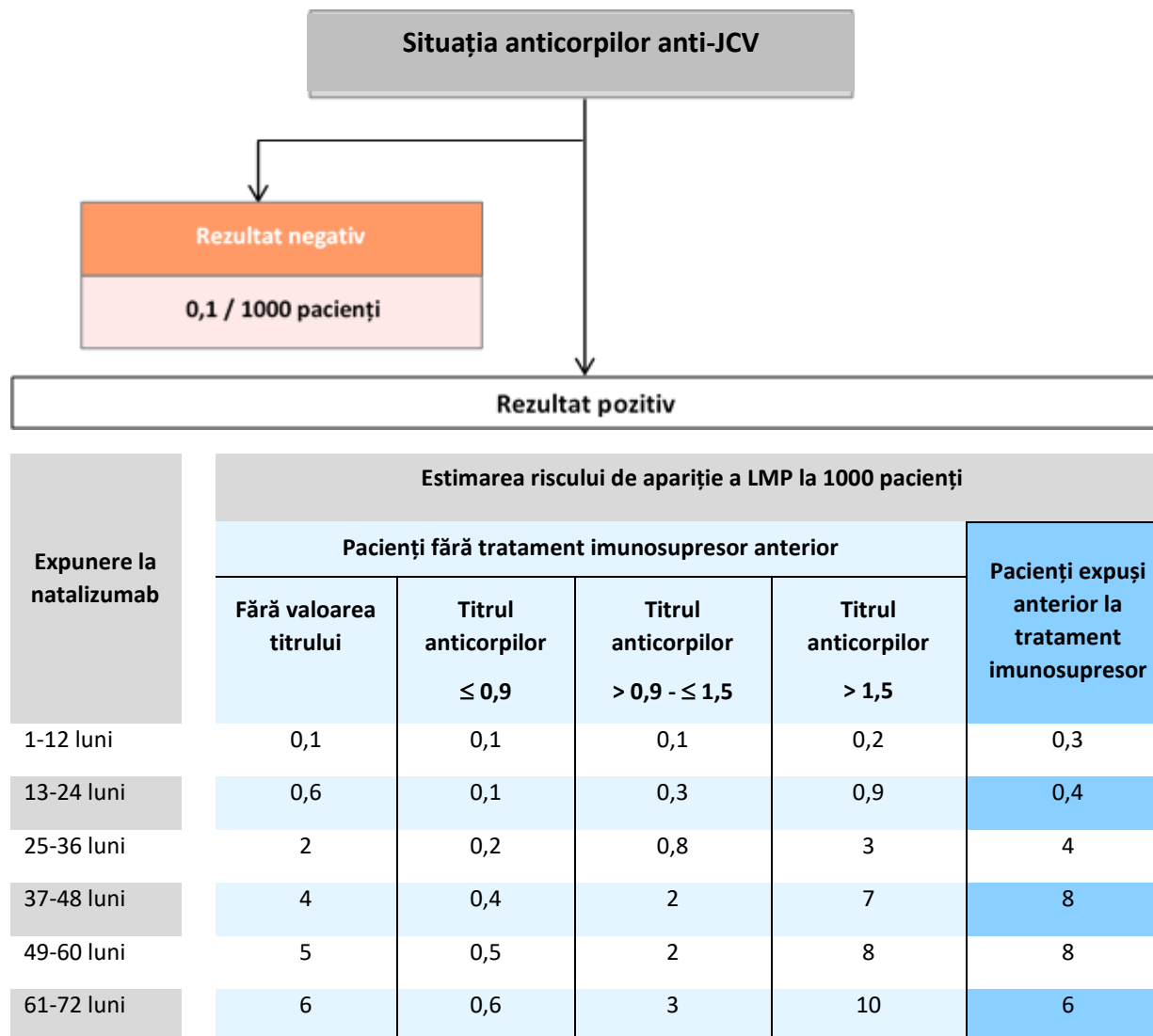
Algoritmul de estimare a riscului de LMP (**Error! Reference source not found.**) sumarizează situația riscului de apariție a LMP în funcție de valoarea titrului de anticorpi anti-JCV, de utilizarea anterioară a imunosupresoarelor și de durata terapiei cu TYSABRI (în ani de tratament) și stratifică acest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

- *Pentru pacienții cu rezultat negativ pentru anticorpii anti-JCV:* estimarea riscului de apariție a LMP se bazează pe date provenite de la aproximativ 125.000 de pacienți expuși la TYSABRI, unde incidența estimată a LMP pentru pacienții cu rezultat negativ al anticorpilor anti-JCV este de 0,1/1000. Acești pacienți pot, totuși, să prezinte risc de apariție a LMP din motive cum sunt o infecție cu virusul JC, titrul fluctuant al anticorpilor sau un rezultat fals negativ.
- *Pentru pacienții cu rezultat pozitiv pentru anticorpii anti-JCV:* estimările de risc au fost derivate folosind metoda Life Table, pe baza unei cohorte agregate de 21.696 de pacienți care au participat în studiile clinice STRATIFY-2, TOP, TYGRIS și STRATA. Estimările de risc cu metoda Life Table au capacitatea de previziune pe intervale anuale: de exemplu, estimarea de risc corespunzătoare perioadei de expunere la TYSABRI de 25 până la 36 de luni reprezintă riscul de LMP estimat pentru următorul an la pacienții tratați cu TYSABRI timp de 24 de luni. Durata tratamentului individual pentru fiecare pacient ia în considerare perioadele de pauză (de exemplu, întreruperea tratamentului). Un titru de anticorpi anti-JCV mai mare este asociat cu un risc crescut de LMP.
- *Pentru pacienții cu rezultat pozitiv pentru anticorpii anti-JCV care au utilizat anterior imunosupresoare:* acești pacienți prezintă un risc crescut de LMP, deoarece utilizarea anterioară a imunosupresoarelor este recunoscută ca factor de risc independent pentru LMP. Estimările riscului de LMP pentru acest grup de pacienți se bazează pe datele din studiile clinice cu TYSABRI, în cadrul cărora utilizarea anterioară a imunosupresoarelor a cuprins următoarele 5 medicamente imunosupresoare: mitoxantronă, metotrexat, azatioprină, ciclofosamidă și micofenolat de mofetil. Nu este cunoscut mecanismul exact prin care utilizarea anterioară a acestor 5 terapii cu medicamente imunosupresoare conduce la o creștere a riscului de LMP în timpul tratamentului cu TYSABRI. La pacienții care au utilizat anterior imunosupresoare, datele curente nu indică o asociere a valorii mai înalte a titrului cu riscul de apariție a LMP. Nu se cunoaște explicația biologică care stă la baza

Versiune aprobată de ANMDMR în iunie 2024

acestui efect. Stratificarea suplimentară a riscului de LMP în funcție de intervalul titrului de anticorpi anti-JCV pentru pacienții care nu au utilizat anterior imunosupresoare a fost derivată prin combinarea riscului anual global cu distribuția titrului de anticorpi.

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



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

Expunerea este prezentată până la 72 de luni, deoarece datele pentru mai mult de 6 ani de tratament sunt rare.

## Recomandarea de monitorizare a pacientului

Este responsabilitatea medicului specialist să se asigure că se menține monitorizarea adecvată a LMP (inclusiv factorii de risc și screeningul prin examinări de imagistică prin rezonanță magnetică [IRM]) în afara unui cadru clinic, la fel ca și în cadru clinic.

## Diagnosticul de LMP

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

## Considerații importante

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

Pacienții, aparținătorii, precum și cei care îi îngrijesc trebuie informați cu privire la simptomele care permit diagnosticul precoce al LMP și să beneficieze de consiliere despre necesitatea de a fi atenți la aceste simptome în timp ce pacientul primește terapia cu TYSABRI, precum și timp de aproximativ 6 luni după ultima doză administrată de TYSABRI (LMP a fost raportată până la 6 luni după ultima doză administrată de TYSABRI la pacienții care nu au prezentat elemente sugestive de LMP la momentul întreruperii tratamentului).

După cum se menționează în Lista de verificare pentru administrarea în afara unui cadru clinic, profesionistul din domeniul sănătății care administrează TYSABRI s.c. în afara unui cadru clinic (de exemplu, la domiciliu) trebuie să-și transmită îngrijorările medicului specialist dacă se suspectează LMP, fiind responsabilitatea medicului specialist să determine pașii următori cu privire la adecvarea și momentul administrării TYSABRI.

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

**atunci când suspiciunea de LMP rămâne, se repetă examinarea clinică, IRM și determinările de laborator).**

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

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

### **Evaluarea clinică**

Orice simptome neurologice noi sau recurente necesită analiza promptă și cu atenție, pentru a stabili patologia de bază. La un pacient la care activitatea bolii SM este stabilă cu tratamentul cu TYSABRI, astfel de modificări justifică o suspiciune clinică de LMP (sau altă infecție oportunistă). Este important de reținut faptul că prezența unor simptome neurologice nou apărute nu este necesară pentru a pune diagnosticul de LMP (în condițiile în care există alte dovezi de confirmare). Au fost raportate cazuri de LMP asimptomatică. La pacienții asimptomatici, atât la cei cu risc înalt, cât și la cei cu risc scăzut, orice nouă leziune suspectată la IRM trebuie să fie evaluată cu atenție, în special, atunci când a fost pus în aplicare un protocol simplificat (vezi pct. 2.7.3). **Tabelul 1** evidențiază aspectele clinice care pot ajuta la diferențierea leziunilor SM de LMP. Trebuie precizat faptul că tabelul nu este atotcuprinzător și că există o suprapunere a simptomelor acestor afecțiuni. **Medicii și profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie conștienți că aspecte clinice ale LMP și ale altor infecții produse de germenii oportuniști poate fi dificil de diferențiat de SM, în special în faza precoce a evoluției bolii LMP.** Antecedentele patologice ale pacientului, precum și informațiile clinice anterioare și actuale ale acestuia sunt importante în abordarea terapeutică a pacienților.

**Tabelul 1: Aspectele clinice ale SM și LMP**

	Aspecte care pot sugera:	
	SM	LMP
Debut	Acut	Subacut
Evoluție	<ul style="list-style-type: none"> <li>• În decurs de ore până la zile</li> <li>• Stabilizare</li> <li>• Rezolvare spontană, chiar fără tratament</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• În decurs de săptămâni</li> <li>• Progresivă</li> </ul>
Tablou clinic	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diplopie</li> <li>• Parestezie</li> <li>• Parapareză</li> <li>• Nevrită optică</li> <li>• Mielopatie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afazie</li> <li>• Modificări comportamentale sau cognitive și neuro-psiho-sociale</li> <li>• Deficiențe vizuale retrochiasmale</li> <li>• Slăbiciune pronunțată</li> <li>• Hemipareză</li> <li>• Deficiențe senzoriale</li> <li>• Vertij</li> <li>• Convulsii</li> <li>• Ataxie (pentru NCG)</li> </ul>

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

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

Referință: [Kappos 2011]

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

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

Informații educaționale suplimentare despre LMP sunt disponibile în documentul Informații pentru medic și Ghid de abordare terapeutică pentru pacienții cu scleroză multiplă care primesc

tratament cu TYSABRI (PID), care poate fi consultat oricând de către profesionistul din domeniul sănătății care administrează medicamentul.

## Recomandări educaționale

### Cardul de avertizare al pacientului

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

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

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

Cardurile de avertizare al pacientului (vezi [Anexa 3](#) din PID) sunt incluse în Pachetul special pentru medici, urmând a fi distribuite pacienților de către aceștia. Exemplare suplimentare ale cardurilor pot fi comandate de la reprezentanța locală; detaliile de contact sunt incluse în pachet. După cum se menționează în Lista de verificare pentru administrarea în afara unui mediu clinic (secțiunea „Raportarea reacțiilor adverse”), profesionistul din domeniul sănătății care administrează medicamentul trebuie să se asigure că pacientul are Cardul de avertizare al pacientului.

### Lista de verificare pentru administrarea în afara unui cadru clinic

O Listă de verificare pentru administrarea în afara unui cadru clinic și Fluxul decizional care o însoțește (vezi **Error! Reference source not found.** din PID) sunt incluse pentru utilizare de către profesioniștii din domeniul sănătății care administrează TYSABRI s.c. în afara unui cadru clinic (de exemplu, la domiciliu). Acesta este un material educațional elaborat pentru a ajuta profesioniștii din domeniul sănătății în identificarea pacienților cu semne și simptome de LMP înainte de fiecare administrare și pentru a ghida adresarea către medicul specialist și contactarea acestuia în cazul unei suspiciuni de LMP.

Administrarea TYSABRI s.c. în afara unui cadru clinic **nu** înlocuiește necesitatea contactului periodic cu medicul specialist al pacientului și a monitorizării clinice a acestuia. Este



responsabilitatea medicului specialist de a determina la intervale periodice dacă pacientul este eligibil pentru administrarea TYSABRI s.c. în afara unui cadru clinic și de a asigura monitorizarea adecvată pentru LMP (inclusiv factorii de risc și screeningul prin examinări de imagistică prin rezonanță magnetică [IRM]) în mod continuu, în afara unui cadru clinic, precum și în mediu clinic, în conformitate cu recomandările Uniunii Europene (UE) menționate în Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru TYSABRI.

Se recomandă ca profesionistul din domeniul sănătății care administrează medicamentul să aibă acces la lista curentă de medicamente a pacientului, pentru a completa secțiunea de Reconciliere a medicației în Lista de verificare pentru administrarea în afara unui cadru clinic, la fiecare consult în afara unui cadru clinic, înainte de administrarea TYSABRI s.c.

Exemplare suplimentare ale Listei de verificare pentru administrarea în afara unui cadru clinic pot fi comandate de la sediul local al companiei; detaliile de contact sunt incluse în Pachetul pentru medic.

### ***Apel la raportarea reacțiilor adverse***

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

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

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Fax: +4 0213 163 497

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

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

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

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

Johnson & Johnson Romania SRL

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

Sector 1, Bucuresti 013714

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

Telefon: +40 212 071 800

Fax: +40 212 071 811

## **BIBLIOGRAFIE:**

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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.