

Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. Mivel a natalizumab biológiai gyógyszer, az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy a mellékhatások jelentésekor adják meg a gyógyszer nevét és gyártási tételszámát is.

Orvosoknak* szóló információ és kezelési irányelvek az intravénásan és subcutan alkalmazott TysabriTM-kezelésben részesülő sclerosis multiplexes betegek ellátásához

Verziószám: 23.0
Jóváhagyás dátuma: 2025. október 3.

*** A kezelés indítását és felügyeletét neurológiai betegségek diagnózisában és kezelésében gyakorlott szakorvos végezheti.**

TARTALOMJEGYZÉK

TARTALOMJEGYZÉK	2
1. BEVEZETÉS	4
2. PROGRESSZÍV MULTIFOKÁLIS LEUKOENCEPHALOPATHIA	5
2.1. Etiológia és epidemiológia	5
2.2. Patológia	6
2.3. PML a natalizumabbal kezelt betegek esetén	6
2.4. A PML kockázati tényezői	6
2.5. Hosszabb időközönként történő adagolás a PML kockázatának csökkentése érdekében	9
2.6. A betegek javasolt monitorozása	12
2.6.1. JCV-ellenes antitestvizsgálatok	12
2.6.2. Javasolt monitorozás MR-vizsgálattal a PML korai észlelése érdekében	12
2.7. A PML diagnózisa	14
2.7.1. Fontos szempontok	15
2.7.2. Klinikai kiértékelés	15
2.7.3. A PML és az SM-relapszus elkülönítése MR-vizsgálat alapján	16
2.7.4. Laboratóriumi vizsgálatok	18
2.8. A PML kezelése	18
2.8.1. Az immunrendszer regenerálódása utáni gyulladásos szindróma (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, IRIS) kezelése	19
2.9. A PML prognózisa	20
2.10. A natalizumab abbahagyása után diagnosztizált PML	20
3. ÚTMUTATÓ A BETEG FELVILÁGOSÍTÁSÁHOZ	21
3.1. A betegek tájékoztatása a terápia előnyeiről és kockázatairól	21
3.2. Betegkártya	22
3.3. Kezelési nyomtatványok	22
3.4. Beadás előtti ellenőrzőlista	22
4. FELHÍVÁS MELLÉKHATÁSOK BEJELENTÉSÉRE	23
5. FELHÍVÁS MELLÉKHATÁSSAL NEM JÁRÓ ESEMÉNY BEJELENTÉSÉRE	23
6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK, ELÉRHETŐSÉGEK	24
7. HIVATKOZÁSOK	24

Táblázatok jegyzéke

1. táblázat: MRI-protokollok	14
2. táblázat: Az SM és a PML klinikai jellegzetességei.....	16
3. táblázat: Az MRI-n látható jellegzetességek	17

Ábrajegyzék

1. ábra: A PML kockázatbecslésének algoritmus.....	8
2. ábra: A PML kumulatív kockázata az idő függvényében JCV-ellenes antitestpozitív betegeknél, korábbi immunszuppresszív kezelés szerint rétegezve	9
3. ábra: A PML kumulatív kockázatának Kaplan–Meier-becslései az elsődleges (A) és a másodlagos (B) EID-elemzésekénél.....	11
4. ábra: A betegek javasolt monitorozása	13

1. BEVEZETÉS

Az útmutató azon orvosok számára készült, akik Tysabri™ - (natalizumab-) kezelést indítanak el és felügyelik a betegek gyógyszeres terápiáját a forgalomba hozatali engedélyében leírt feltételeknek megfelelően. Célja a terápia biztonságos és hatékony alkalmazásának biztosítása. A benne foglalt információkat a készítmény alkalmazási előírásával összhangban, valamint a kezelés megkezdésére vonatkozó nyomtatvány, a kezelés folytatására vonatkozó nyomtatvány és a kezelés leállítására vonatkozó nyomtatvány segítségével kell alkalmazni. Az útmutató kiegészítő kockázatsökkentő intézkedéseket ismertet; az elsődleges útmutatást lásd az alkalmazási előírásban.

Az útmutatón kívül a kiegészítő kockázatsökkentő dokumentumcsomag a következőket tartalmazza:

- alkalmazási előírás;
- betegtájékoztató;
- betegkártya;
- nyomtatványok a kezelés megkezdéséhez, folytatásához és leállításához;
- beadás előtti ellenőrzőlista;
- kiegészítő tájékoztató egészségügyi szakemberek számára.

A natalizumab-kezelést elindító és felügyelő orvosoknak ajánlott a dokumentum releváns részleteiről tájékoztatni azokat a radiológusokat, akik részt vesznek a progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) differenciáldiagnózisában.

A natalizumab sc. injekciós kezelést elindító és felügyelő orvosoknak javasolt a *beadás előtti ellenőrzőlistát* átadni

- azoknak az egészségügyi szakembereknek, akik részt vesznek a kijelölt intézményen kívül történő gyógyszerbeadásban;
- azoknak a betegeknek, akik önmaguknak adják be a gyógyszert, továbbá
- azoknak a gondozóknak, akik gyógyszert adnak be SM-betegeknek.

A *beadás előtti ellenőrzőlistát* minden subcután injekciót beadónak el kell olvasnia, és ismernie kell az abban foglaltakat.

A kijelölt intézményen kívül gyógyszert beadó egészségügyi szakemberek számára rendelkezésre áll továbbá a PML kockázati tényezőiről, monitorozásáról és diagnózisáról szóló kiegészítő tájékoztató is, amely megkönnyíti az ellenőrzőlista értelmezését.

Mivel az egyes egészségügyi szakemberek oktatási igényei eltérőek lehetnek, a jelen útmutató további szakaszait a gyógyszer beadó egészségügyi szakemberek teljes terjedelmében átolvashatják, amennyiben szükségesnek ítélik.

Ez az útmutató elsősorban a PML-re fókuszál, amely továbbra is a natalizumabbal kezelt betegeket érintő legfontosabb kockázat.

2. PROGRESSZÍV MULTIFOKÁLIS LEUKOENCEPHALOPATHIA

A natalizumab-kezelést elindító és felügyelő orvosoknak, a PML differenciáldiagnózisában részt vevő radiológusoknak, a készítmény kijelölt intézményen kívül történő beadásában részt vevő egészségügyi szakembereknek, valamint a gyógyszerert önmaguknak beadó betegeknek és a gyógyszerert beadó gondozóknak tisztában kell lenniük azzal, hogy a natalizumab-kezelés alatt opportunisták fertőzések léphetnek fel, beleértve a PML-t is. Az opportunisták fertőzés egy olyan organizmus által okozott fertőzés, amely általában nem okoz betegséget, vagy csupán enyhe vagy spontán gyógyuló megbetegedést vált ki, például nyelőcső-candidiasist, mycobacteriális fertőzéseket és disszeminált vírusfertőzéseket.

Opportunisták fertőzések a legyengült immunrendszerű betegeknél fordulnak elő. A natalizumab-kezelés alatt, és a natalizumab utolsó dózisának beadását követő 6 hónapban PML-esetekről számoltak be. A betegeket és gondozóikat tájékoztatni kell azokról a tünetekről, amelyek a korai PML-re utalhatnak, és hogy ezekre a kezelés alatt, illetve annak befejezését követően még 6 hónapig továbbra is figyelniük kell ([lásd 3.2 pont](#)).

Ha opportunisták fertőzés gyanúja merül fel, a natalizumab adagolását fel kell függeszteni, amíg a fertőzést további vizsgálatokkal ki lehet zárni.

2.1. Etiológia és epidemiológia

A PML a központi idegrendszer szubakut, gyorsan súlyosbodó, fertőző megbetegedése, amelyet a John Cunningham-vírus (JCV) okoz. Egyes esetekről immunszuppresszív (IS) kezelésben részesülő, és szolid szervtranszplantáción átesett betegeknél fellépő szövődményként számoltak be.

A PML a szubkortikális fehérállományt érinti, melyet a JCV (egy humán polyomavírus) reaktiválódása vált ki [[Wolfebo, 2015](#)]. Úgy vélik, hogy a JC-vírussal történő fertőződés elsőként gyermekkorban történik, ezt követően a vírus elsősorban a vesékben perzisztál. A vírus archetípusával való fertőződés nem okoz betegséget. Úgy gondolják azonban, hogy a vírus DNS-ében a nem kódoló régió mutációja, majd a kapszid fehérjét kódoló régió mutációja patogén formát hoz létre, amely be tud hatolni az agyba és megfertőzheti a központi idegrendszert. Ha ehhez az immunrendszer csökkent működése társul, ez a neurotróp vírus reaktiválódhat, ami PML-hez vezethet.

Egy szeroprevalencia-vizsgálatban, amelyben több mint 6000 sclerosis multiplex (SM) betegen végeztek szérumban JCV-ellenes antitest-assay-t (STRATIFY JCV™), a JCV-ellenes antitestek prevalenciája körülbelül 55% volt. A JCV-ellenes antitest prevalenciája az Európai Unióban 48,8% és 69,5% között mozgott egy SM-es betegeken végzett keresztmetszeti vizsgálatban, a kezeléstől függetlenül [[Bozic 2014](#)]. Az SM-populációban a JCV-ellenes antitest-prevalencia a kor előrehaladtával növekedett és a nők esetén alacsonyabb volt, mint a férfiaknál, minden vizsgált betegcsoportban. Ezek az eredmények összhangban vannak az irodalomban közölt, hasonló vizsgálati módszerekkel, egészséges felnőtteknél tapasztaltakkal [[Bozic 2014](#)]. A JCV-ellenes antitest-prevalenciát általában nem befolyásolták az ismert kockázati tényezők, például a korábbi immunszuppresszáns kezelés, a korábbi natalizumab-expozíció vagy a natalizumab-kezelés időtartama.

2.2. Patológia

A JC-vírus replikációja az agyban az oligodendrociták lítikus fertőzését okozza, amelynek következménye a myelin kiterjedt pusztulása. A szubkortikális fehérállományban mikroszkópikus léziók alakulnak ki, amelyek növekszenek és összeolvadva jellegzetes mintázatot mutathatnak a mágneses rezonanciás felvételen (MRI).

A JCV az oligodendrocitákon kívül a kisagyi szemcsesejt-neuronokat is megfertőzheti, ami JCV szemcsesejtes neuronopathiát (granule cell neuronopathy - GCN) eredményez. A JCV GCN a JCV nagy kapszid proteint kódoló VP1-génjének C-terminálisában bekövetkező mutációval áll kapcsolatban. A JCV GCN előfordulhat önállóan vagy PML-lel együtt. A natalizumabbal kezelt betegeknél nagyon ritkán jelentettek JCV GCN-t [Agnihotri 2014; Schippling 2013].

2.3. PML a natalizumabbal kezelt betegek esetén

A PML egy ritka, de súlyos fertőzés, amelyet összefüggésbe hoztak a natalizumab alkalmazásával. Az engedélyezést megelőző kiterjesztett vizsgálatok során 2 SM-es betegnél fellépő PML-esetről számoltak be. A teljes biztonsági értékelés 1 további esetet is feltárt egy klinikai vizsgálatban résztvevő, Crohn-betegségben szenvedő betegnél [Yousry 2006]. A forgalomba hozatalt követően az igazoltan PML-ben szenvedő betegeket a diagnózistól számítva legfeljebb 24 hónapig követik.

2020. augusztus 7-ig a 839 igazolt PML-esetből 112 (13,3%) klinikailag tünetmentes volt (a definíció szerint a PML diagnózisának felállításakor a PML-nek tulajdonítható, felismerhető új tünetek hiánya). A túlélési arány nagyobb volt a tünetmentes betegeknél (92,0%), mint azoknál a betegeknél, akik a diagnózis felállításakor tüneteket mutattak (73,0%).

A natalizumab-kezelés és a PML közötti összefüggés két általános mechanizmussal magyarázható. Az első szerint az $\alpha 4$ -integrin blokkolása csökkenti a limfociták mozgását, és az immunműködés ezt követő csökkenése lehetővé teszi egy látens fertőzés aktiválódását az idegrendszerben. A második feltételezett mechanizmus azzal a megállapítással függ össze, hogy az $\alpha 4$ -integrin deléciója a csontvelőből felszabaduló B-sejtek és éretlen progenitor sejtek számának növekedésével jár. Mindkét sejtpopuláció a látens JCV rezervoárja lehet [Chalkias 2014; Frohman 2014; Monaco 1996; Warnke 2011].

2.4. A PML kockázati tényezői

A PML kockázatának jellemzésére vonatkozó összes adat az intravénás alkalmazásból származik. A hasonló farmakodinámiás jellemzőket figyelembe véve feltételezhető, hogy a PML kockázata és a vonatkozó kockázati tényezők a különböző alkalmazási módok esetén megegyeznek. A PML kialakulásával az alábbi kockázati tényezők hozhatók összefüggésbe:

- **JCV-ellenes antitestek jelenléte a vérben vagy a szérumban.** A JCV-fertőzés a vérben vagy a szérumban kimutatható JCV-ellenes antitestek termelődését eredményezi. A JCV-ellenes antitestpozitív betegeknél nagyobb a PML kialakulásának kockázata, mint a JCV-ellenes antitestnegatív betegeknél. Ugyanakkor, a PML a JCV-ellenes antitestpozitív betegek csak kis részénél fordul elő, mivel a JCV-fertőzés csak egy a PML kialakulásához hozzájáruló számos tényező közül. A JCV-ellenes antitestvizsgálatnak (STRATIFY

JCV™ DXSELECT™¹) nagyobb jelentősége van a PML kockázatának meghatározásában, ha a pozitív teszteredményt az alább leírt egyéb azonosított kockázati tényezőkkel együtt értékelik.

- **A kezelés időtartama.** A PML kockázata a natalizumab-kezelés időtartamával nő, különösen 2 éven túl.
- **Korábbi immunszuppresszív kezelés.** A natalizumab-kezelést megelőzően immunszuppresszív kezelésben részesült betegeknél szintén nagyobb a PML kialakulásának kockázata.

Azoknál a betegeknél, akiknél a PML mindhárom kockázati tényezője fennáll (vagyis JCV-ellenes antitestpozitívak, több mint 2 éve kapják a natalizumab-kezelést és korábban immunszuppresszív kezelésben részesültek), a PML kockázata nagyobb. A JCV-ellenes antitestpozitív, natalizumabbal kezelt, korábban immunszuppresszív kezelésben nem részesült betegeknél a JCV-ellenes antitestre adott válasz (index) összefügg a PML kockázatának szintjével (azaz a kockázat nagyobb azoknál, akiknek az antitestindexe magas, mint azoknál, akiké alacsony). A jelenleg rendelkezésre álló bizonyítékok arra utalnak, hogy a PML kockázata alacsony, ha az index értéke 0,9 vagy alacsonyabb, 1,5 felett pedig jelentősen emelkedik azoknál a betegeknél, akiket több mint 2 éve kezelnek natalizumabbal [Ho 2017].

A PML kockázati tényezők fennállásától vagy hiányától függetlenül, a PML fokozott klinikai megfigyelésére van szükség minden betegnél, aki natalizumab-kezelésben részesül, és a kezelés befejezése után még 6 hónapig.

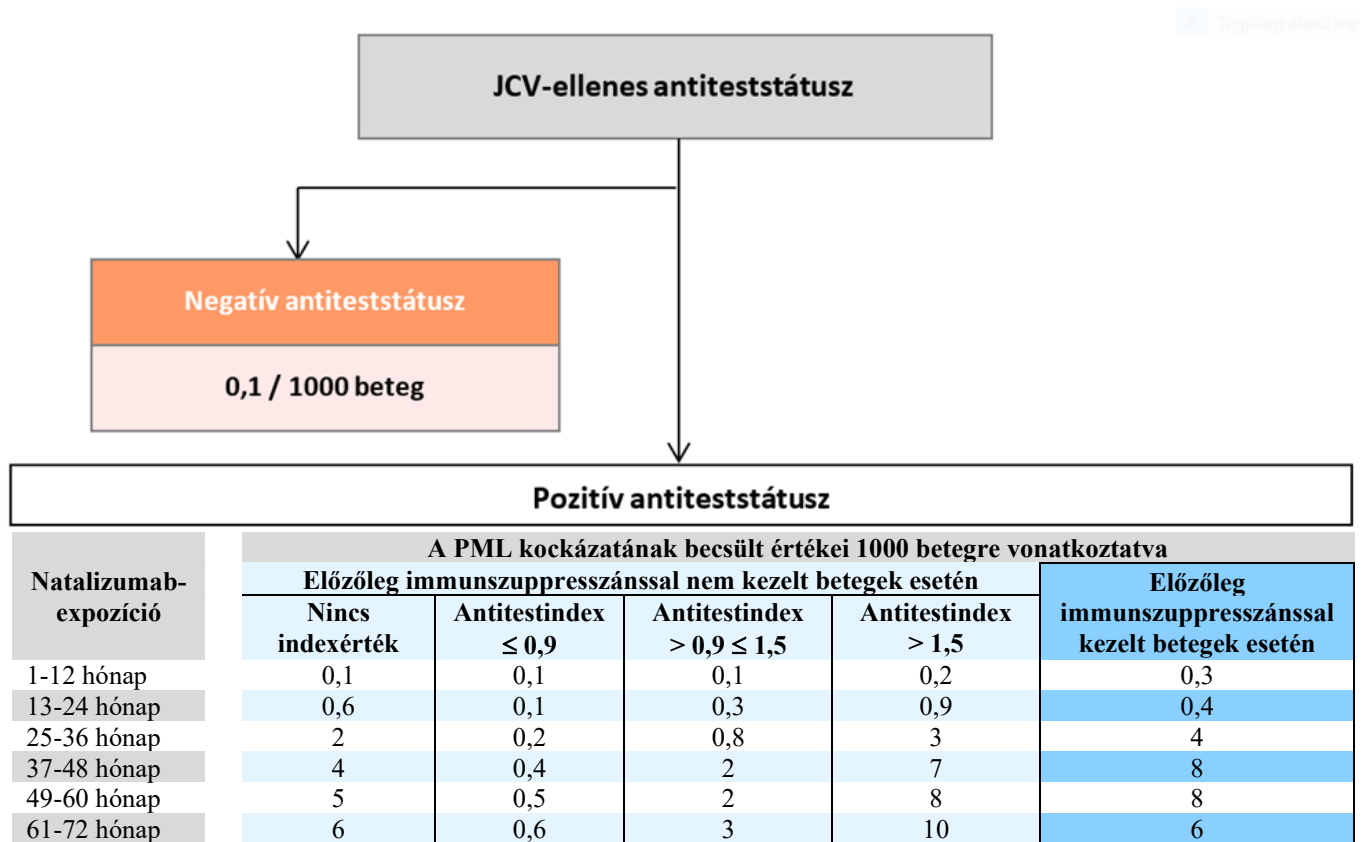
A PML kockázatbecslési algoritmus (1. ábra) a PML kockázatát a JCV-ellenes antiteststátusz, a korábbi immunszuppresszió alkalmazása és a natalizumab-kezelés (években kifejezett) időtartama függvényében ismerteti, és ahol értelmezhető, az index értéke alapján rétegezi a kockázatot.

- *JCV-ellenes antitestnegatív betegek:* A PML kockázatbecslései hozzávetőleg 125 000 natalizumabbal kezelt beteg adatain alapulnak. Ennek alapján a PML becsült előfordulási gyakorisága a JCV-ellenes antitestnegatív betegeknél 0,1/1 000. A JCV-ellenes antitestnegatív betegeknél továbbra is fennállhat a PML kockázata olyan okok miatt, mint például új JCV-fertőzés, ingadozó antiteststátusz vagy hamis negatív vizsgálati eredmény.
- *JCV-ellenes antitestpozitív betegek:* A kockázatbecslést az élettábla-módszer (Life Table Method) használatával végezték egy olyan összesített kohorsz alapján, amely a STRATIFY-2, TOP, TYGRIS és STRATA klinikai vizsgálatokban részt vett 21 696 betegből származott. Az élettábla-módszerből származó kockázatbecslések éves időszakonként előre tekintenek: például a 25–36 havi natalizumab-expozíciónak megfelelő kockázatbecslés a 24 hónapja a natalizumabbal kezelt betegeknél a következő évre érvényes PML-kockázatnak felel meg. A kezelés egyedi hosszánál minden betegnél figyelembe veszik a kieső (pl. a kezelést abbahagyó) betegeket is. A magasabb JCV-ellenes antitestindex a PML magasabb kockázatával függ össze.

¹ A DXSELECT a DiaSorin S.p.A. cég bejegyzett védjegye.

- JCV-ellenes antitestpozitív, korábban immunszuppresszív kezelésben részesült betegek:**
 Ezeknél a betegeknél fokozott a PML kockázata, ugyanis a korábbi immunszuppresszáns-alkalmazás a PML ismert, független kockázati tényezője. A PML-re vonatkozó kockázatbecslések ebben a betegpopulációban a natalizumab klinikai vizsgálati adatain alapulnak, amelyekben a korábbi immunszuppresszáns-alkalmazás a következő 5 immunszuppresszív kezelésből állt: mitoxantron, metotrexát, azatioprin, ciklofoszfamid és mikofenolát-mofetil. Nem ismert, hogy ennek az 5 immunszuppresszív-kezelésnek a korábbi alkalmazása pontosan milyen mechanizmus által fokozza a PML kockázatát a natalizumab-kezelés alatt. Korábban immunszuppresszánt betegeknél a jelenlegi adatok nem mutatnak összefüggést a magasabb indexérték és a PML kockázata között. Nem ismert, hogy milyen biológiai magyarázat rejlik e hatás mögött. A PML kockázata a korábban immunszuppresszánt nem kapó betegeknél a JCV-ellenes antitestek indexérték-tartománya alapján további rétegzésre került, amelyet a teljes éves kockázat, valamint az antitestindex-megoszlás kombinációjából származtattak.

1. ábra: A PML kockázatbecslésének algoritmus

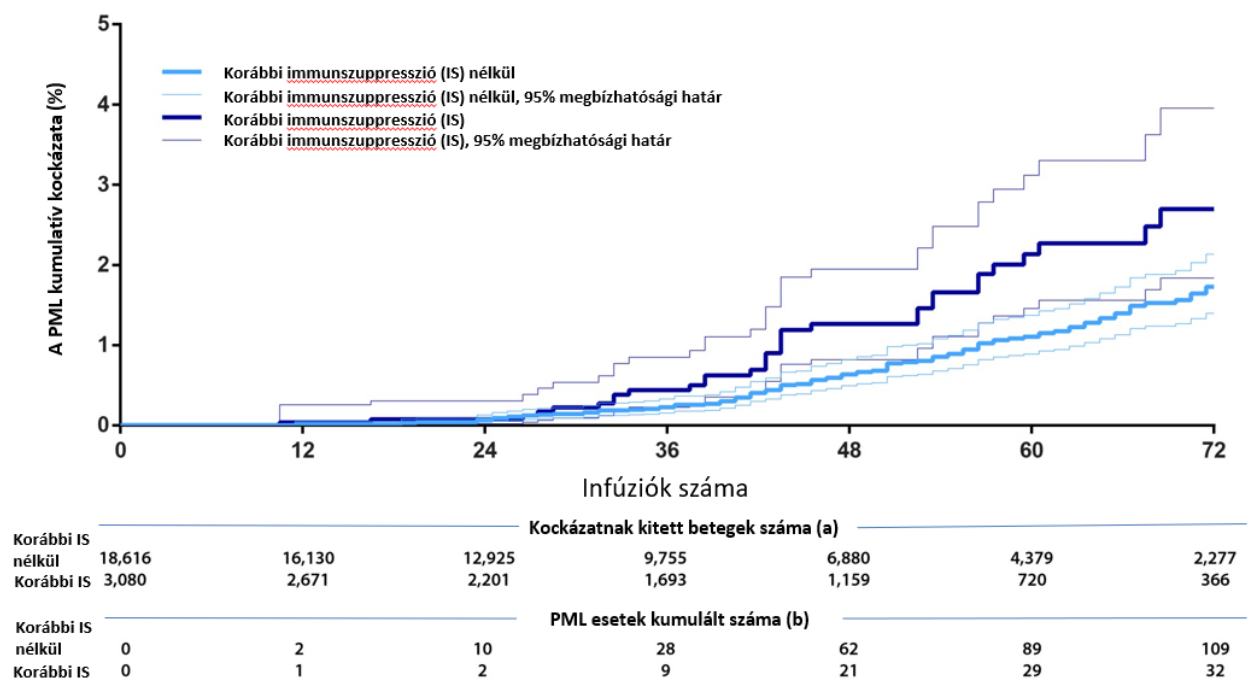


JC-vírus = John Cunningham-vírus; PML = progresszív multifokális leukoencephalopathia.

Az expozíció időtartama legfeljebb a 72. hónapig kerül feltüntetésre, mivel a 6 évnél hosszabb kezelésre vonatkozóan kevés adat áll rendelkezésre.

Egyes orvosok hasznosnak találhatják a Kaplan–Meier-görbe (KM) alkalmazását ahhoz, hogy vizuálisan megjelenítsék a PML összesített kockázatát az idő függvényében, az esemény bekövetkezéséig eltelt idő elemzésével (2. ábra). A KM-görbén egy adott időpontra megadott PML-kockázatbecslés az addig az időpontig érvényes összesített kockázatot mutatja meg (például a 48. havi időpontban a KM-görbe kockázatbecslése a 48 hónap összesített kockázatát képviseli, nem pedig a 24.–48. hónap között keletkezett kockázatot). Az 1. ábrához hasonlóan ezen elemzések adatait is a STRATIFY-2, TOP, TYGRIS és STRATA klinikai vizsgálatokban résztvevő 21 696 beteg adatait tartalmazó összesített kohorszból nyerték, valamint minden egyes betegnél figyelembe vették a kezelés hosszát, a kieső (pl. a kezelést abbahagyó) betegeket is beszámítva.

2. ábra: A PML kumulatív kockázata az idő függvényében JCV-ellenes antitestpozitív betegeknél, korábbi immunszuppresszív kezelés szerint rétegezve



IS = immunszuppresszív; JC-vírus = John Cunningham-vírus; PML = progresszív multifokális leukoencephalopathia.

Megjegyzés: PML esetek száma 72 infúzió után: Korábbi IS nélkül = 11, Korábbi IS = 4.

Azoknál a betegeknél, akiknél nincs adat a JCV-ellenes antiteststátuszról és/vagy korábbi IS alkalmazásáról, többszörös imputálási módszerrel imputálják a státuszt. (a) Azon betegek átlagos száma, akik részt vettek a vizsgálatban és több imputáció során végül a meghatározott idő alatt nem következett be náluk az esemény. (b) PML-esetek kumulatív száma a meghatározott idő végén.

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

2.5. Hosszabb időközönként történő adagolás a PML kockázatának csökkentése érdekében

Megjegyzendő, hogy a natalizumab szokásos adagolása 300 mg 4 hetente (Q4W).

A JCV-ellenes antitestpozitív, natalizumabbal kezelt, amerikai egyesült államokbeli betegek elemzése (TOUCH gyógyszerfelírási adatbázis) alátámasztja, hogy a kezeléssel összefüggő PML kockázata jelentősen csökken azoknál a JCV-ellenes antitestpozitív betegeknél, akik a natalizumabot átlagosan körülbelül 6 hetente (Q6W) kapták (úgynevezett hosszabb időközönként történő adagolás [extended interval dosing, EID]), az engedélyezett

(4 hetenkénti) adagoláshoz képest (lásd az alkalmazási előírás 5.1 pontját [Farmakodinámiás hatások]). Az alkalmazási előírás 4.4 pontjával (Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések) összhangban a dózisok között eltelt időtartam növelése körültekintést igényel, mert a hosszabb időközönként történő adagolás hatásosságát nem igazolták, és az erre vonatkozó előny/kockázat profil nem ismert.

A 101MS329 vizsgálat (NOVA, EudraCT-szám: 2018-002145-11) 1. része kimutatta, hogy a biztonságossági profil hasonló volt mind a 300 mg intravénásan alkalmazott natalizumabot 6 hetente egyszer, mind a 300 mg intravénásan alkalmazott natalizumabot 4 hetente egyszer kapó betegek csoportjaiban. A vizsgálat során új biztonságossági eredményeket nem azonosítottak, elismerve, hogy a vizsgálatot nem arra tervezték, hogy olyan ritka eseményekre vonatkozóan adjon információkat, mint a PML. Megjegyzendő ugyanakkor, hogy a Q6W-csoportban beszámoltak egy tünetmentes PML-esetről. Ebben az egy esetben további ismert kockázati tényezők is jelen voltak (JCV-ellenes antitestindex > 1,5 és > 2 év natalizumab-kezelés) [Foley 2022].

Az EID hatásosságáról és biztonságosságáról eddig rendelkezésre álló információk az intravénás alkalmazás értékeléséből származnak. Szubkután alkalmazás esetén a hosszabb időközönként történő adagolás tekintetében nem állnak rendelkezésre sem a hatásosságra, sem a biztonságosságra vonatkozó adatok, így szubkután alkalmazás esetén az EID szerinti kezelésnek sem az előnye, sem a kockázatait nem állapították meg.

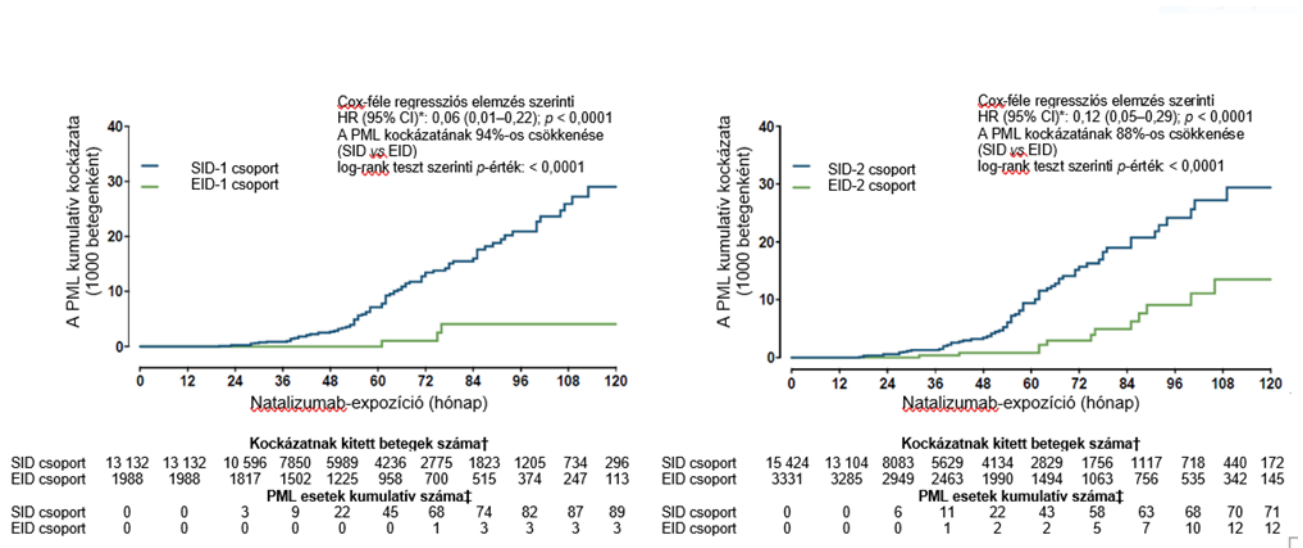
A hosszabb időközönként történő adagolásra vonatkozó, valós életből származó adatok összefoglalása

2017-ben egy előre meghatározott, retrospektív elemzést végeztek, amelyben az Amerikai Egyesült Államokban natalizumabbal kezelt, JCV-ellenes antitestpozitív betegek adatait elemezték azzal a céllal, hogy a PML kockázatát összehasonlítsák az engedélyezett adagolási gyakorisággal (QW4) kezelt és az EID szerint kezelt betegek között. Három különböző elemzést végeztek az EID és az engedélyezett adagolási gyakoriság összehasonlítására. Az egyes elemzések különféle valós életből származó, a klinikai gyakorlatban jellemző olyan helyzeteket mutattak be, amikor a dózisok beadása között eltelt időt növelték. Az elemzésekben az EID szerint kezelt betegek számára eltérő beválasztási kritériumokat (definíciókat) alkalmaztak a meghatározott időtartam alatt kapott dózisok száma alapján, hogy megvizsgálják az EID PML-kockázatra kifejtett potenciális hatásával kapcsolatos különböző feltételezéseket [Ryerson, 2019]. PML-eseteket a hosszabb időközönként történő adagolás esetén csak az elsődleges és a másodlagos definícióknál észleltek.

Az elsődleges definíció az EID szerinti kezelést a natalizumab-expozíció utolsó 18 hónapja alapján azonosította. Az elemzések kimutatták, hogy az EID szerint kezelt betegek többségét a natalizumab-expozíció első 18 hónapjában az engedélyezett adagolási gyakorisággal kezelték. A natalizumab-kezelés utolsó 18 hónapjában az EID szerint kezelt betegeknek adott dózisok számának medián értéke 13 volt, vagy 42 naponta (6 hetente) körülbelül egy dózis. A másodlagos definíció legalább 6 hónapos EID időszakokat azonosított a kezelés során bármikor, ahol a betegek többségét több mint 1 évig az engedélyezett adagolási gyakorisággal kezelték az EID-re történő átállítás előtt (az infúziók számának medián értéke: 25). A PML kialakulásáig eltelt időre és a PML kialakulásának valószínűségére vonatkozó KM-bebecsléseket az EID és az engedélyezett adagolási gyakoriság tekintetében a 3. ábra mutatja be. Az elemzések következtetése szerint a JCV-ellenes antitestpozitív betegeknél az engedélyezett adagolási gyakorisággal történő kezelést követően alkalmazott EID esetén a PML kockázata alacsonyabb volt a Q4W-kezeléshez képest.

Ebben az adathalmazban nem álltak rendelkezésre hatásossági adatok, így nem lehetett az EID előny/kockázat profiljára vonatkozó következtetéseket levonni. Bár az elemzés szerint az EID-vel kezelt betegeknél a PML kockázata alacsonyabb lehet, a PML-t az EID szerint kezelt betegeknél is ugyanazon irányelvek mentén kell monitorozni, mint az engedélyezett adagolási gyakorisággal kezelt betegeknél.

3. ábra: A PML kumulatív kockázatának Kaplan–Meier-bebecslései az elsődleges (A) és a másodlagos (B) EID-elemzéseknél



CI = konfidenciaintervallum; EID = hosszabb időközönként történő adagolás; HR = relatív hazard; PML = progresszív multifokális leukoencephalopathia; SID = engedélyezett adagolási gyakoriság.

*Az EID vs. SID Cox-modell kovariánsai: életkor, nem, korábbi immunszuppresszív-kezelés, EID/SID-csoport, valamint a natalizumab-kezelés kezdetének naptári éve.

† Azon betegek száma, akik továbbra is a vizsgálatban maradtak és a meghatározott időtartam végéig nem lépett fel náluk PML.

‡ A PML esetek kumulatív száma a meghatározott idő végén.

Eredmények a hatásossági modellezés adatai alapján

A hatásosságot olyan betegekkal modellezték, akik a hosszabb időközönként történő adagolásra a legalább 1 éves, az engedélyezett adagolási gyakoriság szerinti, intravénás kezelést követően tértek át, és nem tapasztaltak relapszust a váltást megelőző évben. A jelenleg rendelkezésre álló farmakokinetikai/farmakodinámiás statisztikai modellezés és szimuláció arra utal, hogy az SM-betegségaktivitás kockázata nagyobb lehet azoknál a hosszabb időközönként történő adagolásra áttérő betegeknél, akik 7 (vagy annál több) hetenként kapják a kezelést. Ezen eredmények igazolására nem végeztek prospektív klinikai vizsgálatokat.

2.6. A betegek javasolt monitorozása

2.6.1. JCV-ellenes antitestvizsgálatok

A szérumban található JCV-ellenes antitestek vizsgálata kiegészítő információt szolgáltat a natalizumab-kezelés kockázatának stratifikálásához. A natalizumab-kezelés megkezdése előtt javasolt a szérumban JCV-ellenes antitestvizsgálata. A JCV-ellenes antitestnegatív betegeknél továbbra is fennállhat a PML kockázata olyan okok miatt, mint pl. egy újabb JCV-fertőzés, ingadozó antiteststátusz vagy hamis negatív vizsgálati eredmény. A JCV-ellenes antitestnegatív betegeket 6 havonta javasolt újravizsgálni. A beteg megfelelő MRI-monitorozásához az alacsony indexű, korábban immunszuppresszív-terápiában nem részesülő betegeket javasolt 6 havonta újravizsgálni, amint elérték a 2 éves kezelési időtartamot.

A STRATIFY-1 klinikai vizsgálatban minden évben a betegek körülbelül 11%-ánál változott a szérumban található JCV-ellenes antitestek státusza negatívról pozitívrá. A második generációs vizsgálatban körülbelül 12–16%-uknál változott a szérumban található antitestek státusza negatívról pozitívrá, az Unilabs valós életből származó, 12 hónapos medián időtartam alatt gyűjtött adatai szerint. A STRATIFY-2 klinikai vizsgálatban minden évben a betegek körülbelül 6%-ánál változott a szérumban található JCV-ellenes antitestek státusza pozitívról negatívrá.

Azokat a betegeket, akiknél a JCV-ellenes antitestvizsgálat bármikor pozitív eredményt ad, úgy kell tekinteni, hogy a PML kialakulása szempontjából fokozott kockázatnak vannak kitéve, függetlenül a korábbi vagy későbbi antitestvizsgálatok eredményeitől.

A teszt elvégzéséhez csak megfelelő, validált assay alkalmazható, pl. a STRATIFY JCV™ DXSELECT™²-teszt [Lee 2013]. A JCV-ellenes antitestvizsgálat nem alkalmazható a PML diagnosztizálására. Plazmaferézis/plazmacsere (PLEX) vagy intravénás immunglobulin (IVIg) alkalmazása jelentősen befolyásolhatja a szérumból végzett JCV-ellenes antitestvizsgálat eredményének értelmezését. A betegeknél nem végezhető JCV-ellenes antitestvizsgálat a PLEX-et követő 2 héten belül, mivel az eljárás eltávolítja az antitesteket a szérumból, vagy IVIg alkalmazását követő 6 hónapon belül (azaz 6 hónap = az immunglobulinok felezési idejének ötszöröse).

2.6.2. Javasolt monitorozás MR-vizsgálattal a PML korai észlelése érdekében

A klinikai gyakorlatban az MRI hasznos eszköznek bizonyult az SM-es betegek monitorozására. Segíthet a PML-léziók és az SM-plakkok elkülönítésében azoknál a betegeknél, akiknél a kezelés közben új neurológiai tünetek alakultak ki. A PML nagy kockázatának kitett betegeknél a gyakori MR-vizsgálat a PML korábbi diagnózisát teszi lehetővé, ami kedvezőbb klinikai kimenetelt eredményezhet [Prosperini 2016; Scarpazza 2019; Wattjes 2015].

Az MR-vizsgálattal végzett monitorozásra vonatkozó ajánlások az alábbiakban kerülnek összefoglalásra:

- 1) A natalizumab alkalmazásának megkezdése előtt friss (általában 3 hónapon belüli) teljes MR-vizsgálati eredménynek ([1. táblázat](#)) kell rendelkezésre állnia referenciaként, amit legalább évente meg kell ismételni. Az orvosoknak a natalizumabot kapó összes betegnél értékelniük kell az éves teljes MR-vizsgálatot a PML tüneteire vonatkozóan.

² A DXSELECT a DiaSorin S.p.A. cég bejegyzett védjegye.

2) A PML magasabb kockázatának kitett betegeknél mérlegelni kell a gyakrabban (pl. 3-6 havonta) ismételt MR-vizsgálatok elvégzését, rövidített protokoll alkalmazásával ([1. táblázat](#)). Ide tartoznak a következők:

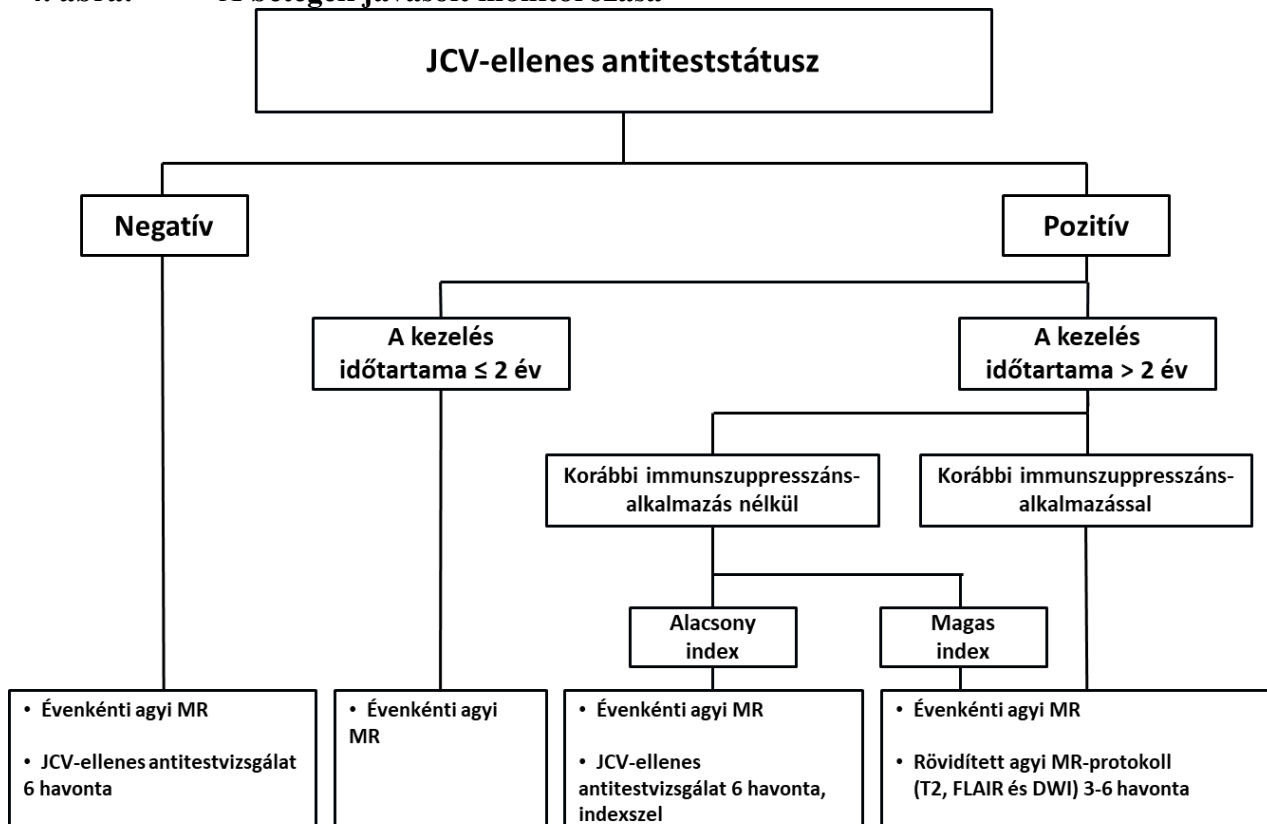
- Azok a betegek, akiknél a PML mindhárom kockázati tényezője fennáll (tehát JCV-ellenes antitestpozitívak és több mint 2 éve kapnak natalizumab-kezelést és korábban immunszuppresszív kezelésben részesültek).
- vagy
- Azok a betegek, akik magas JCV-ellenes antitest-indexértékkel rendelkeznek, már több mint 2 éve kapnak natalizumab-kezelést és korábban nem részesültek immunszuppresszív kezelésben.

3) A PML lehetőségét felvető bármilyen tünet első észlelésekor MR-vizsgálatot kell végezni.

A jelenlegi bizonyítékok arra utalnak, hogy a PML kockázata alacsony, ha az index értéke 0,9 vagy alacsonyabb, és jelentősen megnő 1,5-ös érték felett azoknál a betegeknél, akik több mint 2 éve kapják a natalizumabot. Az MRI-monitorozással kapcsolatos döntések meghozatala során figyelembe kell venni ezeket az információkat is; a 0,9–1,5 közötti indexértékkel rendelkező betegeknél a kezelőorvosnak kell mérlegelnie.

A javasolt monitorozási folyamatot a [4. ábra](#) foglalja össze.

4. ábra: A betegek javasolt monitorozása



DWI = diffúziósúlyozott képalkotás; FLAIR = folyadékattenuált inverziós helyreállítás; JCV = John Cunningham-vírus; MRI = mágneses rezonanciás képalkotás.

1. táblázat: MRI-protokollok

A letapogatási mező erőssége $\geq 1,5$ T, a metszetvastagság ≤ 5 mm térköz nélkül, teljes agyi lefedettséggel. A subcallosalis vonaltól előírt axiális felvételek.	
Teljes MRI-protokoll ¹	Rövidített MRI-protokoll ²
- Szagittális és axiális 2D FLAIR vagy 3D FLAIR - Axiális FSE protondenzitás/T2 - Axiális DWI ADC-vel - Axiális SE T1-súlyozott kontrasztanyag előtt és után vagy 3D T1-súlyozott kontrasztanyag előtt és után* - Gd injekció 0,1 mmol/kg 30 másodpercig 5 perc késleltetés a kontrasztanyag injekció után	- Szagittális és axiális 2D FLAIR vagy szagittális 3D FLAIR axiális és koronális reformatálással - Axiális FSE protondenzitás/T2 - Axiális DWI ADC-vel

¹Minden beteg kiindulási és éves rutin képalkotó vizsgálatához.

²Biztonságossági monitorozás magas kockázatú betegeknél.

2D = kétdimenziós; 3D = háromdimenziós; ADC = látszólagos diffúziós együttható; DWI = diffúziósúlyozott képalkotás; FLAIR = folyadékattenuált inverziós helyreállítás; FSE = gyors spin echo; Gd = gadolínium; MRI = mágneses rezonanciás képalkotás; SE = spin echo.

* A gadolínium-alapú kontrasztanyagok alkalmazása nem javasolt PML-szűréshez. A gadolínium-alapú kontrasztanyagok alkalmazása a következő esetekben javasolt: olyan léziók további értékelésékor, amelyek a **standard monitorozás vagy** MRI-szűrés alapján gyaníthatóan PML-re utalnak; a PML monitorozásához; valamint a PML-immunrendszer regenerálódása utáni gyulladásos szindróma kimutatásához és monitorozásához [Wattjes 2021].

PML-re utaló MR-vizsgálati léziók észlelése esetén a teljes MR-vizsgálati protokollt ki kell terjeszteni kontraszterősítéses, T1-súlyozásos képalkotó eljárással a gyulladásos jelenségek, valamint a PML és a PML-IRIS (IRIS: immunrendszer regenerálódása utáni gyulladásos szindróma) potenciális egybeesésének észlelése érdekében, különösen az utánkövetés során. Emellett az is javasolt, hogy a kezelőorvosok túl azon, hogy MRI-utánkövetést kérnek a radiológustól, arról is tájékoztassák őket, hogy PML vagy egyéb opportunist fertőzés gyanúja áll fenn a differenciáldiagnózisban.

2.7. A PML diagnózisa

Az Amerikai Neurológiai Akadémia (American Academy of Neurology - AAN) által kiadott, a PML diagnosztikai kritériumaira vonatkozó konszenzusos álláspont klinikai, radiológiai és virológiai vagy tipikus szövettani vizsgálati eredményeket, és a JCV jelenlétét követeli meg [Berger 2013]. Ezek a kritériumok elkerülhetővé teszik az agyi biopsziát, de a PML igazolt diagnózisához ezzel kompatibilis klinikai és MR-vizsgálati eredményeket igényelnek, valamint azt, hogy a JCV DNS polimeráz láncreakció (PCR) segítségével kimutatható legyen a liquorban. Ugyanakkor, egy másik osztályozási rendszer szerint a natalizumabbal kezelt SM-es betegeknél az orvosok a PML diagnózisát igazoltnak tekinthetik klinikai tünetek hiányában is [Dong-Si 2014] (lásd 2.7.4 pont).

2.7.1. Fontos szempontok

Minden natalizumabbal kezelt beteg klinikai állapotát rendszeresen ellenőrizni kell a neurológiai státuszában bekövetkező változások korai felismerése érdekében. **Ha a natalizumabbal kezelt betegeknél bármilyen új neurológiai tünet alakul ki, a PML-t mint diagnózist mindig fontolóra kell venni.**

A betegeket, partnereiket és gondozóikat tájékoztatni kell azokról a tünetekről, amelyek korai PML-re utalhatnak (lásd [3.2 pont](#)), és jelezni kell számukra, hogy figyelniük kell ezekre a tünetekre a natalizumab-kezelés alatt és a natalizumab utolsó dózisának beadását követően körülbelül 6 hónapig (a natalizumab utolsó dózisának beadását követő 6 hónapon belül jelentettek PML-t olyan betegeknél, akiknek nem voltak PML-re utaló vizsgálati eredményeik a kezelés leállításakor).

Minden olyan esetben, amikor a neurológiai státuszban vagy az agyi MRI-n beállt változások további kivizsgálása szükséges, a natalizumab-terápiát fel kell függeszteni és nem szabad újból elindítani, amíg az SM-hez nem köthető patológia biztosan ki nem zárható. A natalizumab-kezelés rövid időtartamú (napokra vagy hetekre történő) felfüggesztése a gyógyszer farmakodinámiája alapján valószínűleg nem veszélyezteti a terápiás hatásosságot (lásd [2.5 pont](#)). A natalizumab adagolását csak akkor szabad ismét elkezdni, amikor a PML diagnózisa megbízhatóan kizárásra került (szükség esetén a klinikai, MR- és laboratóriumi vizsgálatok megismétlésével, amennyiben a PML gyanúja továbbra is fennáll).

A natalizumab alkalmazásának felfüggesztéséről szóló döntést a kezdeti klinikai kép, az MR-vizsgálati eredmények, a tünetek fejlődése, illetve a kortikoszteroid-kezelésre adott válasz alapján lehet meghozni.

Ha a PML diagnózisa igazolódott, a natalizumab-kezelést véglegesen le kell állítani!

2.7.2. Klinikai kiértékelés

Bármely új vagy kiújuló neurológiai tünet haladéktalan és körültekintő kivizsgálást igényel, hogy megállapítható legyen a háttérben meghúzódó patológia. Azoknál a betegeknél, akiknél az SM-betegségaktivitás stabil volt a natalizumab-kezelés alatt, az ilyen eltérések indokoltá teszik a PML (vagy más opportunist fertőzés) klinikai gyanúját. Fontos megjegyezni, hogy az újonnan megjelenő neurológiai tünetek jelenléte nem feltétel a PML diagnózisának felállításához (ha más, a PML-t igazoló bizonyíték rendelkezésre áll), és beszámoltak tünetmentes PML eseteiről is. Az MRI-n feltételezett új léziókat a magas és az alacsony kockázatú tünetmentes betegeknél egyaránt gondosan ki kell értékelni, különösen, ha rövidített protokoll szerint végezték a vizsgálatot (lásd [2.7.3 pont](#)). A [2. táblázat](#) kiemeli azokat a klinikai jellemzőket, amelyek segíthetnek az SM-léziók és a PML elkülönítésében. Figyelembe kell azonban venni, hogy a táblázat nem teljeskörű és ezen kórképek tünetei között átfedés van. **Az orvosoknak tisztában kell lenniük azzal, hogy a PML és más opportunist fertőzések klinikai jellemzőit nehéz lehet megkülönböztetni az SM-től, különösen a PML kialakulásának kezdeti szakaszában.** Fontos a kórtörténet, valamint a korábbi és jelenlegi tünetek együttesének a megfigyelése, amely megkönnyíti a betegek gyógyítását.

2. táblázat: Az SM és a PML klinikai jellegzetességei

	A jellegzetességek alapján:	
	SM	PML
Kezdet	Akut	Szubakut
Kifejlődés	• Óráktól napokig • Rendszerint stabilizálódik • Spontán rendeződik, akár kezelés nélkül is	• Hetek alatt • Progresszív
Klinikai megjelenés	• Diplopia • Paraesthesia • Paraparesis • Opticus neuritis • Myelopathia	• Aphasia • Viselkedésbeli- vagy kognitív- és neuropszichológiai elváltozások • Retrochiasmális vizuális deficit • Kifejezett gyengeség • Hemiparesis • Szenzoros deficit • Forgó jellegű szédülés • Görcsrohamok • Ataxia (GCN esetén)

GCN = szemcses sejtes neuronopathia; MRI = mágneses rezonanciás képalkotás; SM = sclerosis multiplex; PML = progresszív multifokális leukoencephalopathia.

Megjegyzés: A PML a jelen táblázatban nem szereplő egyéb klinikai jellemzőkkel is jelentkezhet.

MR-vizsgálattal a PML már a klinikai jellemzők megjelenése előtt észlelhető. Az SM és a PML klinikai jellemzői között átfedések lehetnek.

Forrás: [Kappos 2011]

Amennyiben a differenciáldiagnózis során PML gyanúja merül fel, a lehető leghamarabb további vizsgálatokat kell végezni, köztük MRI-kiértékelést ([3. táblázat](#)), lumbálpunkciót és liquorvizsgálatot. A natalizumab adagolását fel kell függeszteni, amíg ki nem zárják a PML-t (vagy más opportunist fertőzést).

A JCV GCN tünetei hasonlóak a PML tüneteihez (azaz kisagyi szindróma). JCV GCN esetén néhány hónap alatt az egymást követő agyi MR-felvételek súlyos progresszív kisagyi atrophiat mutatnak és a JCV DNS kimutatható a cerebrospinalis folyadékban. A natalizumab-kezelést fel kell függeszteni, ha JCV GCN és/vagy PML gyanúja merül fel, és véglegesen abba kell hagyni, amennyiben JCV GCN és/vagy PML diagnózisa igazolódik be.

2.7.3. A PML és az SM-relapszus elkülönítése MR-vizsgálat alapján

A klinikai döntéshozatalt segítő egy teljes MRI-protokoll ([1. táblázat](#)) javasolt a natalizumabbal kezelt betegek utánkövetésére, amelynek a segítségével a lehető legjobb képek nyerhetők [Wattjes 2021].

A gadolínium-alapú kontrasztanyagok alkalmazása nem javasolt PML-szűréshez. A gadolínium-alapú kontrasztanyagok alkalmazása a következő esetekben javasolt: olyan léziók további értékelésekor, amelyek a standard monitorozás vagy MRI-szűrés alapján gyaníthatóan PML-re utalnak; a PML monitorozásához; valamint a PML-immunrendszer regenerálódása utáni gyulladásos szindróma kimutatásához és monitorozásához [Wattjes 2021].

A FLAIR (folyadékattenuált inverziós helyreállítás) a PML észlelésére leginkább érzékeny szekvencia [Wattjes 2015]. A diffúziósúlyozott képalkotó szekvenciák is segíthetnek az új léziók és a krónikus SM-plakkok elkülönítésében, illetve az MRI-n megjelenő változások felismerésében egy korábbi képhez képest [Wattjes 2015]. Az MRI-szekvencia paramétereit minden szkennelhez úgy kell megválasztani, hogy a központi idegrendszer anatómiáját jól reprezentálja, és az SM-léziókat láthatóvá tegye. A standard MRI-protokoll következetes használata segít az MRI-n megjelenő korai elváltozások felismerésében (3. táblázat).

3. táblázat: Az MRI-n látható jellegzetességek

A táblázat azokat a jellegzetességeket mutatja be, amelyeket az SM és a PML differenciáldiagnosztikájában figyelembe kell venni.

Jellegzetesség	SM	PML
Lézió elhelyezkedése	Fokális, periventrikuláris vagy mély fehérállomány. A léziók az agy minden területén, a látóidegekben, valamint a gerincvelőben is előfordulnak.	Aszimmetrikus, fokális vagy multifokális. Szubkortikális vagy mély fehérállomány, kortikális szürkeállomány és mély szürkeállomány, agytörzs, középső cerebellaris pedunculusok. PML nem látható a gerincvelőben vagy a látóidegekben.
A lézió alakja és a lézió határai	Ovoid vagy lángnyelv alak; éles határok, gyakori periléziós ödéma.	Szabálytalan alak, ujszerű nyúlványok a cortex irányába. Elmosódott határ a fehérállomány felé, éles határ a szürkeállomány irányában.
A terjedés módja	Kezdeti megnagyobbodás napok vagy hetek alatt, majd néhány hónapon belül csökken a méretük.	Progresszív méretnövekedés.
Tömeghatás	A nagy akut lézióknál lehet tömeghatás.	Nincs tömeghatás.
T2-súlyozott felvételek	Homogén hiperintenzitás környező ödémával.	Diffúz hiperintenzitás gyakran pontszerű mikrociszták elhelyezkedésével. Periléziós nodulusok az elsődleges lézió közelében (tejütszerű képződmény).
T1-súlyozott felvételek	Akut léziók: hipointenzek vagy izointenzek. Időben növekvő jelintenzitás.	Kezdetben izointenz-hipointenz, idővel csökkenő jelintenzitás.
FLAIR felvételek	Hiperintenz, élesen ábrázolódó.	Hiperintenz. A legérzékenyebb szekvencia a PML diagnózisára.
Kontrasztanyag-halmozás akut lézióknál	Homogén noduláris, gyűrűs vagy nyílt gyűrűs halmozás, alakjában és méretében megfelel a lézióknak. Megszűnése 1-2 hónapig tart.	A léziók 43%-ánál mutatkozik halmozás a megjelenés időpontjában. Foltos vagy noduláris megjelenés. A halmozás nem felel meg a lézió méretének és alakjának. Fokozott halmozás IRIS esetén.
DWI	Akut léziók hiperintenzek. Krónikus léziók: izointenzek.	Az akut léziók hiperintenzívek. Megkülönbözteti az új PML léziókat a krónikus fehérállomány-betegség területein belül. Nincs ADC-korlátozás.
Atrophia	Diffúz atrophia progresszív SM-betegséggel.	Poszt-PML-IRIS-encephalomalacia és diffúz agyi atrophia az érintett területeken.

ADC = látszólagos diffúziós együttható; DWI = diffúziósúlyozott képalkotás; FLAIR = folyadékattenuált inverziós helyreállítás; IRIS = immunrendszer regenerálódása utáni gyulladásos szindróma; MRI = mágneses rezonanciás képalkotás; SM = sclerosis multiplex; PML = progresszív multifokális leukoencephalopathia.

Források: [Kappos 2011; Wattjes és Barkhof 2014, Yousry 2012]

2.7.4. Laboratóriumi vizsgálatok

A JCV DNS cerebrospinalis folyadékból PCR-rel történő kimutatása megerősíti a PML diagnózisát a PML-nek megfelelő és azzal konzisztens MR-vizsgálati eredményekkel rendelkező betegeknél. A negatív JCV PCR vizsgálati eredmény azonban nem zárja ki a PML diagnózisának lehetőségét, különösen azért, mert a kis térfogatú léziókhoz alacsonyabb víruskópiaszám társul [Wijburg 2018]. Ha a JCV DNS nem mutatható ki a liquorban vagy az MRI alapján, és a PML klinikai gyanúja továbbra is fennáll, annak ellenére, hogy a helyi vagy a referencialabor által végzett PCR-vizsgálat a JCV DNS-re negatív eredményt mutat (azaz nem kimutatható), ismételt lumbálpunkció elvégzése javasolt. Ha a JCV DNS nem mutatható ki a cerebrospinalis folyadék ismételt vizsgálatából, megfontolandó az agybiopszia-vizsgálat, különösen, ha az eredmény olyan vizsgálati módszeren alapul, amelynek kimutatási határa (limit of detection, LoD) magasabb, mint 11 kópiaszám/ml.

A mintákat kvantitatív, valós idejű (real-time) PCR-eljárással kell analizálni, hogy az észlelés szenzitivitása és specifitása maximális legyen, továbbá javasolt legalább 11 kópiaszám/ml kimutatási határértékű (LoD) assay alkalmazása. Ez a kimutatási határ a diagnózis szempontjából releváns, mivel a beszámolók szerint olyan betegeknél is igazoltak PML-t, akiknél a cerebrospinalis folyadék vizsgálatánál alacsony kópiaszámot találtak.

A liquormintákat a lehető leggyorsabban analizálni kell a PML-diagnózis elősegítése érdekében. A Biogen nem hitelesíthet egyetlen laboratóriumot sem, azonban ismer egy központi laboratóriumot (Unilabs, Koppenhága, Dánia), amely a JCV DNS cerebrospinalis folyadékból való kimutatására specifikusan alkalmas, valós idejű PCR-vizsgálatot végez.

A Magyarországról származó mintákat az Unilabs laboratóriumában vizsgálják.

A begyűjtési, kezelési és a központi laboratóriumokba való szállítási eljárásokkal kapcsolatos részletekért lépjen kapcsolatba a Biogen magyarországi képviselőjének orvosi osztályával.

2.8. A PML kezelése

Az immunrendszer helyreállítása

A rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a PML korai felismerése fontos az optimális klinikai kimenetelhez [Clifford 2015; Kappos 2019].

Beszámoltak a natalizumab PLEX és/vagy immunadszorpció (IA) útján a szervezetből való gyors eltávolításáról is, azzal a céllal, hogy gyorsabban helyreálljon a központi idegrendszer feletti immunfelügyelet. A natalizumabbal kezelt betegek retrospektív elemzése alapján azonban a PML diagnózisát követő 2 éves túlélés tekintetében nem figyeltek meg különbséget azok között, akiknél PLEX-et alkalmaztak és akiknél nem [Kappos 2019]. A PLEX PML kezelésében történő alkalmazásának mérlegelésekor az orvos szakmai megítélésére van szükség. Amennyiben PLEX-et alkalmaznak, akkor a betegeknél szorosan monitorozni kell az IRIS kialakulását (lásd [2.8.1 pont](#)), amely szinte minden olyan betegnél fellép, akit PLEX-szel kezelnek, és úgy tűnik, hogy náluk gyorsabban jelentkezik, mint azoknál a betegeknél, akiket nem kezeltek PLEX-szel [Carruthers és Berger 2014; Clifford 2010].

Antivirális gyógyszerek és egyéb adjuváns kezelések

A klinikai vizsgálatok mindeddig nem mutatták ki, hogy az antivirális gyógyszereknek kedvező hatásuk lenne a PML kezelésében. Az antivirális gyógyszerek (köztük meflokin, mirtazapin és filgrasztim) alkalmazásával összefüggő, valós életből származó PML-esetek kimenetelére vonatkozó beszámolók vegyesek, és terápiás irányelvek ajánlására nem alkalmasak [Kappos 2019; Williamson és Berger 2017].

2.8.1. Az immunrendszer regenerálódása utáni gyulladásos szindróma (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome, IRIS) kezelése

Az IRIS csaknem minden natalizumabbal összefüggő PML-es betegnél előfordul a gyógyszeres kezelés leállítása vagy a gyógyszer szervezetből történő eltávolítása után. Az IRIS a PML-ben szenvedő betegeknél vélhetően az immunfunkció regenerálódásának eredménye, ami súlyos neurológiai szövödményekhez vezethet és halálos lehet. Az IRIS kialakulását monitorozni kell, és a PML-ből történő gyógyulás során a társuló gyulladásra megfelelő kezelést kell alkalmazni.

IRIS általában akkor gyanítható, amikor egy PML-es betegnél klinikai rosszabbodás tünetei mutatkoznak, és az agyi MR-felvételen általában, de nem mindig, gadolíniumot halmozó PML-es lézióval jár együtt, tömeghatással vagy anélkül. A klinikai rosszabbodás a helyi gyulladásos reakció eredménye, ideértve az ödémát is, és a neurológiai tünetek rosszabbodásában mutatkozik meg, beleértve a hemiparézist, az ataxiát, a beszédzavart, a látászavarokat, a kognitív és viselkedési zavarokat és a görcsrohamokat is (az IRIS helyétől függően). Súlyos következményként kóma és halál is bekövetkezhet. A JCV mennyisége a cerebrospinális folyadékban akár csökkenhet is az IRIS alatt, de az is lehetséges, hogy a vér-agy gát sérülése, valamint az IRIS következményeként lizált sejtekből kiszabaduló JC-vírus miatt növekszik.

Szükségessé válhat az aktív gyulladásos reakciók kezelése az IRIS okozta lehetséges károsodások megelőzése érdekében [Elston és Thaker 2009], de ez életveszélyes lehet, és intenzív osztályon történő kezelést igényelhet. Ezért PLEX-et vagy IA-t követően a betegek időszakos klinikai monitorozása – az MRI-monitózást is beleértve – hasznos lehet az IRIS korai felismerésében. Az IRIS diagnosztizálása és kezelése ellentmondásos és az alkalmazható terápiára vonatkozóan sincs konszenzus. Nemrégiben azonban felvetették, hogy a kortikoszteroidok hasznosak lehetnek az IRIS kezelésében, elsősorban a súlyos vagy életet veszélyeztető IRIS-es betegeknél [Clifford 2015]. A szakirodalomban a következő szteroid-adagolásról számoltak be az IRIS kezelésére:

Intravénás metilprednizolon (1 g/nap 3 vagy 5 napon át), majd fokozatos *per os* dóziscsökkentés 2 hónap alatt [Williamson and Berger 2017].

Amennyiben a szteroid dóziscsökkentése során további állapotromlás következik be és ezt – a megítélés szerint – a fennálló vagy új gyulladásos reakciók okozzák, szükségessé válhat egy újabb, magasabb dózisú szteroid-kúra.

A profilaktikus szteroid-kezelés jelenleg nem ajánlott [Antoniol 2012; Scarpazza 2017].

2.9. A PML prognózisa

A natalizumab-terápiát követően a PML túlélése kedvezőbb volt azokban az esetekben, amikor a PML diagnosztizálásakor a beteg fiatalabb volt, a PML diagnosztizálása előtt a funkcionális egészségkárosodás kisebb mértékű volt, valamint, ha a PML diagnosztizálásakor a JCV-terhelés alacsonyabb volt, és az agyi érintettség minél inkább lokalizált volt az MRI-n [Dong-Si 2015]. Továbbá arról is beszámoltak, hogy a PML diagnózisának időpontjában tünetmentes betegek túlélési esélye kedvezőbb és a funkcionális egészségkárosodásuk kisebb mértékű volt, mint azoké, akik a PML diagnosztizálásakor már tüneteket mutattak [Dong-Si 2014; Prosperini 2016]. A PLEX-szel összefüggő kimenetekre vonatkozó információkat lásd a [2.8. pont](#)ban.

Tünetmentes PML (a tünetekkel járó PML-lel összehasonlítva)

Beszámoltak tünetmentes PML olyan eseteiről, amelyeket kezdetben az MR-vizsgálati eredmények alapján feltételeztek, majd később a cerebrospinális folyadékból történő pozitív JCV DNS vizsgálattal igazoltak.

A tünetmentes PML-ben szenvedő betegeknél rövidebb idő telt el a PML gyanújának felmerülése és a PML diagnosztizálása között, mint a tüneteket mutató PML-ben szenvedő betegek esetén (a középérték 11 nap, illetve 30 nap). Továbbá, a tünetmentes PML-ben szenvedő betegeknél a PML jobban lokalizálható az agyi MRI-n, mint a tüneteket mutató PML-ben szenvedő betegeknél. 2021. augusztus 7-ével bezárólag a tünetmentes PML-ben szenvedő betegeknél magasabb volt azoknak az aránya, akiknél a diagnózis időpontjában az MRI egy lebenyre korlátozódó PML-léziót mutatott, mint a tüneteket mutató PML-ben szenvedő betegek esetén (54,2% vs. 34,0%). Ezzel ellentétben, a tünetmentes betegek 22,9%-ánál észlelt az MRI kiterjedt PML-t, míg a tüneteket mutatóknál ez az arány 39,9% volt.

2021. augusztus 7-ével bezárólag a tünetmentes PML-ben szenvedő betegeknél magasabb volt a túlélési arány is, mint a tüneteket mutatóknál (92,4% vs. 73,2%).

2.10. A natalizumab abbahagyása után diagnosztizált PML

A natalizumab-kezelés abbahagyása után PML-ről számoltak be. A betegeknél és a kezelőorvosoknak a gyógyszer abbahagyása után még 6 hónapig továbbra is figyelniük kell azokra az új tünetekre, amelyek PML-re utalhatnak, figyelembe véve azt is, ha a beteg olyan egyéb SM-betegségmódosító-kezelésre váltott, amely a PML kialakulásának kockázatával jár.

2021. augusztus 7-ig összesen 112 igazolt PML-esetről számoltak be olyan betegeknél, akiknél a PML (azaz a PML első klinikai vagy radiológiai tüneteinek megjelenése) az utolsó natalizumab-infúzió beadása után több mint 4 héttel (30 nappal) jelentkezett. A 112 eset közül azoknál, akiknél az utolsó infúziótól a PML megjelenéséig eltelt idő ismert, az esetek többségében (91/112; 81%) az utolsó natalizumab-infúzió beadását követően 3 hónapon belül, 20 betegnél (18%) pedig az utolsó infúzió beadását követően 4–6 hónapon (91–180 napon) belül alakult ki PML.

Egy betegnél a PML körülbelül 8 hónappal az utolsó infúzió beadása után jelentkezett. Ebben az esetben a natalizumab-kezelést leállították, mert a JCV-ellenes antitestindex $> 1,5$ volt, a beteg

több mint 2 éven keresztül részesült natalizumab-kezelésben, és átállították egy másik, a PML kialakulásának kockázatával járó SM-betegségmódosító-kezelésre (kb. 4 hónappal a PML megjelenése előtt).

3. ÚTMUTATÓ A BETEG FELVILÁGOSÍTÁSÁHOZ

A PML kialakulásának a kezelési időtartam növekedésével járó fokozott kockázata miatt a natalizumab-kezelés előnyeit és kockázatait a szakorvosnak és a betegnek közösen, egyénileg újra kell értékelnie. 24 hónapig tartó natalizumab-kezelést követően a betegeket újra tájékoztatni kell a PML kockázatairól, és ismertetni kell a betegekkel, partnereikkel és gondozóikkal a PML-re utaló korai tüneteket. A terápiát abbahagyó betegeket tájékoztatni kell arról, hogy más betegeknél az utolsó dózis beadása után akár 6 hónappal is előfordult PML, és hogy az addigi monitorozási protokollt a kezelés abbahagyása után még körülbelül 6 hónapig kell követni.

A betegeket tájékoztatni kell az opportunist fertőzések fokozott kockázatáról is.

A kezelés megkezdésére vonatkozó nyomtatvány, a kezelés folytatására vonatkozó nyomtatvány, valamint a kezelés leállítására vonatkozó nyomtatvány a dokumentumcsomagban található.

A gyógyszert a kijelölt intézményen kívül (pl. otthon) alkalmazó egészségügyi szakembereknek, a gyógyszert önmaguknak beadó betegeknek és a gyógyszert beadó gondozóknak szóló beadás előtti ellenőrzőlista, valamint a gyógyszert a kijelölt intézményen kívül beadó egészségügyi szakembereknek szóló kiegészítő tájékoztató a dokumentumcsomagban található.

3.1. A betegek tájékoztatása a terápia előnyeiről és kockázatairól

A gyógyszer dobozában található betegtájékoztató az előnyökről és kockázatokról egyaránt felvilágosítást ad a betegek számára közérthető nyelven (ezt az SM-betegekkel végzett szövegértési teszt igazolta). Ebben az oktatócsomagban is megtalálható a Tysabri mindkét gyógyszerformájának (iv. infúzió és sc. injekció) hatályos betegtájékoztatójából egy-egy példány, hogy az orvos megismerhesse a betegtájékoztató tartalmát, mielőtt a beteggel megbeszéli a natalizumab-kezelést.

A betegtájékoztató tartalma a későbbiekben időről időre változhat és lehetnek benne új információk, ezért:

- A gyógyszer SM kezelésére kijelölt intézményben történő beadásakor az orvosnak minden dózis beadása előtt át kell adnia a betegnek a gyógyszer dobozában található betegtájékoztatót átolvasásra.
- Ha a gyógyszert a kijelölt intézményen kívül más egészségügyi szakember, a beteg önmaga vagy gondozója adja be, a beteg figyelmét szintén fel kell hívni arra, hogy a betegtájékoztatót minden dózis beadása előtt el kell olvasnia.

Az orvosoknak fel kell hívniuk a betegek figyelmét annak fontosságára, hogy a kezelést nem szabad megszakítani, különösen a kezelés első hónapjaiban.

Az orvosoknak a betegek klinikai állapotát figyelembe véve kell tanácsot adniuk a terhes nőknek a natalizumab terhesség alatt történő alkalmazásáról. Az előnyöket és kockázatokat érintő megbeszélésnek magában kell foglalnia a betegségaktivitás lehetséges visszatérését a

natalizumab-kezelés leállítása után, valamint az újszülött esetleges hematológiai eltérések szempontjából történő megfigyelését olyan betegek esetében, akik natalizumabot kaptak a terhesség során.

Emellett a dokumentumcsomagban megtalálhatók a következő dokumentumok: „A kezelés megkezdésére vonatkozó nyomtatvány”, „A kezelés folytatására vonatkozó nyomtatvány” (24 hónapos kezelést követően), valamint „A kezelés leállítására vonatkozó nyomtatvány”, amelyek konkrétan ismertetik a natalizumab-kezeléssel összefüggő PML-kockázatot és a PML monitorozásának jelentőségét. Ezeket a nyomtatványokat alá kell írni, át kell adni a betegeknek, és meg kell beszélni velük azok tartalmát a kezelés megkezdése előtt, a 24 hónapos natalizumab-kezelést követő betegtanácsadás során, és a kezelés abbahagyása után, ezzel biztosítva, hogy a betegek teljes körű tájékoztatást kapjanak a PML kockázatáról. Ezekből a nyomtatványokból 1 példányt az orvosnak kell megtartania, 1 példányt pedig a betegnek kell átadni.

3.2. Betegkártya

A betegkártyát a kezelőorvosnak ki kell töltenie és át kell adnia a betegeknek, hogy mindig tartsák maguknál.

A betegek partnereivel és gondozóival szintén ismertetni kell a betegkártyában foglalt információkat. A betegkártya ajánlást tartalmaz a betegek számára, hogy őrizzék meg a kártyát a natalizumab-kezelés utolsó dózisának beadását követően még 6 hónapig, ugyanis az opportunista fertőzésekre, köztük a PML-re utaló tünetek (például hangulat- és magatartásváltozások, emlékezetkiesés, motoros gyengeség, beszéd- vagy kommunikációs nehézségek) akár 6 hónappal a készítmény alkalmazásának abbahagyása után is jelentkezhetnek, ebben az időszakban pedig a betegeknek, partnereiknek és gondozóiknak jelenteniük kell a neurológiai állapotban bekövetkező bármilyen feltételezett változást.

A kártyán lévő üres helyen feltüntethetők a kapcsolatfelvételhez szükséges információk, hogy a betegek jelezhessék észrevételeiket. Kezelőorvosuknak ki kell tölteniük ezt a részt a kártya átadásakor.

A betegkártyák a dokumentumcsomagban megtalálhatók. További kártyák igényelhetők a Biogen helyi képviselőjétől. A kapcsolatfelvételhez szükséges adatok megtalálhatók a lenti „6. További információk, elérhetőségek” fejezetben.

3.3. Kezelési nyomtatványok

A kezelési nyomtatványok a dokumentumcsomagban megtalálhatók. További nyomtatványok rendelhetők a Biogen helyi irodájától. A kapcsolatfelvételhez szükséges adatok megtalálhatók a lenti „6. További információk, elérhetőségek” fejezetben.

3.4. Beadás előtti ellenőrzőlista

A natalizumab sc. injekciót az SM kezelésére kijelölt intézményen kívül (pl. otthon) alkalmazó egészségügyi szakemberek, a gyógyszerert önmaguknak beadó betegek és a gyógyszerert beadó gondozók által használandó beadás előtti ellenőrzőlista szintén megtalálható a dokumentumcsomagban. Ennek a kiegészítő kockázatcsökkentő oktatási eszköznek a célja, hogy minden dózis beadása előtt segítse az egészségügyi szakembereket, a betegeket és a gondozókat a

PML tüneteinek azonosításában, és hogy PML gyanúja esetén útmutatást adjon a szakorvossal vagy – öninjekciózás vagy gondozó általi beadás esetén – egészségügyi szakemberrel való kapcsolatfelvételhez.

A dokumentumcsomag továbbá tartalmaz egy, a PML kockázati tényezőiről, monitorozásáról és diagnózisáról szóló kiegészítő tájékoztatót is, amely a kijelölt intézményen kívül gyógyszert beadó egészségügyi szakemberek számára megkönnyíti az ellenőrzőlista értelmezését és alkalmazását.

A natalizumab sc. injekció kijelölt intézményen kívül történő alkalmazása **nem** helyettesíti a beteget kezelő szakorvossal való rendszeres kapcsolattartást, és az általa végzett klinikai monitorozás szükségességét. A szakorvos felelőssége annak rendszeres időközönként történő megállapítása, hogy a beteg alkalmas-e arra, hogy a natalizumab sc. injekciót a kijelölt intézményen kívül kapja meg, valamint hogy biztosítsa a PML megfelelő monitorozását (beleértve a kockázati tényezőket és a mágneses rezonancia képalkotó [MRI] szűrést) azoknál a betegeknél is, akik a gyógyszert az SM kezelésére kijelölt intézményen kívül kapják meg, ugyanúgy, mint azoknál, akiknek a gyógyszert a kijelölt intézményben adják be, összhangban a Tysabri sc. injekció Európai Unióban jóváhagyott alkalmazási előírásában javasoltakkal.

Az ellenőrzőlistából további példányok igényelhetők a Biogen helyi képviselőjének irodájától. A kapcsolatfelvételhez szükséges adatok megtalálhatók a lenti „6. További információk, elérhetőségek” fejezetben.

4. FELHÍVÁS MELLÉKHATÁSOK BEJELENTÉSÉRE

Kérjük, hogy bármely, gyógyszerrel kapcsolatos feltételezett mellékhatást jelentsen a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ (NNGYK) online bejelentőfelületén keresztül (<https://mellekhatas.ogyei.gov.hu/>), vagy a honlapról letölthető mellékhatás-bejelentő lapon, melyet visszaküldhet e-mailben (adr.box@nngyk.gov.hu) vagy levélben (NNGYK, 1372 Budapest, Pf. 450.).

A feltételezett mellékhatásokat a forgalomba hozatali engedély jogosultjának is jelentheti az alábbi elérhetőségen:

PrimeVigilance Ltd.

E-mail: hu-safety@biogen.com

Telefon: +36 1 899 9892

Kérjük, hogy mellékhatás-bejelentését csak az egyik helyre juttassa el (vagy az NNGYK-nak vagy a jogosultnak)!

5. FELHÍVÁS MELLÉKHATÁSSAL NEM JÁRÓ ESEMÉNY BEJELENTÉSÉRE

A natalizumab alkalmazásával kapcsolatban előfordulhatnak olyan események (pl. gyógyszerelési hibák, helytelen alkalmazás, gyógyszerhasználat terheesség alatt, indikáción túli - ún. off-label - alkalmazás), amelyek nem feltétlenül eredményeznek mellékhatást.

Amennyiben az esemény mellékhatást okozott, azt a „4. Felhívás mellékhatás bejelentésére” pontban megadottak szerint jelentse be az NNGYK vagy a forgalomba hozatali engedély jogosultja részére.

Amennyiben az esemény nem eredményezett mellékhatást, akkor is szükséges jelentést küldeni, de ebben az esetben jelentését kizárólag a forgalomba hozatali engedély jogosultja részére küldje be, az alábbi címre:

PrimeVigilance Ltd.

E-mail: hu-safety@biogen.com

Telefon: +36 1 899 9892

Ezzel elősegíti, hogy a jövőben ezen hibák előfordulását a lehető legalacsonyabb szinten lehessen tartani.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK, ELÉRHETŐSÉGEK

Amennyiben a készítmény alkalmazásával kapcsolatban bármilyen további információra, vagy oktatóanyag-példányra van szüksége, kérjük, vegye fel a kapcsolatot a BIOGEN Hungary Kft. munkatársaival az alábbi elérhetőségeken keresztül:

Dr. Hermann András:

- telefon: +36 70 427 5950
- e mail: andras.hermann@biogen.com

A Biogen Hungary Kft. központi elérhetőségei:

- levélcím: 1113 Budapest, Bocskai út 134-146.
- telefon: +36 1 8 999-880
- e-mail: medical-hu@biogen.com

Az oktatóanyagok nem helyettesítik a készítmény alkalmazási előírásában leírt információkat, amelyeket a gyógyszer felírása előtt el kell olvasni és meg kell érteni.

A hatályos alkalmazási előírás és betegtájékoztató elérhető a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ (NNGYK) (www.ogyei.gov.hu/gyogyszeradatbazis) illetve az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>).

Verziószám: 23.0

Jóváhagyás dátuma: 2025. október 3.

7. HIVATKOZÁSOK

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. *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 KK, Campbell N, et al. Modeling the Efficacy of Natalizumab in Multiple Sclerosis Patients Who Switch From Every-4-Week Dosing to Extended-Interval Dosing. *J Clin Pharmacol.* 2020 Epub 2020/09/19.
- Clifford DB. Progressive multifocal leukoencephalopathy therapy. *J Neurovirol.* 2015;21(6):632-6. Epub 2014/09/17.
- Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol.* 2010;9(4):438-446.
- Dong-Si T, Gheuens S, Gangadharan A, et al. Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol.* 2015;21(6):637-44. Epub 2015/03/14.
- Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014;1(10):755-64. Epub 2014/10/09.
- Elston JW, Thaker H. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J STD AIDS.* 2009;20(4):221-4.
- Foley JF, Defer G, Ryerson LZ, et al. Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA): a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial. *Lancet Neurol.* 2022;21(7):608-619.
- Fox RJ, Cree BA, De Sèze J, et al. MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology.* 2014;82(17):1491-8. Epub 2014/03/28.
- Frohman EM, Monaco MC, Remington G, et al. JC virus in CD34+ and CD19+ cells in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab. *JAMA Neurol.* 2014;71(5):596–602.
- Ho PR, Koendgen H, Campbell N, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol.* 2017 Epub 2017/09/29.
- Kappos L, Bates D, Edan G, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol.* 2011;10(8):745-58.
- Kappos L, McGuigan C, Derguss T, et al. Determinants of Clinical Outcomes for Patients with Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Presented at theECTRIMS 2019; Stockholm, Sweden.
- Lee P, Plavina T, Castro A, et al. A second-generation ELISA (STRATIFY JCV™ DxSelect™) for detection of JC virus antibodies in human serum and plasma to support progressive multifocal leukoencephalopathy risk stratification. *J Clin Virol.* 2013;57(2):141-6.
- Monaco MC, Atwood WJ, Gravel 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):622-6. 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.

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.