



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)**

Славянская пл. 4, стр. 1, Москва, 109012
Телефон: (499) 578 02 20; (499) 578 06 70; (495) 698 45 38
www.roszdravnadzor.gov.ru



2644065

Специалистам системы
здравоохранения

24.09.2026 № 024-1105/26

На № _____ от _____

Об образовательных материалах
по безопасному применению
лекарственного препарата
Тизабри (натализумаб)

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения доводит до сведения специалистов системы здравоохранения образовательные материалы, разработанные ООО «Джонсон & Джонсон» в качестве дополнительных мер минимизации рисков, связанных с применением лекарственного препарата Тизабри (натализумаб).

- Приложения: 1. Письмо-обращение ООО «Джонсон & Джонсон»
к специалистам системы здравоохранения на 2 л. в 1 экз.
2. Комплект образовательных материалов на 46 л. в 1 экз.

Врио руководителя

Д.В. Пархоменко

Уважаемые коллеги!

В рамках реализации дополнительных мер по минимизации рисков при применении лекарственного препарата Тизабри (МНН - натализумаб) ООО «Джонсон & Джонсон» представляет комплект актуальных образовательных материалов для медицинских работников, специалистов в сфере здравоохранения и пациентов. Материалы направлены на повышение осведомленности о риске развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), факторах, которые могут повышать данный риск, а также на обеспечение надлежащего отбора, наблюдения и информирования пациентов, получающих натализумаб.

В состав комплекса дополнительных мер по минимизации рисков входят следующие образовательные материалы:

1. «Информация для врачей и руководство по ведению пациентов с рассеянным склерозом, получающих натализумаб (в/в и п/к)»;
2. «Информация для медицинского работника, выполняющего введение натализумаба п/к вне медицинского учреждения»;
3. «Контрольный перечень вопросов для оценки при введении натализумаба вне медицинского учреждения»;
4. «Информационная карточка для пациентов, получающих натализумаб»;
5. «Форма начала терапии натализумабом»;
6. «Форма продолжения терапии натализумабом»;
7. «Форма отмены терапии натализумабом».

Просим медицинских работников и специалистов в сфере здравоохранения ознакомиться с указанными материалами и использовать их при назначении и проведении терапии натализумабом, наблюдении за пациентами и их информировании о рисках и

необходимых мерах предосторожности. Пациентам следует ознакомиться с предназначенными для них материалами и при возникновении вопросов обращаться к лечащему врачу.

По всем вопросам просим обращаться напрямую в ООО «Джонсон & Джонсон», Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, 17 корп. 2, контактные телефоны: тел.: +7 (495) 755-83-57, факс: +7 (495) 755-83-58.

Медицинский директор
ООО «Джонсон & Джонсон»



А. Н. Поляков

ПОЛЯКОВ А.Н.
МЕДИЦИНСКИЙ ДИРЕКТОР
ДОВЕРЕННОСТЬ №7665 - Р
от 18.08.2025



Информация для врачей* и руководство по ведению пациентов с рассеянным склерозом, получающих натализумаб (в/в и п/к)

Версия 23: май 2025

*Терапию натализумабом необходимо начинать и проводить под наблюдением врача-специалиста, имеющего опыт диагностики и лечения неврологических заболеваний.

Применение препарата требует дополнительного мониторинга. Необходимо информировать Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) о любых случаях ПМЛ. Поскольку натализумаб является биологическим препаратом, при сообщении о нежелательных явлениях следует указывать торговое наименование и номер серии.

Дата утверждения РЗН: июль 2026

Содержание

1. Введение	4
2. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.....	5
2.1. Этиология и эпидемиология	5
2.2. Патогенез	5
2.3. ПМЛ у пациентов, получающих натализумаб	6
2.4. Факторы риска ПМЛ	6
2.5. Увеличение интервала дозирования для снижения риска ПМЛ.....	9
2.6. Рекомендуемый мониторинг пациентов	11
2.6.1. Исследование антител к JCV.....	11
2.6.2. Рекомендуемый МРТ-мониторинг для раннего выявления ПМЛ.....	12
2.7. Диагностика ПМЛ	14
2.7.1. Важные аспекты.....	14
2.7.2. Клиническая оценка.....	15
2.7.3. Дифференциальная диагностика ПМЛ и обострения РС по данным МРТ.....	16
2.7.4. Лабораторная диагностика	17
2.8. Лечение ПМЛ	18
2.8.1. Лечение воспалительного синдрома восстановления иммунитета.....	18
2.9. Прогноз ПМЛ.....	19
2.10. ПМЛ, диагностированная после отмены натализумаба	20
3. ОБУЧАЮЩИЕ РУКОВОДСТВА	21
3.1. Информирование пациентов о пользе и рисках	21
3.2. Карточка пациента	22
3.3. Формы информированных согласий	22
3.4. Контрольный перечень вопросов для оценки при введении препарата вне медицинского учреждения	22
4. Литература	24
5. Приложения.....	27
Приложение 1. Общая характеристика лекарственного препарата (ОХЛП)	28
Приложение 2. Листок - вкладыш (ЛВ)	29
Приложение 3. Информационная карточка для пациентов.....	30
Приложение 4. Формы начала, продолжения и завершения терапии	31
Приложение 5. Контрольный перечень вопросов для оценки при введении препарата вне медицинского учреждения и информация для медицинского работника.....	32

Список таблиц

Таблица 1. Протоколы МРТ	13
Таблица 2. Клинические проявления РС и ПМЛ	15
Таблица 3. Особенности, определяемые при МРТ	16

Список рисунков

Рисунок 1. Алгоритм оценки риска ПМЛ	8
Рисунок 2. Зависимость суммарного риска ПМЛ от времени для пациентов, имеющих антитела к JCV, стратифицированных по предшествующей терапии иммуносупрессорами	9
Рисунок 3. Кривые Каплана – Мейера в отношении совокупного риска ПМЛ для первичного (А) и вторичного (В) анализов РИД	11
Рисунок 4. Рекомендуемый мониторинг пациентов	13

1. Введение

Данное руководство разработано для врачей, инициирующих терапию натализумабом и осуществляющих наблюдение за пациентами, получающими натализумаб в соответствии с условиями регистрационных удостоверений препарата, с целью обеспечения его безопасного и эффективного применения. Приведенную в документе информацию необходимо использовать совместно с общей характеристикой лекарственного препарата (ОХЛП) натализумаба (приложение 1), а также формами начала, продолжения и завершения терапии (приложение 4). В руководстве содержатся дополнительные меры по снижению риска; основные рекомендации приведены в ОХЛП.

В наборе документов для врача также содержится листок-вкладыш (ЛВ) препарата и карточка пациента (приложение 2 и приложение 3).

Врачам, назначающим и контролирующим терапию натализумабом, рекомендуется предоставлять соответствующие разделы данного документа рентгенологам, которые принимают участие в дифференциальной диагностике прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ).

Врачам, назначающим и контролирующим терапию натализумабом, рекомендуется предоставлять приложение 5 данного документа медицинским работникам, которые проводят введение натализумаба вне ЛПУ. Приложение 5 включает Контрольный перечень вопросов для оценки при введении препарата вне медицинского учреждения, который медицинский работник должен заполнить для каждого пациента перед каждым введением препарата. Также прилагается информация о факторах риска, мониторинге и диагностике ПМЛ, что способствует лучшему пониманию и использованию Контрольного перечня мер медицинскими работниками. Поскольку образовательные потребности различных медицинских работников могут отличаться, они могут изучить дополнительные разделы данного документа по своему усмотрению.

Руководство преимущественно посвящено ПМЛ, которая остается в настоящее время наиболее важной нежелательной реакцией у пациентов, получающих препарат натализумаб.

2. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

Специалисты, назначающие и контролирующие терапию натализумабом, радиологи, участвующие в дифференциальной диагностике ПМЛ, и медицинские работники, которые проводят введение натализумаба вне медицинских учреждений, должны учитывать возможность развития оппортунистических инфекций, включая ПМЛ, на фоне терапии натализумабом. Под оппортунистическими инфекциями понимаются инфекции, обусловленные микроорганизмами, обычно не вызывающими инфекций либо вызывающими лишь легкое или саморазрешающееся заболевание; их примеры включают кандидоз пищевода, микобактериальные инфекции и диссеминированные вирусные инфекции. Оппортунистические инфекции возникают у людей с ослабленной иммунной системой. Случаи ПМЛ регистрировались во время терапии натализумабом и на протяжении до 6 месяцев после применения последней дозы препарата. Пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, необходимо проконсультировать по поводу ранних симптомов ПМЛ, а также о том, что им необходимо сохранять бдительность на всем протяжении лечения и до истечения 6 месяцев после его отмены (см. раздел 3.2, приложение 3 и приложение 4).

При подозрении на оппортунистическую инфекцию терапию натализумабом необходимо приостановить до тех пор, пока на основании дальнейшего обследования этот диагноз не будет исключен.

2.1. Этиология и эпидемиология

ПМЛ представляет собой подострое инфекционное заболевание ЦНС, вызванное вирусом Джона Каннингема (JCV). Случаи ПМЛ также отмечались у пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию по поводу аутоиммунной патологии, и после трансплантации солидных органов.

ПМЛ поражает субкортикальное белое вещество. Заболевание обусловлено реактивацией JCV – полиомавируса человека [Wollebo, 2015]. Предполагается, что первоначальное заражение JCV происходит в детстве, после чего вирус сохраняется в организме, главным образом в почках. Заражение архетипным вариантом вируса не вызывает заболевания. Однако считается, что мутации в некодирующем регионе вирусной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК), а затем в регионе, кодирующем белок капсида, приводят к трансформации вируса в патогенную форму, которая способна проникать в головной мозг и инфицировать ЦНС. В сочетании с иммунодефицитом может происходить реактивация этого нейротропного вируса, приводящая к развитию ПМЛ.

Инфицированность JCV составляет приблизительно 55% в популяции пациентов с РС: данные получены в исследовании распространенности на основании определения антител к JCV более чем у 6000 пациентов с РС (STRATIFY JCV). Антитела к JCV определяются у 48,8–69,5% пациентов с РС, проживающих на территории Европейского союза (ЕС) и не зависят от получаемой пациентами терапии [Bozic, 2014]. В популяции пациентов с РС распространенность антител к JCV увеличивалась с возрастом и во всех когортах была ниже у женщин, чем у мужчин. Эти данные согласуются с аналогичными сведениями о здоровых взрослых добровольцах, обследованных с использованием аналогичных методик, приведенных в литературе [Bozic, 2014]. В целом, распространенность носительства антител к JCV, как представляется, не зависит от известных факторов риска, включая предшествующее применение иммуносупрессоров, предшествующую терапию натализумабом или ее длительность.

2.2. Патогенез

Репликация JCV в головном мозге приводит к литической инфекции олигодендроцитов, что, в свою очередь, приводит к обширной деструкции миелина. В белом веществе субкортикально развиваются микроскопические очаги, затем они увеличиваются и могут сливаться с развитием характерной картины, выявляемой при магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Помимо олигодендроцитов JCV способен также поражать нейроны мозжечковых гранулезных клеток, приводя к обусловленной JCV гранулярно-клеточной нейронопатии. Гранулярно-клеточная нейронопатия, ассоциированная с JCV, связана с мутациями С-терминального конца гена JCV VP1, кодирующего основной капсидный белок. Гранулярно-клеточная нейронопатия, ассоциированная с JCV, может отмечаться изолированно или в комбинации с ПМЛ. Также описаны очень редкие случаи развития гранулярно-клеточной нейронопатии, ассоциированной с JCV, у пациентов, получавших натализумаб [Agnihotri, 2014; Schippling, 2013].

2.3. ПМЛ у пациентов, получающих натализумаб

ПМЛ – редкая, но серьезная инфекция, ассоциированная с применением натализумаба. В рамках предрегистрационных исследований препарата было зафиксировано два случая ПМЛ у пациентов с РС. В процессе полной оценки профиля безопасности был зарегистрирован один

дополнительный случай в клиническом исследовании препарата при болезни Крона [Yous-yu, 2006]. За пациентами с подтвержденной ПМЛ в ходе пострегистрационного применения препарата наблюдают на протяжении до 24 месяцев с постановки диагноза.

По состоянию на 7 августа 2020 года 112 из 839 подтвержденных случаев ПМЛ (13,3%) были клинически бессимптомными (что определялось как отсутствие распознаваемых новых симптомов, обусловленных ПМЛ, на момент постановки диагноза ПМЛ). Показатель выживаемости был выше у бессимптомных пациентов (92,0%), чем у пациентов, у которых на момент постановки диагноза отмечались симптомы (73,0%).

Для объяснения взаимосвязи терапии натализумабом и ПМЛ были предложены два механизма действия. Первый заключается в том, что блокада $\alpha 4$ -интегрина снижает миграцию лимфоцитов, и последующее ослабление иммунологического надзора приводит к активации скрытых инфекций в нервной системе. Второй предполагаемый механизм связан с наблюдением, что подавление $\alpha 4$ -интегрина приводит к увеличению числа В-лимфоцитов и незрелых клеток-предшественников, высвобождаемых из костного мозга. Обе группы этих клеток могут содержать скрытый JCV [Chalkias 2014; Frohman 2014; Monaco 1996; Warnke 2011].

2.4. Факторы риска ПМЛ

Все имеющиеся данные для оценки риска ПМЛ получены после внутривенного введения препарата. Учитывая схожесть профилей ФД, для различных способов введения предполагается, что риск ПМЛ и значимые факторы риска также будут совпадать. У пациентов, получавших натализумаб, следующие факторы риска ассоциировались с развитием ПМЛ:

- **Наличие антител к JCV в крови или сыворотке.** Инфекция JCV приводит к образованию антител к JCV, которые можно обнаружить в крови или сыворотке. Пациенты, у которых обнаруживаются антитела к JCV, характеризуются повышенным риском развития ПМЛ по сравнению с пациентами, у которых данные антитела отсутствуют. Однако ПМЛ развивается лишь у незначительной доли пациентов, у которых обнаруживаются антитела к JCV, поскольку данный вирус является лишь одним из нескольких необходимых факторов развития ПМЛ. Тест на антитела к JCV (STRATIFY JCV[®] DXSELECT[®]) имеет наибольшую ценность в стратификации риска ПМЛ, когда положительный результат анализа используется в комбинации с другими описанными ниже идентифицированными факторами риска.
- **Длительность терапии.** Риск ПМЛ возрастает с увеличением длительности терапии натализумабом, особенно после двух лет.
- **Предшествующая иммуносупрессивная терапия.** У пациентов с терапией иммуносупрессорами в анамнезе до назначения натализумаба, также повышен риск развития ПМЛ.

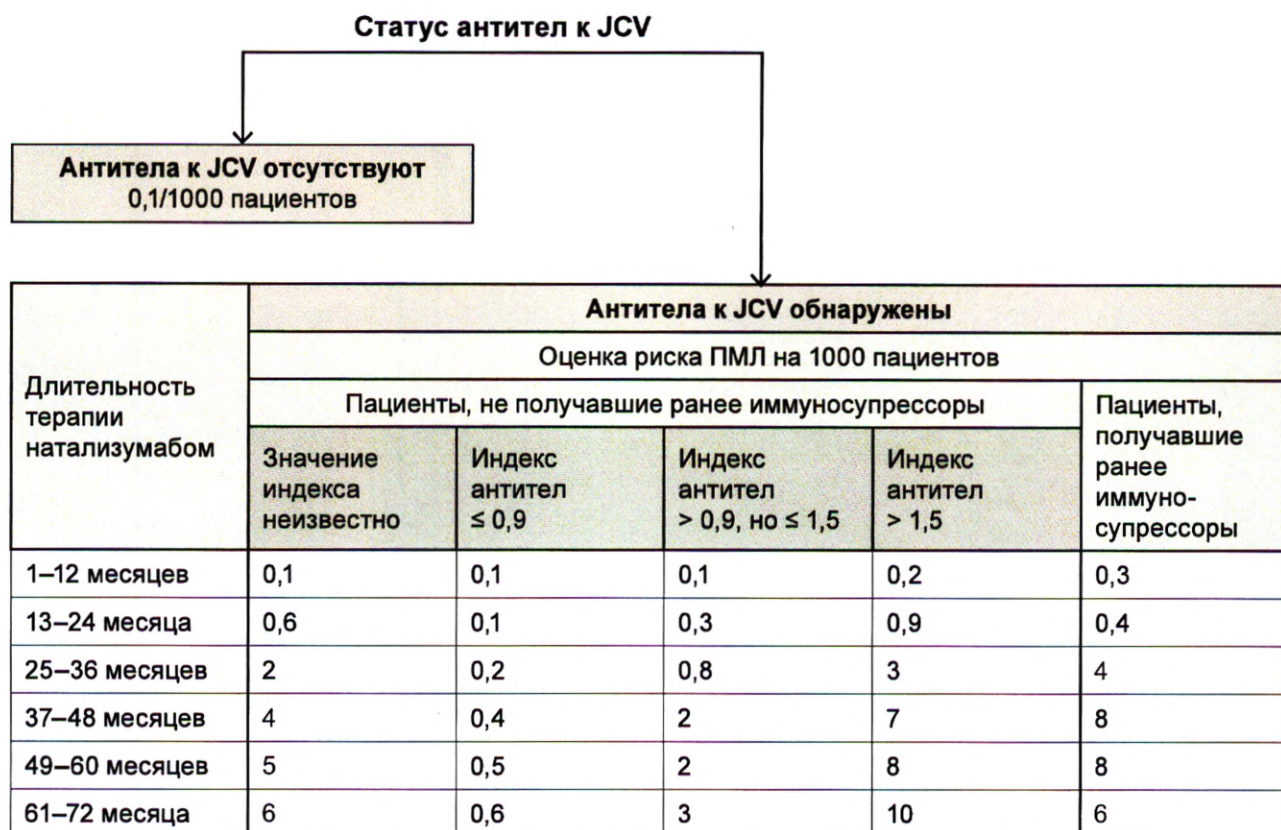
У пациентов со всеми тремя факторами риска (т. е. наличие антител к JCV, получение терапии натализумабом в течение более двух лет, предшествующая иммуносупрессивная терапия) вероятность развития ПМЛ выше. У пациентов, имеющих антитела к JCV и не получавших ранее иммуносупрессивную терапию, повышение риска ПМЛ коррелирует с индексом выработки антител (т. е. у пациентов, имеющих высокие значения индекса, риск развития ПМЛ выше, чем у пациентов, имеющих низкие соответствующие значения). Имеющиеся в настоящее время доказательства свидетельствуют о том, что риск ПМЛ является низким при значениях индекса $\leq 0,9$ и значительно повышается при значениях индекса $> 1,5$ у пациентов, получавших терапию натализумабом в течение более двух лет [Ho, 2017].

Вне зависимости от наличия факторов риска ПМЛ, необходимо сохранять настороженность в отношении ПМЛ у всех пациентов, получающих терапию натализумабом, и в течение 6 месяцев после ее завершения.

DXSELECT[®] является товарным знаком компании «ДиаСорин С.п.А.».

В алгоритме оценки риска ПМЛ (рисунок 1) обобщен риск развития данного состояния в зависимости от наличия или отсутствия антител к JCV, предшествующей терапии иммуносупрессорами и длительности терапии натализумабом (в зависимости от количества лет терапии); также приведена стратификация риска ПМЛ в зависимости от значений индекса, где это применимо:

- Пациенты с отрицательными результатами теста на антитела к JCV: оценка риска ПМЛ основана на результатах применения натализумаба у приблизительно 125 000 пациентов; согласно этим данным, частота ПМЛ у пациентов с отрицательным результатом анализа на антитела к JCV составила 0,1/1000. У пациентов с отрицательным результатом анализа на антитела к JCV может сохраняться риск развития ПМЛ по ряду причин, в частности, ввиду новой инфекции JCV, флюктуирующей продукции антител и ложноотрицательного результата соответствующего исследования.
- Пациенты с положительными результатами теста на антитела к JCV: оценка риска основывается на данных анализа таблицы дожития, полученных в объединенной когорте из 21 696 пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях STRATIFY-2, TOP, TYGRIS и STRATA. Оценка риска по данному методу производится с ежегодными интервалами (например, оценка риска, соответствующая 25–36 месяцам терапии натализумабом, представляет собой оценку риска ПМЛ, рассчитанную для следующего года у пациентов, получавших натализумаб в течение 24 месяцев). Это значение индивидуальной длительности терапии для каждого пациента вычислялось с учетом возможного выбывания (т. е. прекращения терапии). Более высокие значения индекса антител к JCV связаны с повышением риска ПМЛ.
- Пациенты с положительными результатами теста на антитела к JCV, ранее получавшие иммуносупрессоры: у пациентов этой группы повышен риск ПМЛ, поскольку предшествующее применение иммуносупрессоров расценивается как независимый фактор риска развития ПМЛ. Оценка риска ПМЛ в этой популяции пациентов основана на данных клинического исследования использования натализумаба у пациентов, получавших ранее пять видов иммуносупрессивной терапии: митоксантрон, метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид и микофенолата мофетил. Точный механизм действия, в соответствии с которым эти пять видов иммуносупрессивной терапии приводят к повышению риска развития ПМЛ, неизвестен. У пациентов, получавших ранее иммуносупрессоры, имеющиеся данные не продемонстрировали ассоциацию между более высокими значениями индекса и повышением риска ПМЛ. Биологическое объяснение данного эффекта не найдено. Дальнейшая стратификация риска ПМЛ на основании интервалов индекса антител к JCV для пациентов без предшествующего применения иммуносупрессоров была выполнена на основании совокупной оценки общего годового риска с распределением индекса антител.

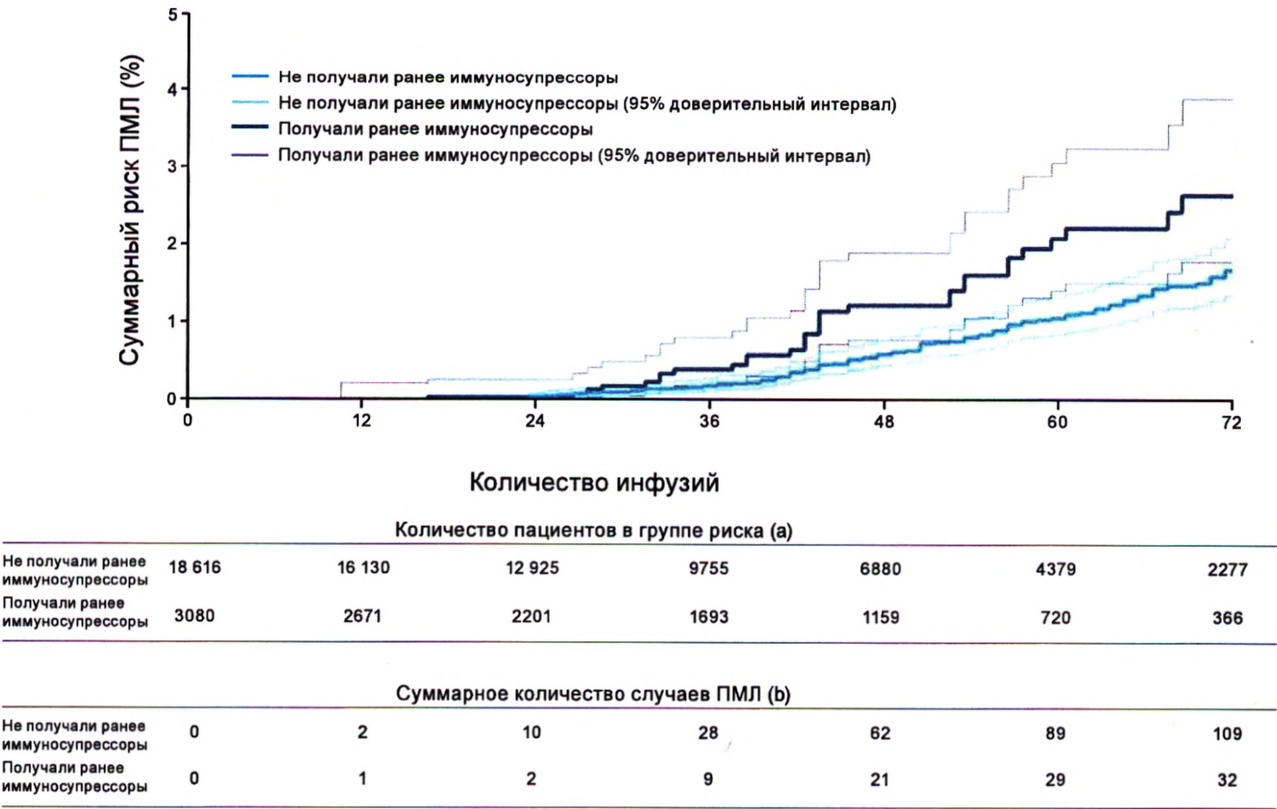
Рисунок 1. Алгоритм оценки риска ПМЛ

JCV – вирус Джона Каннингема; ПМЛ – прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.

Представлены значения на 72 месяца применения натализумаба, так как данных, собранных после 6 лет лечения, недостаточно.

Дополнительно к этому, ряд врачей может находить полезным использование кривой Каплана-Майера (КМ), позволяющей визуально отобразить зависимость суммарного риска ПМЛ от длительности терапии в рамках анализа времени до развития событий (Рисунок 2). На кривой КМ оценка риска ПМЛ для определенной временной точки соответствует суммарному общему риску в период до временной точки (например, для 48-го месяца оценка риска на кривой КМ соответствует общему риску для периода до 48 месяцев, а не риску за период между 24 и 48 месяцами). Как и на Рисунке 1, результаты этих анализов также получены на основе объединенной когорты из 21 696 пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях STRATIFY-2, TOP, TYGRIS и STRATA, с учетом индивидуальной длительности терапии у каждого пациента и досрочного выбывания (например, вследствие досрочного прекращения терапии).

Рисунок 2. Зависимость суммарного риска ПМЛ от времени для пациентов, имеющих антитела к JCV, стратифицированных по предшествующей терапии иммуносупрессорами



JCV – вирус Джона Каннингема; ПМЛ – прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.

Примечание: количество случаев ПМЛ после 72 инфузий: отсутствие в анамнезе иммуносупрессивной терапии (n = 11), наличие в анамнезе иммуносупрессивной терапии (n = 4).

Для пациентов, у которых отсутствовали данные о наличии антител к JCV и (или) наличии в анамнезе иммуносупрессивной терапии использовался метод множественной подстановки данных. (a) Среднее количество пациентов, наблюдавшихся в исследовании, у которых не регистрировалось событий в конце указанного периода времени, рассчитанное с применением метода множественной подстановки данных. (b) Суммарное количество случаев ПМЛ в конце указанного периода времени.

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

2.5. Увеличение интервала дозирования для снижения риска ПМЛ

Следует отметить, что стандартным интервалом дозирования (СИД) натализумаба является введение 300 мг препарата 1 раз в 4 недели.

Результаты анализа пациентов из США с антителами к вирусу JC, получавших натализумаб (программа рецептурного назначения препарата в рамках регистра TOUCH) подтверждают, что риск развития ПМЛ, связанной с лечением, у пациентов с антителами к вирусу JC значительно ниже в группе пациентов, применявших препарат со средним интервалом дозирования около 6 недель, так называемым расширенным интервалом дозирования (РИД), чем в группе, получавшей препарат с утвержденным режимом дозирования, т. е. каждые 4 недели (см. раздел 5.1 ОХЛП «Фармакодинамические свойства». В соответствии с разделом 4.4 ОХЛП «Особые указания и меры предосторожности при применении», при использовании режима с увеличенными интервалами дозирования требуется соблюдать осторожность, поскольку эффективность данного режима дозирования не установлена, а связанное соотношение «польза – риска» неизвестно. В части

1 исследования 101MS329 (NOVA, номер EudraCT: 2018-002145-11) было продемонстрировано, что профиль безопасности режима дозирования натализумаба 300 мг в/в 1 раз в 6 недель соответствовал профилю безопасности режима дозирования натализумаба 300 мг в/в 1 раз в 4 недели. В ходе данного исследования не было выявлено новых данных по безопасности, при этом следует учитывать, что исследование не было предназначено для оценки редких случаев, таких как ПМЛ. Примечательно, что в группе РИД был зарегистрирован один случай бессимптомной ПМЛ. У данного пациента присутствовали дополнительные известные факторы риска (индекс антител к JCV > 1,5 и продолжительность терапии натализумабом > 2 лет) [Foley 2022].

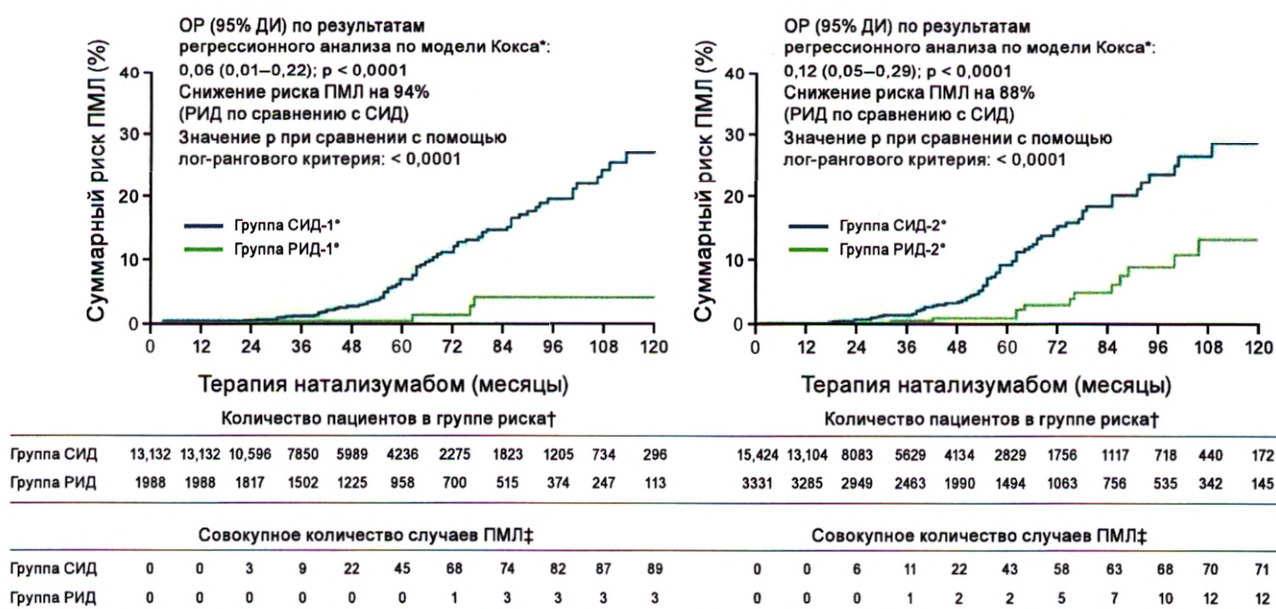
Все доступные на сегодняшний день данные об эффективности и безопасности режима с РИД получены при оценке внутривенного способа применения. На данный момент отсутствуют данные о безопасности и эффективности режима с РИД при подкожном введении, поэтому ни польза, ни риски данного режима дозирования п/к не установлены.

Сводные результаты применения натализумаба с расширенным интервалом дозирования в реальной клинической практике

В 2017 году был проведен ретроспективный анализ по заранее заданным параметрам, в котором оценивались данные пациентов с антителами к вирусу JC, получавших натализумаб в США. Целью данного исследования было сравнение риска развития ПМЛ у пациентов, получавших препарат в СИД, и пациентов, получавших препарат с РИД. Были выполнены 3 отдельных сравнения РИД и стандартного интервала дозирования. Каждый анализ отражал разные сценарии увеличения интервала между дозами в условиях реальной клинической практики. В этих анализах с целью проверки разных гипотез о потенциальном влиянии РИД на риск ПМЛ использовались разные критерии включения (определения) для пациентов, получающих терапию с РИД, на основании числа доз за определенный период времени [Ryerson, 2019]. Следует отметить, что случаи ПМЛ при применении РИД наблюдались только в группах первичного и вторичного анализа.

В первичном анализе РИД учитывался на основании последних 18 месяцев терапии натализумабом. Анализ показал, что большинство пациентов с РИД в течение первых 18 месяцев терапии получали натализумаб в СИД. За последние 18 месяцев терапии натализумабом медиана числа доз, полученных пациентами с РИД, была равно 13, т. е. примерно 1 доза каждые 42 дня (6 недель). Во вторичном анализе учитывались периоды РИД ≥ 6 месяцев, проводившиеся в любое время в течение терапии. При этом большинство пациентов переходили на режим РИД после > 1 года применения препарата в СИД (медиана – 25 инфузий). Кривые КМ в отношении времени до развития ПМЛ и вероятность развития ПМЛ при использовании РИД в сравнении с СИД представлены на Рисунке 3. Анализ показал, что лечение с РИД после периода терапии в СИД ассоциировалось со снижением риска ПМЛ у пациентов с антителами к вирусу JC. Данные об эффективности натализумаба в этих группах отсутствовали, что исключало возможность сделать какие-либо выводы о соотношении «польза – риск» РИД. Хотя согласно этому анализу, риск ПМЛ у пациентов с РИД снижается, эти пациенты также должны наблюдаться на предмет развития ПМЛ согласно тем же рекомендациям, которые используются для пациентов, получающих терапию с СИД.

Рисунок 3. Кривые Каплана – Мейера в отношении совокупного риска ПМЛ для первичного (А) и вторичного (В) анализов РИД



ДИ – доверительный интервал; РИД – расширенный интервал дозирования; ОР – отношение рисков; ПМЛ – прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия; СИД – стандартный интервал дозирования.

* Модель Кокса для сравнения РИД с СИД включает в качестве ковариат возраст, пол, предшествующее использование иммуносупрессоров, группу РИД/СИД и календарный год начала терапии natalizumabом.

† Количество пациентов, которые продолжали участвовать в исследовании и не имели ПМЛ на конец заранее определенного периода.

‡ Кумулятивное количество случаев ПМЛ на конец заранее определенного периода.

Результаты моделирования эффективности

Эффективность была смоделирована для пациентов, переведенных на увеличенные интервалы дозирования после ≥ 1 года применения natalizumaba в виде внутривенного введения согласно утвержденному режиму дозирования и не имевших обострений в течение года перед сменой режима. Данные фармакокинетического/фармакодинамического статистического моделирования и симуляции показали, что риск обострения РС при увеличении интервалов дозирования может быть выше у пациентов при применении препарата с интервалами дозирования ≥ 7 недель. В настоящее время нет завершенных проспективных клинических исследований, чтобы валидировать указанные наблюдения.

2.6. Рекомендуемый мониторинг пациентов

2.6.1. Исследование антител к JCV

Анализ антител к JCV в сыворотке крови позволяет получить дополнительную информацию для стратификации риска развития ПМЛ на фоне терапии natalizumabом. Рекомендуется выполнять анализ сыворотки крови на наличие антител к JCV до начала терапии natalizumabом. У пациентов с отрицательным результатом анализа на антитела к JCV может сохраняться риск развития ПМЛ по ряду причин, в частности, ввиду новой инфекции JCV, флюктуирующей продукции антител и ложноотрицательного результата соответствующего исследования. Таким образом, у пациентов с отрицательным результатом анализа на антитела к JCV рекомендуется повторный анализ

каждые 6 месяцев. Пациентам с низким индексом, ранее не получавшим иммуносупрессоры, для принятия решения о надлежащем графике выполнения МРТ также рекомендуется проводить повторный анализ каждые 6 месяцев по завершении 2 лет терапии.

В клиническом исследовании STRATIFY-1 примерно у 11% пациентов ежегодно появлялись антитела к JCV (т. е. происходила сероконверсия). По данным использования методики анализа второго поколения в условиях реальной клинической практики (Unilabs) за период с медианой длительности 12 месяцев сероконверсия произошла примерно у 12–16% пациентов. В клиническом исследовании STRATIFY-2 сероконверсия ежегодно регистрировалась примерно у 6% пациентов.

Пациенты, у которых в любое время был получен положительный результат анализа на наличие антител к JCV, должны расцениваться как группа повышенного риска ПМЛ, вне зависимости от результатов ранее проведенных или последующих аналогичных анализов.

Анализы должны выполняться только с использованием соответствующего и валидированного набора, например, STRATIFY JCV® DXSELECT® [Lee, 2013]. Результаты анализа на наличие антител к JCV не должны использоваться для постановки диагноза ПМЛ. Использование плазмафереза/плазмообмена (ПФ) или иммуноглобулинов для внутривенного введения (ИГ в/в) может повлиять на значимую интерпретацию результатов анализа антител к JCV в сыворотке. Пациентам не следует проводить анализ на антитела к JCV в течение 2 недель после ПФ (что связано с удалением антител из сыворотки) или 6 месяцев после терапии ИГ в/в (т. к. 6 месяцев = 5 периодов полувыведения иммуноглобулинов).

2.6.2. Рекомендуемый МРТ-мониторинг для раннего выявления ПМЛ

Было показано, что МРТ является ценным инструментом мониторинга пациентов с РС в клинической практике. Данный метод помогает провести дифференциальную диагностику очагов ПМЛ от очагов РС у пациентов с новой неврологической симптоматикой на фоне терапии натализумабом. Частый МРТ-мониторинг у пациентов с высоким риском ПМЛ может способствовать более ранней постановке диагноза ПМЛ и улучшению клинических исходов [Prosperini, 2016; Scarpazza, 2019; Wattjes, 2015]. Рекомендации по МРТ-мониторингу представлены ниже:

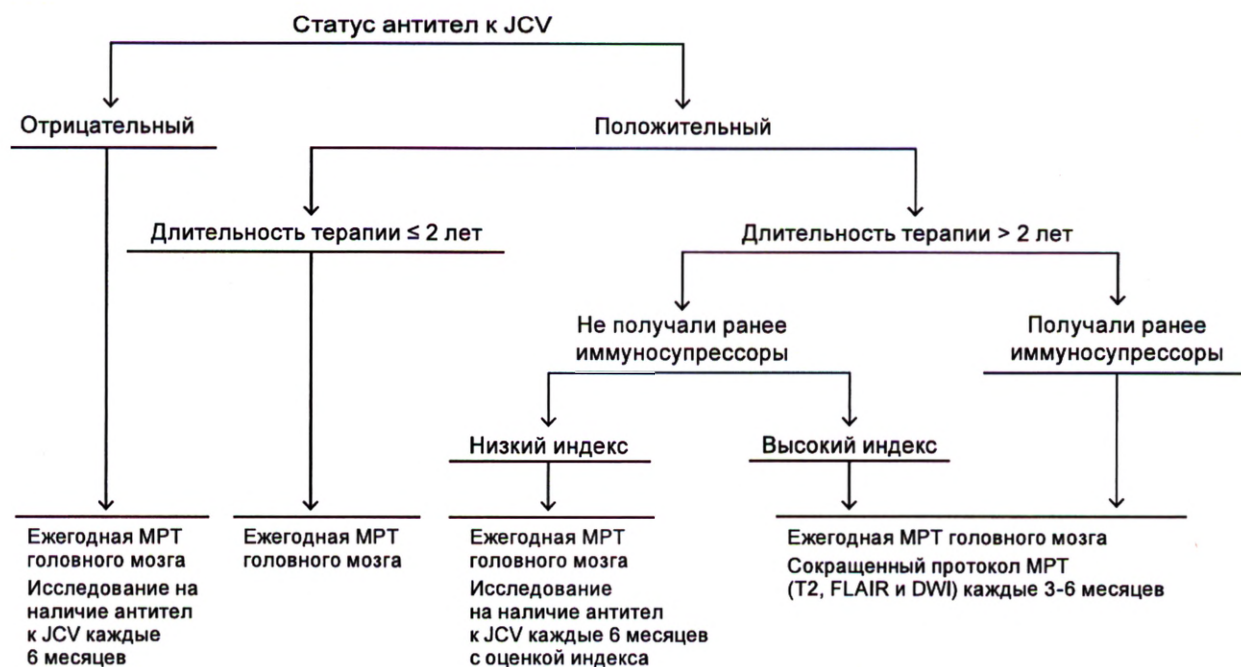
1. Перед началом терапии натализумабом рекомендуется располагать результатами недавно выполненной МРТ по полному протоколу (обычно – в течение трех месяцев) в качестве референтного (Таблица 1). МРТ должна выполняться как минимум ежегодно. Врачу необходимо оценивать результаты ежегодно проводимых МРТ по полному протоколу у всех пациентов, получающих натализумаб, на наличие любых признаков ПМЛ.
2. Проведение более частого МРТ-мониторинга (например, каждые 3–6 месяцев) в соответствии с сокращенным протоколом (Таблица 1) должно рассматриваться у пациентов группы повышенного риска развития ПМЛ. К этой группе относятся:
 - Пациенты со всеми тремя факторами риска развития ПМЛ (то есть антитела к JCV, терапия натализумабом в течение более двух лет и предшествующее получение иммуносупрессивной терапии)
 - или
 - Пациенты, получающие терапию натализумабом в течение более двух лет и имеющие высокий индекс антител к JCV, без применения иммуносупрессоров в анамнезе.
3. МРТ необходимо выполнить при первом появлении любых признаков, указывающих на возможное развитие ПМЛ.

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что риск ПМЛ является низким при значениях индекса антител к JCV $\leq 0,9$ и значительно повышается при значениях индекса $> 1,5$ у пациентов, получавших терапию натализумабом в течение более чем двух лет. Врачу рекомендуется принимать во внимание данные значений индекса для пациентов с индексами от 0,9 до 1,5 при определении схемы мониторинга МРТ.

DXSELECT® является товарным знаком компании «ДиаСорин С.п.А.».

Рекомендуемая схема мониторинга приведена на Рисунке 4.

Рисунок 4. Рекомендуемый мониторинг пациентов



DWI – диффузно-взвешенное изображение; FLAIR – режим восстановления инверсии ослабленного цереброспинальной жидкостью сигнала; JCV – вирус Джона Каннингема; МРТ – магнитно-резонансная томография.

Таблица 1. Протоколы МРТ

Напряженность магнитного поля системы > 1,5 Тл, толщина среза < 5 мм при отсутствии промежутков между срезами, захват всего объема головного мозга. Аксиальные срезы, начиная с области, расположенной ниже мозолистого тела.

Полный протокол МРТ ¹	Сокращенный протокол МРТ ²
Сагиттальные и аксиальные 2D FLAIR или 3D FLAIR изображения Аксиальные FSEPD/T2 изображения Аксиальные DWI изображения с ADC Аксиальные T1W спин-эхо (до и после введения контраста) или 3D T1W (до и после введения контраста) изображения Введение препарата Gd в дозе 0,1 ммоль/кг в течение 30 секунд 5-минутный интервал после введения контраста	Сагиттальные и аксиальные 2D FLAIR или сагиттальные 3D FLAIR изображения с аксиальной и фронтальной реформацией Аксиальные FSEPD/T2 изображения Аксиальные DWI изображения с ADC

1 Проведение исходного и ежегодных рутинных исследований у всех пациентов. 2 Мониторинг безопасности у пациентов группы высокого риска.

2D – двумерная; 3D – трехмерная; ADC – измеряемый коэффициент диффузии; DWI – диффузно-взвешенное изображение; FLAIR – режим восстановления инверсии ослабленного цереброспинальной жидкостью сигнала; FSEPD – быстрое спин-эхо протонной плотности; Gd – гадолиний; МРТ – магнитно-резонансная томография.

* При скрининге ПМЛ использование контрастных веществ на основе гадолиния не рекомендуется. Контрастные вещества на основе гадолиния стоит применять при дальнейшей оценке очагов с подозрением на ПМЛ при стандартном мониторинге или скрининговом МРТ для мониторинга ПМЛ и для выявления и наблюдения за воспалительным синдромом восстановления иммунитета при ПМЛ [Wattjes 2021].

Если изменения на МРТ похожи на ПМЛ, то исследование должно быть расширено до полного протокола и включать T1-взвешенные изображения с контрастированием с целью выявления характерных проявлений, а также возможного обнаружения и ПМЛ, и воспалительного синдрома восстановления иммунитета (ВСВИ). Лечащим врачам при направлении на МРТ также рекомендуется информировать рентгенологов о том, что в перечень дифференциальной диагностики необходимо включать ПМЛ и другие оппортунистические инфекции.

2.7. Диагностика ПМЛ

В опубликованном Американской академии неврологов согласованном заявлении о диагностических критериях ПМЛ указано, что для постановки диагноза требуются клинические, рентгенологические и вирусологические данные или типичные гистопатологические данные с наличием JCV [Berger, 2013]. Эти критерии устраняют необходимость в биопсии головного мозга, но требуют получения соответствующих клинических данных и результатов МРТ, а также обнаружения ДНК JCV в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) для установления достоверного диагноза ПМЛ; однако, основываясь на альтернативной системе классификации, врачам рекомендуется считать диагноз ПМЛ подтвержденным у пациентов с РС, получавших натализумаб, даже при отсутствии клинических симптомов [Dong-Si, 2014] (см. раздел 2.7.4).

Необходимо информировать Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) о любых случаях ПМЛ.

2.7.1. Особые указания

Все пациенты, получающие натализумаб, должны проходить регулярное клиническое обследование с целью обеспечения возможности раннего выявления изменений неврологического статуса. При развитии любых новых неврологических симптомов у пациентов, получающих натализумаб, во всех случаях в качестве диагноза следует рассматривать ПМЛ.

Пациенты, их близкие и ухаживающие за ними лица должны быть проинформированы о симптомах, которые могут соответствовать начальной стадии ПМЛ (см. раздел 3.2, приложение 3 и приложение 4) и сохранять соответствующую настороженность на протяжении терапии натализумабом и приблизительно 6 месяцев после ее завершения (случаи ПМЛ регистрировались до истечения 6 месяцев после завершения терапии натализумабом, в том числе у пациентов без изменений, характерных для ПМЛ на момент прекращения терапии).

Во всех случаях, в которых показано дополнительное обследование ввиду изменения неврологического статуса или данных МРТ головного мозга, терапия натализумабом должна быть временно прекращена и не возобновляться до уверенного исключения патологии, не относящейся к РС. Учитывая параметры ФД данного препарата, приостановка терапии натализумабом на короткий период времени (на несколько дней или недель), как ожидается, не повлияет на эффективность терапии (см. раздел 2.5). Возобновление терапии натализумабом допускается только после уверенного исключения диагноза ПМЛ (при необходимости, по результатам повторных клинических исследований, МРТ и лабораторных анализов, если подозрение на наличие ПМЛ сохраняется).

Решение о приостановке терапии препаратом натализумаб на любом этапе может быть основано на первичных клинических проявлениях, результатах МРТ, динамике жалоб или симптомов, а также на ответе на кортикостероидную терапию.

При подтверждении диагноза ПМЛ следует окончательно прекратить терапию натализумабом.

2.7.2 Клиническая оценка

В случае развития новых неврологических симптомов или усугубления имеющихся необходимо тщательно оценить состояние пациента с целью установления вызвавших их патологических процессов. У пациентов со стабилизацией активности РС на терапии натализумабом следует подозревать развитие ПМЛ (или другой оппортунистической инфекции). Важно отметить, что для постановки диагноза ПМЛ не требуется наличие впервые возникших неврологических симптомов в ситуации, когда имеются другие данные, подтверждающие эту патологию, так как были описаны случаи бессимптомной ПМЛ. У бессимптомных пациентов как высокого, так и низкого риска любой новый подозрительный очаг, выявленный на МРТ, необходимо тщательно оценить, в особенности, при выполнении сокращенного протокола исследования (см. раздел 2.7.3). В Таблице 2 приведены клинические признаки, помогающие дифференцировать очаги РС и ПМЛ. Следует отметить, что данная таблица не является исчерпывающей, и имеются общие симптомы, характерные для обоих патологических состояний. Врачи должны знать, что клиническую картину ПМЛ или других оппортунистических инфекций трудно отличить от РС, особенно на ранних этапах. Важно обращать внимание на имевшиеся в анамнезе и текущие симптомы (и их характеристики), поскольку данная информация поможет в оказании медицинской помощи таким пациентам.

Таблица 2. Клинические проявления РС и ПМЛ

	Характерные признаки	
	РС	ПМЛ
Начало	Острое	Подострое
Развитие	Несколько часов или дней Нормальная стабилизация Разрешение спонтанное даже без лечения	Несколько недель Прогрессирование
Клинические проявления	Диплопия Парестезия Парапарез Неврит зрительного нерва Миелопатия	Афазия Изменения поведения или когнитивных функций и нейропсихологические изменения Ретрохиазмальный зрительный дефицит Выраженная слабость Гемипарез Сенсорный дефицит Вертиго Судороги Атаксия (при гранулярно-клеточной нейронопатии)

МРТ – магнитно-резонансная томография; РС – рассеянный склероз; ПМЛ – прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.

Примечание: ПМЛ может проявляться в виде других клинических симптомов, не приведенных в этой таблице. ПМЛ можно обнаружить с помощью МРТ до появления клинических симптомов. Некоторые клинические проявления РС и ПМЛ могут совпадать.

Источник: [Karpos 2011].

Если имеющиеся клинические проявления не позволяют исключить ПМЛ, показаны дополнительные исследования, в том числе МРТ (Таблица 3), люмбальная пункция и исследование ЦСЖ, которые должны быть выполнены в кратчайшие сроки. Следует приостановить терапию натализумабом до тех пор, пока не будет исключена ПМЛ (или другая оппортунистическая инфекция).

Симптомы гранулярно-клеточной нейронопатии, связанной с JCV, сходны с симптомами ПМЛ (в частности, это мозжечковый синдром). При гранулярно-клеточной нейронопатии, связанной с JCV, серия МРТ головного мозга в течение нескольких месяцев выявляет тяжелую

прогрессирующую атрофию мозжечка, а в ЦСЖ обнаруживается вирусная ДНК JCV. Следует приостановить терапию натализумабом при появлении симптомов, наводящих на подозрение гранулярно-клеточной нейронопатии, связанной с JCV, и (или) ПМЛ. При подтверждении диагноза гранулярно-клеточной нейронопатии, связанной с JCV, и (или) ПМЛ, терапию натализумабом необходимо прекратить окончательно.

2.7.3. Дифференциальная диагностика ПМЛ и обострения РС по данным МРТ

С целью получения наилучшего качества изображений при наблюдении пациентов, получающих натализумаб, предлагается использование полного протокола МРТ для упрощения принятия клинических решений (Таблица 1) [Wattjes 2021].

При скрининге ПМЛ использование контрастных веществ на основе гадолиния не рекомендуется. Контрастные вещества на основе гадолиния стоит применять при дальнейшей оценке очагов с подозрением на ПМЛ при стандартном мониторинге или скрининговом МРТ для мониторинга ПМЛ и для выявления и наблюдения за воспалительным синдромом восстановления иммунитета при ПМЛ [Wattjes 2021].

Режим инверсия-восстановление с подавлением сигнала от свободной воды (FLAIR) является наиболее чувствительной импульсной последовательностью для выявления ПМЛ [Wattjes, 2015]. Диффузионно-взвешенные изображения могут быть также полезны в дифференциальной диагностике новых очагов и хронических очагов РС и изменений картины МРТ, по сравнению с предыдущим снимком [Wattjes, 2015]. Параметры последовательностей МРТ для каждого прибора должны быть выбраны с целью наилучшего отражения анатомических особенностей ЦНС и визуализации очагов, ассоциированных с РС. Постоянное использование стандартного протокола МРТ полезно для выявления ранних изменений (Таблица 3).

Таблица 3. Особенности, определяемые при МРТ

В таблице приведены особенности, которые необходимо учитывать при дифференциальной диагностике РС и ПМЛ

Характеристика	РС	ПМЛ
Локализация очага	Очаги, расположенные в перивентрикулярной области или глубоких отделах белого вещества. Очаги определяются во всех зонах головного мозга, зрительном нерве и спинном мозге.	Поражение асимметричное, очаговое или многоочаговое. Поражается субкортикальная область либо отмечается диффузное поражение белого вещества, серого вещества коры и глубоких отделов серого вещества, ствола мозга, средних мозжечковых ножек. При ПМЛ не поражаются спинной мозг и зрительные нервы.
Форма и контур очага	Форма – овоидная или в виде языков пламени; контур – ровный, часто отмечается периферический отек.	Форма – неправильная, пальцевидные выступы, обращенные к коре. Контур, обращенный к белому веществу – нечеткий; контур, обращенный к серому веществу – четкий.
Динамика	Первичное увеличение отмечается в течение нескольких дней или недель, уменьшение размеров – в течение нескольких месяцев.	Прогрессирующее увеличение размеров.

Масс-эффект	Крупные острые очаги могут давать масс-эффект	Масс-эффект отсутствует
T2-взвешенные изображения	Гомогенное повышение интенсивности с окружающим отеком.	Диффузное повышение интенсивности, часто – с точечными микроисточниками включениями. Периферические узловые образования, расположенные поблизости основного очага («галактика Млечный Путь»).
T1-взвешенные изображения	Острые очаги: гипо- или изоинтенсивные. Повышение интенсивности сигнала во времени.	Изо- или гипоинтенсивные в начале, затем отмечается снижение интенсивности сигнала со временем.
FLAIR-изображения	Гиперинтенсивные с четким контуром.	Гиперинтенсивные. Наиболее чувствительная последовательность для выявления изменений, ассоциированных с ПМЛ.
Накопление контраста в острых очагах	Гомогенное узловое, кольцевидное или в форме открытого кольца накопление контраста, соответствующее форме и размерам очага. Разрешение – в течение 1–2 месяцев.	В 43% очагов отмечается накопление контраста на момент обращения, имеющее островковый или узловый вид. Зона контрастирования не соответствует размерам или форме очага. При воспалительном синдроме восстановления иммунитета (ВСВИ) отмечается усиление накопления контраста
DWI	Острые очаги – гиперинтенсивные. Хронические очаги – изоинтенсивные.	Острые очаги – гиперинтенсивные. Это позволяет дифференцировать новые очаги, ассоциированные с ПМЛ, от зон хронического поражения белого вещества. Зоны ограничения диффузии на ADC-карте не определяются.
Атрофия	Диффузная атрофия с прогрессированием РС.	После ПМЛ с воспалительным синдромом восстановления иммунитета отмечается энцефаломалиция и диффузная атрофия пораженных областей головного мозга.

ADC – измеряемый коэффициент диффузии; DWI – диффузно-взвешенное изображение; FLAIR – режим восстановления инверсии ослабленного цереброспинальной жидкостью сигнала; ВСВИ – воспалительный синдром восстановления иммунитета; MPT – магнитно-резонансная томография; РС – рассеянный склероз; ПМЛ – прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.

Источники: [Karpas 2011; Wattjes and Barkhof 2014; Yousry 2012]

2.7.4. Лабораторная диагностика

Обнаружение ДНК JCV с помощью ПЦР ЦСЖ у пациентов с результатами МРТ, соответствующими картине ПМЛ, является подтверждением диагноза. В то же время отрицательный результат данного анализа не исключает наличие ПМЛ, потому что небольшие объемы поражений ассоциируются с меньшим количеством вирусных копий [Wijburg, 2018]. Если ДНК JCV не обнаружена в ЦСЖ, а подозрение на ПМЛ на основании клинических признаков и данных МРТ сохраняется, несмотря на отрицательные результаты ПЦР (ДНК не обнаружена), рекомендуется повторная люмбальная пункция. Если ДНК JCV не обнаружена в ЦСЖ при повторном тестировании, особенно если результат основан на анализе с пределом обнаружения, превышающим 11 копий/мл, следует также рассмотреть биопсию мозга для выявления JCV. С целью достижения максимальной

чувствительности и специфичности в выявлении ДНК возбудителя анализа должны основываться на методике количественной ПЦР в реальном времени; рекомендуемый предел обнаружения (LoD) должен составлять не менее 11 копий/мл. Данное значение является существенным с диагностической точки зрения, поскольку диагноз ПМЛ подтверждался у пациентов, имевших низкое количество копий ДНК в ЦСЖ.

С целью упрощения постановки диагноза ПМЛ анализ ЦСЖ должен выполняться в кратчайшие сроки. Держатель регистрационного удостоверения (ДРУ) не может сертифицировать конкретную лабораторию. Тем не менее, ДРУ известно о центральной лаборатории (Unimed Laboratories (Москва, Россия)), которая предлагает ПЦР анализ в реальном времени, подходящий для обнаружения ДНК JCV в ЦСЖ.

Анализ в режиме реального времени Unimed Laboratories был разработан и аттестован в отделе трансляционных научных исследований в рамках ДРУ и передан Unimed Laboratories для валидации и клинического использования. Подробная информация о процедуре сбора, обработки и транспортировки образцов в центральную лабораторию приложена к настоящему руководству.

2.8. Лечение ПМЛ

Восстановление иммунитета

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что для обеспечения оптимального клинического исхода необходимо раннее выявление ПМЛ [Clifford 2015; Karpos 2019].

Сообщалось о применении ПФ и (или) иммуносорбции для быстрого удаления натализумаба из организма с целью ускоренного восстановления иммунологического надзора в ЦНС. Тем не менее, на основании ретроспективного анализа пациентов, получавших натализумаб, был сделан вывод об отсутствии различий в двухлетней выживаемости после постановки диагноза ПМЛ между пациентами, которые получили ПФ, и теми, кто его не получал [Karpos 2019]. При рассмотрении вопроса об использовании ПФ для лечения ПМЛ врачи должны опираться на собственное клиническое мышление. Если используется ПФ, тщательно мониторировать пациентов на предмет развития ВСВИ (см. раздел 2.8.1), который встречается практически у всех пациентов, проходивших данную процедуру, и это происходит быстрее, чем у пациентов, не получавших ПФ [Carruthers and Berger 2014; Clifford 2010].

Противовирусные препараты и другая адъювантная терапия

На сегодняшний день ни одно клиническое исследование не продемонстрировало положительного эффекта противовирусных препаратов при лечении ПМЛ. Данные об исходах ПМЛ при применении противовирусных препаратов (включая мефлохин, миртазапин и филграстим) в условиях реальной клинической практики противоречивы и недостаточны для того, чтобы рекомендовать какой-либо конкретный подход к лечению [Karpos 2019; Williamson and Berger 2017].

2.8.1. Лечение воспалительного синдрома восстановления иммунитета

Воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ) возникает практически у всех пациентов с натализумаб-ассоциированной ПМЛ после отмены или активного выведения лекарственного препарата. Считается, что этот синдром является результатом восстановления иммунной функции у пациентов с ПМЛ, что может привести к развитию серьезных неврологических осложнений, в том числе с летальным исходом. Необходимы мониторинг и надлежащее лечение воспалительных изменений в период ВСВИ.

Подозрение на ВСВИ обычно возникает в ситуациях, когда у пациентов с ПМЛ отмечается ухудшение клинической картины, которое обычно, но не всегда, сопровождается накоплением гадолиния в очагах ПМЛ, как ассоциированных с развитием масс-эффекта, так и без него, по данным МРТ головного мозга. Ухудшение состояния является результатом местной

воспалительной реакции, в том числе отека, и проявляется нарастанием неврологических симптомов, в том числе гемипареза, атаксии, патологических изменений речи, нарушения зрения, когнитивных и поведенческих нарушений, а также судорожных припадков (в зависимости от локализации ВСВИ). Возможны также тяжелые последствия, в том числе кома и летальный исход. Хотя на фоне ВСВИ можно ожидать снижения вирусной нагрузки JCV в ЦСЖ, она может также возрастать вследствие разрушения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и выхода JCV из лизировавшихся в процессе ВСВИ клеток.

Для профилактики потенциальных повреждений, вызванных ВСВИ, может быть необходимо лечение [Elston and Thaker, 2009]; такие явления могут представлять угрозу жизни и потребовать госпитализации в отделение интенсивной терапии. Таким образом, после ПФ или иммуносорбции необходимо оценивать динамику клинических и радиологических симптомов с целью раннего выявления ВСВИ. Оптимальные подходы к диагностике и лечению ВСВИ являются спорным вопросом, консенсус по которому пока не достигнут. Однако недавно было высказано предположение о том, что при лечении ВСВИ может быть полезным использование кортикостероидов, в частности, при тяжелых или угрожающих жизни формах данного заболевания [Clifford 2015]. В литературе описаны следующие режимы терапии ВСВИ глюкокортикостероидами (ГКС):

- метилпреднизолон внутривенно (в дозе 1 г/сут в течение 3 или 5 дней) с последующим переходом на пероральный прием препарата и постепенным снижением дозы в течение 2 месяцев [Williamson and Berger 2017].

Если происходит дальнейшее ухудшение состояния на фоне постепенного снижения дозы кортикостероидов и это расценивается как результат сохранения или развитие новой воспалительной реакции, может потребоваться дополнительный курс терапии кортикостероидами в более высокой дозе.

Профилактическое лечение ГКС в настоящее время не рекомендуется [Antoniol 2012; Scarpazza 2017].

2.9. Прогноз ПМЛ

Более высокая выживаемость при ПМЛ после терапии натализумабом наблюдалась у пациентов более молодого возраста при постановке диагноза ПМЛ, меньших функциональных нарушениях до постановки диагноза, более низкой вирусной нагрузке JCV при постановке диагноза и более локализованным поражением мозга на МРТ [Dong-Si 2015]. У пациентов с бессимптомным течением ПМЛ отмечалась более высокая выживаемость и меньшая выраженность функциональных нарушений, чем у пациентов с клинически проявляющейся ПМЛ [Dong-Si 2014; Prosperini 2016]. Информация о результатах лечения ПМЛ при применении ПФ представлена в разделе 2.8.

Бессимптомная ПМЛ (сравнение с ПМЛ с клиническими проявлениями)

Описаны также случаи бессимптомной ПМЛ, в которых первичное подозрение возникло на основании данных МРТ и впоследствии было подтверждено обнаружением ДНК JCV в ЦСЖ.

Период с возникновения подозрения на ПМЛ до постановки соответствующего диагноза у пациентов с бессимптомной ПМЛ был короче по сравнению с пациентами, у которых наблюдались симптомы (медиана – 11 дней в сравнении с 30 днями соответственно). Дополнительно к этому на момент констатации подозрения у пациентов с бессимптомной ПМЛ поражение по данным МРТ головного мозга было более локализованным по сравнению с пациентами, имевшими симптомы заболевания. По состоянию на 07 августа 2021 года, поражение только одной доли по данным МРТ на момент постановки диагноза чаще встречалось у пациентов с бессимптомной ПМЛ, чем у пациентов с клиническими симптомами ПМЛ (54,2% по сравнению с 34,0% соответственно).

Напротив, диссеминированное поражение по данным МРТ отмечалось у 22,9% пациентов без симптомов ПМЛ по сравнению с 39,9% пациентов с симптомами ПМЛ.

На 07 августа 2021 года, у пациентов с бессимптомной ПМЛ отмечалась более высокая выживаемость, чем у пациентов с ПМЛ с клиническими проявлениями (92,4% по сравнению с 73,2% соответственно).

2.10. ПМЛ, диагностированная после отмены натализумаба

Случаи развития ПМЛ регистрировались также и после отмены натализумаба. Пациенты и врачи должны обращать внимание на любые новые жалобы или симптомы, способные указывать на развитие ПМЛ, в течение приблизительно 6 месяцев после прекращения терапии натализумабом, при этом необходимо учитывать переход на другие препараты, изменяющие течение РС, при применении которых имеется риск развития ПМЛ.

По состоянию на 07 августа 2021 года было зарегистрировано в общей сложности 112 подтвержденных случаев ПМЛ с началом (т. е. с датой возникновения первых симптомов ПМЛ по результатам клинических или рентгенологических исследований) по истечении 4 недель (30 дней) с последней инфузии натализумаба. Большинство (91/112; 81%) из этих 112 случаев с известным временем от последней инфузии до развития ПМЛ возникли до истечения 3 месяцев (90 дней) с последней инфузии натализумабом включительно; у 20 пациентов (18%) – в течение 4–6 месяцев (91–180 дней) с последней инфузии.

У одного пациента развитие ПМЛ произошло примерно через 8 месяцев с последней инфузии. У этого пациента терапия натализумабом была прекращена из-за значения индекса антител к JCV > 1,5, продолжительности терапии натализумабом > 2 лет и перехода на другой препарат, изменяющий течение РС, с риском развития ПМЛ (примерно за 4 месяца до развития ПМЛ).

3. Обучающие руководства

Вследствие повышения риска развития ПМЛ при увеличении длительности терапии врач-специалист и пациент должны тщательно проанализировать пользу и риски дальнейшей терапии натализумабом. Пациентов следует повторно проинформировать о рисках развития ПМЛ на фоне терапии натализумабом через 24 месяца, рассказать им и их близким, а также ухаживающим за ним лицам о ранних проявлениях ПМЛ. Пациенты, завершившие терапию натализумабом, должны быть также проинформированы о том, что случаи ПМЛ регистрировались на протяжении до 6 месяцев после введения последней инфузии натализумаба, мониторинг в соответствии с тем же протоколом следует продолжать в течение примерно 6 месяцев после отмены натализумаба.

Пациентов также следует проинформировать о повышенном риске оппортунистических инфекций.

Шаблоны форм начала, продолжения и завершения терапии представлены в приложении 4.

Контрольный перечень вопросов для оценки при введении препарата вне медицинского учреждения для применения медицинским работником, проводящим введение натализумаба п/к вне клинических учреждений (например, дома) представлены в приложении 5, вместе с информацией для медицинского работника, который вводит натализумаб вне ЛПУ.

3.1. Информирование пациентов о пользе и рисках

Листок-вкладыш содержится во всех упаковках натализумаба; в ней объяснены польза и риски использования данного препарата с помощью формулировок, адаптированных для понимания пациентами (подтверждено с помощью оценки доступности предоставленной информации среди пациентов с РС). Пример ЛВ включен в состав этого набора документов (приложение 2), чтобы врач мог ознакомиться с ним перед консультацией пациентов по поводу терапии натализумабом.

Рекомендовано консультировать пациентов о возможных рисках временного прекращения терапии, в особенности на ее ранних этапах.

Рекомендовано консультировать беременных о том, что использование натализумаба во время беременности осуществляется с учетом клинического состояния пациентки. Данное обсуждение пользы и рисков препарата также должно включать информирование о возможности возобновления активности заболевания после отмены натализумаба и необходимости наблюдения новорожденного на предмет потенциальных гематологических нарушений при использовании натализумаба матерью в период беременности.

Кроме того, в приложении 4 представлены локально утвержденные формы на начало терапии, продолжение терапии через 24 месяца лечения и прекращение терапии, в которых подробно описаны риск ПМЛ при терапии натализумабом и важность мониторинга данного состояния. Эти формы должны быть предоставлены пациентам, обсуждены с ними и подписаны до начала лечения, после обсуждения дальнейшей терапии по завершении 24 месяцев лечения и после прекращения лечения соответственно, чтобы гарантировать полную информированность пациента о риске ПМЛ. Врач должен хранить один экземпляр этих бланков, еще один экземпляр должен быть выдан пациенту.

3.2. Информационная карточка для пациентов

Информационная карточка для пациентов должна выдаваться всем лицам, получающим терапию натализумабом. Пациенты должны заполнить ее и всегда носить с собой.

Близкие пациента и лица, осуществляющие уход за пациентами, должны также получить информацию, приведенную в памятке пациента. В карточке приведена рекомендация сохранять ее в течение 6 месяцев после введения последней дозы натализумаба, поскольку проявления оппортунистических инфекций, включая ПМЛ (т. е. изменения настроения, поведения, памяти, двигательная слабость, нарушения речи или сложности с общением), могут развиваться в течение данного периода после отмены препарата, а близкие пациента и лица, осуществляющие уход за пациентом, в течение этого периода должны сообщать обо всех подозрительных изменениях в неврологическом статусе.

Карточка содержит поле для предоставления контактной информации, чтобы пациенты могли сообщать о подозрительных симптомах. Лечащий врач должен заполнить этот раздел перед тем, как выдать карточку пациенту.

Карточки для пациентов (см. приложение 3) включены в набор документов для врача. Электронная версия карточки может быть заказана в офисе компании; контактная информация указана в наборе документов.

3.3. Формы начала, продолжения и завершения терапии натализумабом

Формы начала, продолжения и завершения терапии натализумабом (см. приложение 4) включены в набор документов для врача. Электронные версии форм могут быть заказаны в офисе компании; контактная информация указана в наборе документов.

3.4. Контрольный перечень вопросов для оценки при введении натализумаба вне медицинского учреждения

Контрольный перечень вопросов для оценки при введении натализумаба (см. приложение 5) добавлены для применения медицинским работником, осуществляющим введение натализумаба п/к вне клинических учреждений (например, дома). Данное образовательное пособие было разработано в помощь медицинским работникам для выявления пациентов с признаками и симптомами ПМЛ перед каждым введением натализумаба и направления к врачу-специалисту при подозрении на ПМЛ. Также в приложении 5 содержится информация для медицинского работника о факторах риска, мониторинге и диагностике ПМЛ, что способствует лучшему пониманию и использованию контрольного перечня медицинскими работниками.

Введение натализумаба п/к вне ЛПУ не отменяет необходимость регулярных визитов пациента к лечащему врачу-специалисту и клинического наблюдения с его стороны. Врач-специалист несет ответственность за оценку пациента на возможность подкожного введения натализумаба вне клинических учреждений на регулярной основе, а также за обеспечение надлежащего мониторинга на предмет ПМЛ (включая оценку факторов риска и проведение магнитно-резонансной томографии [МРТ]) как вне клинических учреждений, так и в клинических условиях, в соответствии с рекомендациями Общей характеристики лекарственного препарата (ОХЛП) натализумаб для подкожного введения.

Электронная версия контрольного перечня вопросов может быть заказана в офисе компании; контактная информация указана в наборе документов.

4. Литература

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.

Antoniot 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.

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.

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.
- 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, 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.
- 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.
- Warne 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, Ciccirelli 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 BJ, et al. Association of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Lesion Volume With JC Virus Polymerase Chain Reaction Results in Cerebrospinal Fluid of Natalizumab-Treated Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2018;75(7):827-833.
- Williamson EML, Berger JR. Diagnosis and Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Multiple Sclerosis Therapies. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):961-973.
- Wolfe HS, White MK, Gordon J, et al. Persistence and pathogenesis of the neurotropic polyomavirus JC. *Ann Neurol*. 2015;77(4):560-70. Epub 2015/03/06.
- Yousry TA, Major EO, Ryschewitsch 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.

Информация для врача. Версия № 23, май 2025 г.
CP-229934, июль 2026
Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников
Дата утверждения РЗН: июль 2026

ООО «Джонсон & Джонсон»
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, к. 2
Тел.: +7 (495) 755-83-57

Johnson&Johnson

Johnson & Johnson



Информация для
медицинского работника,
выполняющего введение
натализумаба п/к вне
медицинского учреждения.

Данное приложение предназначено для медицинских работников, выполняющих введение натализумаба п/к вне ЛПУ. Документ содержит важные общие сведения о прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) для лучшего понимания и применения Контрольного перечня вопросов для оценки при введении препарата, который необходимо заполнять для всех пациентов перед каждым введением натализумаба п/к вне ЛПУ. Он вместе с Контрольным перечнем содержится в приложении 5 документа «Информация для врачей и руководство по ведению пациентов с рассеянным склерозом, получающих натализумаб».

Факторы риска ПМЛ

Все имеющиеся данные для оценки риска ПМЛ получены после внутривенного введения препарата. Учитывая схожесть профилей фармакодинамики (ФД) для различных способов введения предполагается, что риск ПМЛ и значимые факторы риска также будут совпадать. У пациентов, получавших натализумаб, следующие факторы риска ассоциировались с развитием ПМЛ:

- Наличие антител к JC вирусу (JCV) в крови или сыворотке. Инфекция JCV приводит к образованию антител к JCV, которые можно обнаружить в крови или сыворотке. Пациенты, у которых обнаруживаются антитела к JCV, характеризуются повышенным риском развития ПМЛ по сравнению с пациентами, у которых данные антитела отсутствуют. Однако ПМЛ развивается лишь у незначительной доли пациентов, у которых обнаруживаются антитела к JCV, поскольку данный вирус является лишь одним из нескольких необходимых факторов развития ПМЛ. Тест на антитела к JCV (STRATIFY JCV® DXSELECT®) имеет наибольшую ценность в стратификации риска ПМЛ, когда положительный результат анализа используется в комбинации с другими описанными ниже идентифицированными факторами риска.
- Длительность терапии. Риск ПМЛ возрастает с увеличением длительности терапии натализумабом, особенно после двух лет.
- Предшествующая иммуносупрессивная терапия. У пациентов с терапией иммуносупрессорами в анамнезе до назначения натализумаба, также повышен риск развития ПМЛ.

У пациентов со всеми тремя факторами риска ПМЛ (т. е. наличие антител к JCV, получение терапии натализумабом в течение более двух лет, предшествующая иммуносупрессивная терапия) выше риск ПМЛ. У пациентов, имеющих антитела к JCV и не получавших ранее иммуносупрессивную терапию, повышение риска ПМЛ коррелирует с индексом выработки антител (т. е. у пациентов, имеющих высокие значения индекса, риск развития ПМЛ выше, чем у пациентов, имеющих низкие соответствующие значения). Имеющиеся в настоящее время доказательства свидетельствуют о том, что риск ПМЛ является низким при значениях индекса $\leq 0,9$ и значительно повышается при значениях индекса $> 1,5$ у пациентов, получавших терапию натализумабом в течение более чем двух лет [Ho, 2017].

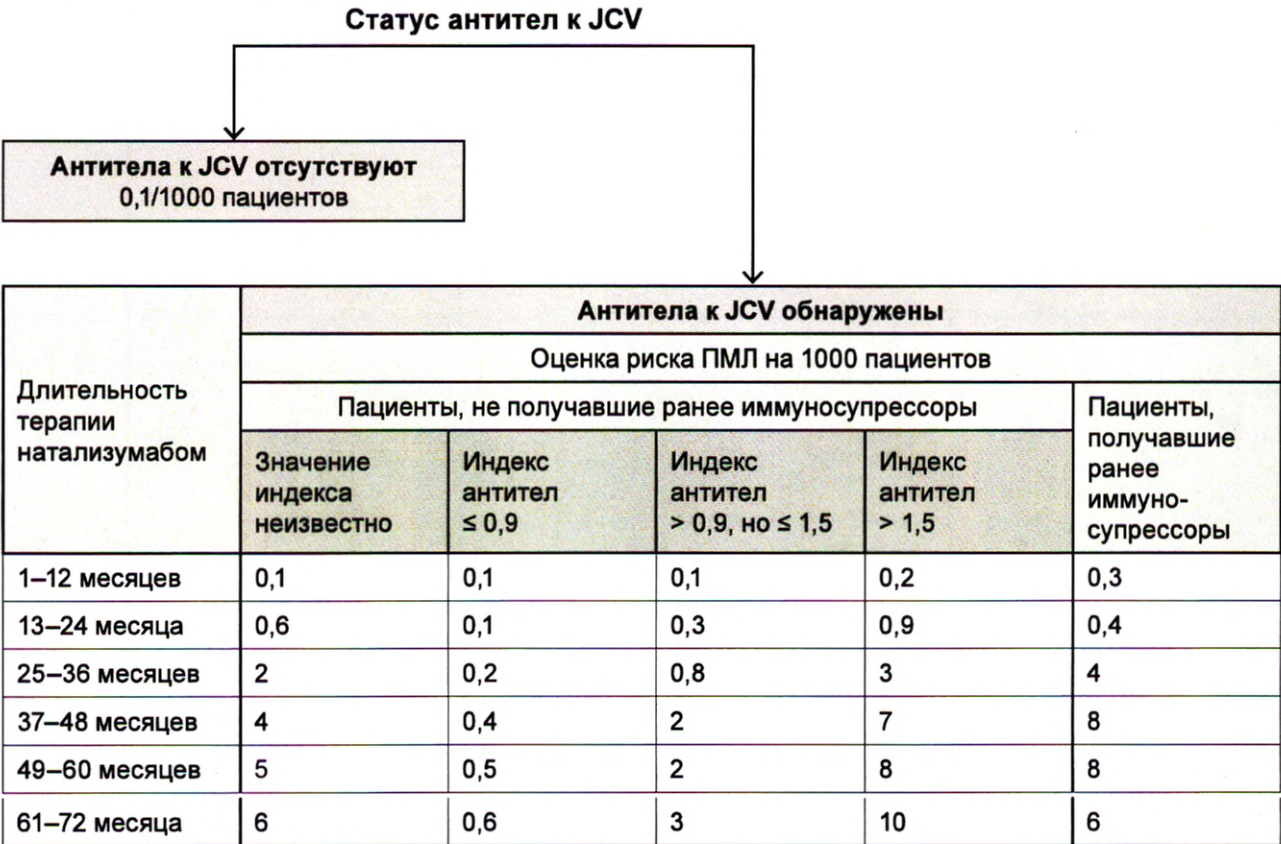
Вне зависимости от наличия факторов риска ПМЛ необходимо сохранять настороженность в отношении ПМЛ у всех пациентов, получающих терапию натализумабом, и в течение 6 месяцев после ее завершения.

В алгоритме оценки риска ПМЛ (Рисунок 1) обобщен риск развития данного состояния в зависимости от наличия или отсутствия антител к JCV, предшествующей терапии иммуносупрессорами и длительности терапии натализумабом (в зависимости от количества лет терапии); также приведена стратификация риска ПМЛ в зависимости от значений индекса, где это применимо:

- Пациенты с отрицательными результатами теста на антитела к JCV: оценка риска ПМЛ основана на результатах применения натализумаба у приблизительно 125 000 пациентов; согласно этим данным, частота ПМЛ у пациентов с отрицательным результатом анализа на антитела к JCV составила 0,1/1000. У пациентов с отрицательным результатом анализа на антитела к JCV может сохраняться риск развития ПМЛ по ряду причин, в частности, ввиду новой инфекции JCV, флюктуирующей продукции антител и ложноотрицательного результата соответствующего исследования.

- Пациенты с положительными результатами теста на антитела к JCV: оценка риска основывается на данных анализа таблицы дожития, полученных в объединенной когорте из 21 696 пациентов, принимавших участие в клинических исследованиях STRATIFY-2, TOP, TYGRIS и STRATA. Оценка риска по данному методу производится с ежегодными интервалами (например, оценка риска, соответствующая 25–36 месяцам терапии натализумабом, представляет собой оценку риска ПМЛ, рассчитанную для следующего года у пациентов, получавших натализумаб в течение 24 месяцев). Это значение индивидуальной длительности терапии для каждого пациента вычислялось с учетом возможного выбывания (т. е. прекращения терапии). Более высокие значения индекса антител к JCV связаны с повышением риска ПМЛ.
- Пациенты с положительными результатами теста на антитела к JCV, ранее получавшие иммуносупрессоры: у пациентов этой группы повышен риск ПМЛ, поскольку предшествующее применение иммуносупрессоров расценивается как независимый фактор риска развития ПМЛ. Оценка риска ПМЛ в этой популяции пациентов основана на данных клинического исследования использования натализумаба у пациентов, получавших ранее пять видов иммуносупрессивной терапии: митоксантрон, метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид и микофенолата мофетил. Точный механизм действия, в соответствии с которым эти пять видов иммуносупрессивной терапии приводят к повышению риска развития ПМЛ, неизвестен. У пациентов, получавших ранее иммуносупрессоры, имеющиеся данные не продемонстрировали ассоциацию между более высокими значениями индекса и повышением риска ПМЛ. Биологическое объяснение данного эффекта не найдено. Дальнейшая стратификация риска ПМЛ на основании интервалов индекса антител к JCV для пациентов без предшествующего применения иммуносупрессоров была выполнена на основании совокупной оценки общего годового риска с распределением индекса антител.

Рисунок 1. Алгоритм оценки риска ПМЛ



JCV – вирус Джона Каннингема; ПМЛ – прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.
Представлены значения на 72 месяца применения натализумаба, так как данных, собранных после 6 лет лечения, недостаточно.

Рекомендуемый мониторинг пациентов

Врач-специалист обязан удостовериться, что при введении препарата вне ЛПУ проводится такой же мониторинг ПМЛ, как и в условиях ЛПУ (включая учет факторов риска и скрининг с использованием магнитно-резонансной томографии, МРТ).

Диагностика ПМЛ

В опубликованном Американской академии неврологов согласованном заявлении о диагностических критериях ПМЛ указано, что для постановки диагноза требуются клинические, рентгенологические и вирусологические данные или типичные гистопатологические данные с наличием JCV [Berger, 2013]. Эти критерии устраняют необходимость в биопсии головного мозга, но требуют получения соответствующих клинических данных и результатов МРТ, а также обнаружения ДНК JCV в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) для установления достоверного диагноза ПМЛ; однако, основываясь на альтернативной системе классификации, врачам рекомендуется считать диагноз ПМЛ подтвержденным у пациентов с РС, получавших натализумаб, даже при отсутствии клинических симптомов [Dong-Si, 2014].

Важные аспекты

Все пациенты, получающие натализумаб, должны проходить регулярное клиническое обследование с целью обеспечения возможности раннего выявления изменений неврологического статуса. **При развитии любых новых неврологических симптомов у пациентов, получающих натализумаб, во всех случаях в качестве диагноза следует рассматривать ПМЛ.**

Пациенты, их близкие и ухаживающие за ними лица должны быть проинформированы о симптомах, которые могут соответствовать начальной стадии ПМЛ и сохранять соответствующую настороженность на протяжении терапии и приблизительно 6 месяцев после ее завершения (случаи ПМЛ регистрировались до истечения 6 месяцев после завершения терапии натализумабом, в том числе у пациентов без изменений, характерных для ПМЛ на момент прекращения терапии).

Как указано в Контрольном перечне вопросов для оценки при введении натализумаба вне ЛПУ, медицинские работники, которые вводят натализумаб п/к вне клинических учреждений (например, дома), должны при подозрении на ПМЛ направить запрос врачу-специалисту, поскольку определение дальнейших действий относительно целесообразности и времени введения натализумаба является обязанностью врача-специалиста.

Во всех случаях, в которых показано дополнительное обследование ввиду изменения неврологического статуса или данных МРТ головного мозга, терапия натализумабом должна быть временно прекращена и не возобновляться до уверенного исключения патологии, не относящейся к РС. Учитывая параметры ФД данного препарата, приостановка терапии натализумабом на короткий период времени (на несколько дней или недель), как ожидается, не повлияет на эффективность терапии. Возобновление терапии натализумабом допускается только после исключения диагноза ПМЛ (при необходимости, по результатам повторных клинических исследований, МРТ и лабораторных анализов, если подозрение на наличие ПМЛ сохраняется).

Решение о приостановке терапии препаратом натализумаб на любом этапе может быть основано на первичных клинических проявлениях, результатах МРТ, динамике жалоб или симптомов, а также на ответе на кортикостероидную терапию.

При подтверждении диагноза ПМЛ следует окончательно прекратить терапию натализумабом.

Клиническая оценка

В случае развития новых неврологических симптомов или усугубления имеющихся необходимо тщательно оценить состояние пациента с целью установления вызвавших их патологических процессов. У пациентов со стабилизацией активности РС на терапии натализумабом следует подозревать развитие ПМЛ (или другой оппортунистической инфекции). Важно отметить, что для постановки диагноза ПМЛ не требуется наличие впервые возникших неврологических симптомов в ситуации, когда имеются другие данные, подтверждающие эту патологию, так как были описаны случаи бессимптомной ПМЛ. У бессимптомных пациентов как высокого, так и низкого риска любой новый подозрительный очаг, выявленный на МРТ, необходимо тщательно оценить, в особенности, при выполнении сокращенного протокола исследования. В Таблице 1 приведены клинические признаки, помогающие дифференцировать очаги РС и ПМЛ. Следует отметить, что данная таблица не является исчерпывающей, и имеются общие симптомы, характерные для обоих патологических состояний. Врачи и медицинские работники должны знать, что клиническую картину ПМЛ или других оппортунистических инфекций трудно отличить от РС, особенно на ранних этапах. Важно обращать внимание на имевшиеся в анамнезе и текущие симптомы (и их характеристики), поскольку данная информация поможет в оказании медицинской помощи таким пациентам.

Таблица 1. Клинические проявления РС и ПМЛ

	Характерные признаки	
	РС	ПМЛ
Начало	Острое	Подострое
Развитие	- Несколько часов или дней - Нормальная стабилизация - Разрешение спонтанное даже без лечения	- Несколько недель - Прогрессирование
Клинические проявления	- Диплопия - Парестезия - Парапарез - Неврит зрительного нерва - Миелопатия	- Афазия - Поведенческие и когнитивные нарушения - Ретрохиазмальный зрительный дефицит - Выраженная слабость - Гемипарез - Сенсорный дефицит - Головокружение - Судороги - Атаксия (при гранулярно-клеточной нейронопатии)

МРТ — магнитно-резонансная томография; РС — рассеянный склероз; ПМЛ — прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.

Примечание: ПМЛ может проявляться в виде других клинических симптомов, не приведенных в этой таблице. ПМЛ можно обнаружить с помощью МРТ до появления клинических симптомов. Некоторые клинические проявления РС и ПМЛ могут совпадать.

Источник: [Карроз 2011].

Если имеющиеся клинические проявления не позволяют исключить ПМЛ, показаны дополнительные исследования, в том числе МРТ, люмбальная пункция и исследование ЦСЖ, которые должны быть выполнены в кратчайшие сроки. Следует приостановить терапию натализумабом до тех пор, пока не будет исключена ПМЛ (или другая оппортунистическая инфекция).

Симптомы гранулярно-клеточной нейронопатии, связанной с JCV, сходны с симптомами ПМЛ (в частности, это мозжечковый синдром). При нейропатии гранулезных клеток, связанной с JCV, серия МРТ головного мозга в течение нескольких месяцев выявляет тяжелую прогрессирующую

атрофию мозжечка, а в ЦСЖ обнаруживается вирусная ДНК JCV. Следует приостановить терапию натализумабом при появлении симптомов, наводящих на подозрение гранулярно-клеточной нейронопатии, связанной с JCV, и (или) ПМЛ. При подтверждении диагноза гранулярно-клеточной нейронопатии, связанной с JCV, и (или) ПМЛ, терапию натализумабом необходимо прекратить окончательно.

Дополнительные образовательные материалы по ПМЛ содержатся в документе «Информация для врача и рекомендации по ведению пациентов с рассеянным склерозом, получающих натализумаб», с которыми медицинские работники, выполняющие введение натализумаба, могут ознакомиться по своему усмотрению.

Рекомендации в отношении информационной карточки пациента

Карточка пациента должна выдаваться всем лицам, получающим терапию натализумабом. Пациенты должны заполнить ее и всегда носить с собой.

Близкие пациента и лица, осуществляющие уход за пациентами, должны также получить информацию, приведенную в карточке пациента. В карточке пациента приведена рекомендация сохранять карточку в течение 6 месяцев после введения последней дозы натализумаба, поскольку проявления оппортунистических инфекций, включая ПМЛ (т. е. изменения настроения, поведения, памяти, двигательная слабость, нарушения речи или сложности с общением), могут развиваться в течение данного периода после отмены препарата, а близкие пациента и лица, осуществляющие уход за пациентом, в течение этого периода должны сообщать обо всех подозрительных изменениях в неврологическом статусе.

Карточка содержит поле для предоставления контактной информации, чтобы пациенты могли сообщать о подозрительных симптомах. Лечащий врач должен заполнить этот раздел перед тем, как выдать ее пациенту.

Карточка пациента (см. приложение 3 в документе «Информация для врача...») включена в набор документов для врача. Электронные версии документов могут быть заказаны в местном офисе компании; контактная информация указана в наборе документов для врача.

Медицинский работник, осуществляющий введение препарата должен убедиться, что у пациента есть информационная карточка.

Контрольный перечень вопросов для оценки при введении препарата вне медицинского учреждения

Контрольный перечень вопросов для оценки при введении препарата вне медицинского учреждения (см. приложение 5 в документе "Информация для врача") добавлен для применения медицинским работником, осуществляющим введение натализумаба п/к вне ЛПУ (например, дома).

Данное образовательное пособие было разработано в помощь медицинским работникам для выявления пациентов с признаками и симптомами ПМЛ перед каждым введением натализумаба и направления к врачу-специалисту при подозрении на ПМЛ.

Введение натализумаба п/к вне клинических учреждений не отменяет необходимость регулярных визитов пациента к лечащему врачу-специалисту и клинического наблюдения с его стороны. Врач-

| **Johnson & Johnson**

специалист несет ответственность за оценку пациента на возможность подкожного введения натализумаба вне клинических учреждений на регулярной основе, а также за обеспечение надлежащего мониторинга на предмет ПМЛ (включая оценку факторов риска и проведение магнитно-резонансной томографии [МРТ]) как вне клинических учреждений, так и в клинических условиях, в соответствии с рекомендациями Общей характеристики лекарственного препарата (ОХЛП) натализумаб для подкожного введения.

Электронная версия контрольного перечня вопросов для оценки при введении натализумаба вне медицинского учреждения может быть заказана в местном офисе компании; контактная информация указана в наборе документов для врача.

Литература

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.

CP-576593, июль 2026
Материал предназначен для медицинских и фармацевтических работников
Дата утверждения РЗН: июль 2026

ООО «Джонсон & Джонсон»
Россия, 121614, Москва, ул. Крылатская, д. 17, к. 2
Тел.: +7 (495) 755-83-57

Johnson&Johnson

Контрольный перечень вопросов для оценки при введении натализумаба вне медицинского учреждения

Обучающий материал для медицинских работников для применения перед введением натализумаба подкожно (п/к) вне клинических учреждений

В качестве обязательного условия перед введением натализумаба п/к вне клинических учреждений (например, дома) необходимо заполнить Контрольный перечень вопросов перед введением натализумаба вне ЛПУ и медицинский работник должен применить соответствующее дерево принятия решений для каждого пациента перед каждым введением.

Важным идентифицированным риском натализумаба является прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ), представляющая собой редкую инфекцию головного мозга, которая может приводить к развитию тяжелой инвалидизации или смерти. Перед началом терапии натализумабом пациента необходимо обследовать на наличие признаков и симптомов ПМЛ.

В помощь медицинским работникам был разработан Контрольный перечень вопросов для оценки при введении натализумаба вне медицинского учреждения для выявления пациентов с признаками и симптомами ПМЛ и направления к врачу-специалисту при подозрении на ПМЛ. Также доступен документ «Информация для медицинского работника», включенный вместе с Контрольным перечнем вопросов для оценки при введении натализумаба вне медицинского учреждения в приложение 5 материала «Информация для врача и руководство по ведению пациентов с рассеянным склерозом, получающих натализумаб». Этот документ содержит важные общие сведения о ПМЛ для лучшего понимания и применения Контрольного перечня мер перед введением натализумаба вне ЛПУ медицинскими работниками.

Контрольный перечень вопросов для оценки при введении натализумаба вне медицинского учреждения необходимо рассматривать совместно с ОХЛП натализумаба п/к, и он не заменяет эти документы. Дополнительная информация о зарегистрированных показаниях к применению натализумаба содержится в ОХЛП и ЛВ натализумаба п/к. Документы доступны по ссылке: <https://jnwithme.ru/produkty/nevrologija>.

Процедура сообщения о побочных эффектах

- При развитии любых нежелательных явлений медицинский работник должен сообщить врачу-специалисту. Это касается в том числе побочных эффектов, не перечисленных в ОХЛП и ЛВ натализумаба п/к.
- Информацию о нежелательных явлениях, вопросы, связанные с фармаконадзором и жалобами на качество продукции, необходимо сообщить в отдел фармаконадзора подразделения фармацевтической продукции «Джонсон & Джонсон» по телефону +7 (495) 755-83-57.
- Необходимо информировать Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) о любых случаях ПМЛ.
Поскольку натализумаб – это биологический препарат, медицинские работники при сообщении о побочных реакциях должны указывать торговое название и номер серии.

- **Медицинский работник обязательно должен выдать пациенту памятку пациента и сообщить пациенту и (или) лицу, осуществляющему уход, следующее:**

- При развитии любых нежелательных явлений, обратитесь к своему лечащему врачу. Это касается в том числе побочных эффектов, не перечисленных в инструкции по медицинскому применению.
- Информацию о нежелательных явлениях, вопросы, связанные с фармаконадзором и жалобами на качество продукции, Вы можете сообщать в отдел фармаконадзора подразделения фармацевтической продукции «Джонсон & Джонсон» по телефону +7 (495) 755-83-57.
- Вам необходимо соблюдать все назначения лечащего врача и выполнять все назначенные врачом исследования, включая магнитно-резонансную томографию (МРТ), в указанные сроки.

Ф.И.О. пациента:

Ф.И.О. врача-специалиста:

Контактная информация / номер телефона врача-специалиста:

Ф.И.О. медицинского работника (выполняющего введение натализумаба п/к вне ЛПУ):

Медицинские работники должны принимать все решения о лечении, исходя из специфики конкретной ситуации и своего клинического суждения. Подписываясь ниже, медицинский работник подтверждает заполнение Контрольного перечня мер перед введением натализумаба вне ЛПУ и соблюдение соответствующего дерева принятия решений. Данное образовательное пособие не выступает в качестве замены консультации с врачом-специалистом. Необходимо обратиться к врачу-специалисту в случае возникновения дополнительных вопросов или сомнений, в том числе для обсуждения возможных побочных эффектов.

Подпись медицинского работника, заполняющего этот перечень:

Дата (ДД.ММ.ГГГГ):

Контрольный перечень вопросов для оценки при введении натализумаба вне ЛПУ

До применения Контрольного перечня мер перед введением натализумаба вне ЛПУ медицинский работник должен получить подтверждение врача-специалиста, что пациенту в настоящее время рекомендуется введение натализумаба п/к вне ЛПУ:

ШАГ 1. Проверка состояния здоровья пациента:

- А) Медицинскому работнику необходимо провести общую оценку состояния здоровья пациента** (показатели жизненно важных функций; общая оценка состояния здоровья) в соответствии с местной клинической практикой
- В) Подтверждение предыдущих оценок и исследований (если доступны/известны):**
- Дата проведения последнего МРТ-исследования (ДД.ММ.ГГГГ):
 - Результат последнего анализа на антитела к JCV (положительный, отрицательный или ожидается):
 - Дата анализа (ДД.ММ.ГГГГ):
 - Значение индекса антител к JCV:
- С) Заполните Контрольный перечень мер перед введением натализумаба вне ЛПУ и следуйте соответствующему дереву принятия решений (на следующей странице)**

***Учет лекарственных препаратов** (заполняется при ответе пациента на вопрос 3 в рамках ШАГА 1С):

- Медицинский работник должен проверить список препаратов, применяемых пациентом, и указать все препараты для лечения РС и любые препараты, способные ослабить иммунитет (например, иммуносупрессоры или иммуномодуляторы). При необходимости можно использовать дополнительные страницы.
- **ПРИМЕЧАНИЕ:** необходима консультация с врачом-специалистом по поводу препаратов, которые можно применять одновременно с натализумабом. В случае возникновения любых вопросов о предыдущей или сопутствующей терапии, например, может ли она ослабить иммунную систему, не вводите натализумаб в данный момент и проконсультируйтесь с врачом-специалистом.

Название лекарственного препарата	Дата начала терапии	Дата прекращения (если применимо)	Терапия продолжается? (Да/Нет)	Дополнительные примечания (если применимо)

ШАГ 2. Внесите информацию о введении натализумаба п/к:

☐ **Натализумаб п/к введен**

- Дата введения (ДД.ММ.ГГГГ):
- № партии: _____ Дата завершения терапии (ДД.ММ.ГГГГ): _____

☐ **Натализумаб п/к не введен - Необходимо связаться с врачом-специалистом.** (См. дерево принятия решений).

- Связались ли Вы с врачом-специалистом пациента? (Выбрать одно): **ДА/ НЕТ**
- Причина(-ы), по которой(-ым) натализумаб п/к **НЕ БЫЛ введен**:

ШАГ 3. Учет ДОПОЛНИТЕЛЬНОЙ информации (если доступно/известно):

- Последний очный визит к врачу-специалисту (ДД.ММ.ГГГГ): _____
- Дата следующего запланированного визита к врачу-специалисту (ДД.ММ.ГГГГ): _____
- Дата следующего запланированного визита вне ЛПУ (ДД.ММ.ГГГГ): _____

Johnson&Johnson

ШАГ 1С. Заполните Контрольный перечень вопросов для оценки при введении натализумаба вне ЛПУ и следуйте соответствующему дереву принятия решений

Задайте пациенту и (или) лицу, осуществляющему уход, следующие вопросы и, исходя из ответов, следуйте дереву принятия решений:

КОНТРОЛЬНЫЙ ПЕРЕЧЕНЬ МЕР ПЕРЕД ВВЕДЕНИЕМ НАТАЛИЗУМАБА ВНЕ ЛПУ		ДЕРЕВО ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ	
№ п/п	ВОПРОС	ЕСЛИ ОТВЕТ «ДА»	ЕСЛИ ОТВЕТ «НЕТ»
1	С момента последнего введения натализумаба, отмечали ли Вы какие-либо новые или усугубившиеся проблемы со здоровьем, которые сохранялись на протяжении нескольких дней, например, новые или внезапные изменения в: ☐ мышлении, концентрации, памяти, личностных свойствах или поведении (например, спутанность сознания, делирий или потеря сознания) ☐ способности говорить ☐ зрительном восприятии/ остроте зрения ☐ равновесии/координации ☐ силе ☐ ощущениях ☐ или появились ли у Вас любые другие важные или стойкие симптомы, такие как: ☐ судороги ☐ головная боль ☐ тошнота/рвота ☐ или другие? Укажите подробно: _____	НЕ вводить натализумаб п/к. Необходимо связаться с врачом-специалистом. Заполните информацию в пункте «ШАГ 2».	Перейдите к вопросу 2
2	С момента последнего введения натализумаба, было ли у Вас диагностировано новое заболевание, который может ослабить Ваш иммунитет (например, новая инфекция или злокачественное новообразование), проводили ли Вам какие-либо хирургические вмешательства, которые могут указывать на сниженную способность организма бороться с инфекциями?	НЕ вводить натализумаб п/к. Необходимо связаться с врачом-специалистом. Заполните информацию в пункте «ШАГ 2».	Перейдите к вопросу 3
3	Принимали ли Вы с момента последнего введения натализумаба лекарственные препараты для лечения злокачественных новообразований или рассеянного склероза (РС), либо любые другие лекарства, которые могут ослаблять иммунитет? (Медицинские работники должны проводить учет лекарственных препаратов для каждого пациента перед каждым введением препарата. См. предыдущую страницу.)	НЕ вводить натализумаб п/к. Необходимо связаться с врачом-специалистом. Заполните информацию в пункте «ШАГ 2».	Перейдите к ШАГУ 2
ИТОГ ДЕРЕВА ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ Рекомендации основаны на ответах пациента/ лица, осуществляющего уход. Данное образовательное пособие не выступает в качестве замены консультации с врачом-специалистом. Медицинские работники должны принимать все решения о лечении, исходя из специфики конкретной ситуации и своего клинического суждения.		Нельзя вводить натализумаб п/к в текущий момент. Медицинский работник должен проконсультироваться с врачом-специалистом по поводу ответов. Решение о дальнейших действиях относительно целесообразности и времени введения натализумаба является ответственностью врача-специалиста.	Медицинский работник может вводить натализумаб п/к.

Johnson & Johnson



Информационная
карточка для пациентов,
получающих натализумаб

Карточка содержит важную информацию о безопасности, которую необходимо знать до начала, во время и после завершения терапии натализумабом.

Карточка содержит важную информацию о безопасности, которую необходимо знать до начала, во время и после завершения терапии натализумабом.

- Показывайте карточку всем врачам, участвующим в оказании Вам медицинской помощи, а не только неврологу.
- Пожалуйста, внимательно прочтите инструкцию по медицинскому применению натализумаба перед началом терапии этим препаратом.
- Сохраняйте карточку во время терапии и в течение 6 месяцев после введения последней дозы натализумаба, поскольку развитие побочных эффектов возможно даже после прекращения использования данного препарата.
- Покажите карточку своим близким и ухаживающим за Вами лицам. Они могут увидеть симптомы прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), которые Вы можете не замечать, в частности, изменение настроения или поведения, провалы в памяти, сложности с общением. Вам следует помнить, что симптомы могут возникать в течение 6 месяцев после отмены натализумаба.

Перед началом терапии натализумабом

- Вы не должны получать натализумаб, если Вы страдаете серьезными нарушениями со стороны иммунной системы.
- Во время терапии натализумабом Вы не должны получать длительную терапию другими препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза.

Во время терапии натализумабом

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ)

ПМЛ представляет собой редкую инфекцию головного мозга. ПМЛ может развиваться на фоне терапии натализумабом. ПМЛ может приводить к тяжелой инвалидизации или к летальному исходу.

Риск ПМЛ повышается с увеличением длительности терапии натализумабом, особенно после 2 лет. Симптомы ПМЛ могут напоминать обострение рассеянного склероза (РС), поэтому, если Вы полагаете, что у Вас появились новые или усугубились имеющиеся симптомы РС на фоне терапии или в течение 6 месяцев после отмены натализумаба, незамедлительно обратитесь к Вашему лечащему врачу. Симптомы ПМЛ обычно развиваются медленнее проявлений обострения РС (за несколько дней или даже недель) и могут быть схожи с симптомами РС.

Симптомами ПМЛ являются:

- Изменение мышления и концентрации внимания.
- Изменение поведения.
- Слабость в одной стороне тела.
- Нарушение зрения.
- Новые неврологические симптомы, необычные для Вас.

При развитии ПМЛ необходимо немедленно отменить натализумаб.

Серьезные инфекции

На фоне терапии препаратом натализумаб возможно развитие и других серьезных инфекций. Если Вы заподозрите, что у Вас возникла тяжелая длительная инфекция (например, долгое время отмечается повышение температуры тела), немедленно обратитесь к своему лечащему врачу.

Процедура сообщения о побочных эффектах

Если у Вас появятся какие-либо побочные эффекты, сообщите об этом своему врачу, фармацевту или медсестре. Это также относится к любым возможным побочным реакциям, не указанным в инструкции по медицинскому применению препарата.

Вы также можете сообщать о нежелательных явлениях напрямую в отдел фармаконадзора подразделения фармацевтической продукции «Джонсон & Джонсон» по телефону +7 (495) 755-83-57. Сообщения о нежелательных явлениях помогают нам получить больше сведений о безопасности данного препарата.

Johnson & Johnson

Ф.И.О. пациента:

Ф.И.О. врача:

Номер телефона врача:

Дата начала терапии натализумабом:

№ визита	Дата визита
1	
2	
3	
4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	

№ визита	Дата визита
14	
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	
24	
25	
26	

Форма начала терапии натализумабом

Внимательно прочитайте данный документ перед началом терапии натализумабом. Пожалуйста, следуйте инструкциям, приведенным в настоящем документе, это обеспечит Вашу полную информированность и понимание риска ПМЛ (прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии), ВСВИ (воспалительного синдрома восстановления иммунитета) и других важных нежелательных явлений на фоне терапии натализумабом.

Перед началом терапии натализумабом необходимо:

- Прочитать листок-вкладыш по медицинскому применению натализумаба, находящийся в упаковке препарата.
- Прочитать карточку пациента, переданную Вам Вашим лечащим врачом.
- Обсудить с Вашим лечащим врачом пользу и риски, ассоциированные с данной терапией.

Листок-вкладыш с инструкцией по медицинскому применению и памятка пациента содержат важную информацию о безопасности, касающуюся ПМЛ. ПМЛ – это редкая инфекция головного мозга, которая может развиваться на фоне лечения натализумабом и приводить к тяжелой инвалидизации и летальному исходу.

Возбудителем ПМЛ является вирус JC – это часто встречающийся вирус, инфицирующий большое количество людей, но в норме не вызывающий заболевание. ПМЛ ассоциируется с неконтролируемым повышением содержания вируса JC в головном мозге, хотя причина этого повышения у некоторых из пациентов, получавших натализумаб, неизвестна.

Риск ПМЛ на фоне терапии натализумабом выше:

- У пациентов с антителами к вирусу JC.
- При более длительной терапии натализумабом, особенно если Вы получаете данную терапию более двух лет.
- Если Вы получали иммуносупрессор (лекарственное средство, снижающее активность иммунной системы Вашего организма) в любое время до начала терапии натализумабом.

Перед началом терапии натализумабом лечащий врач обсудит с Вами потенциальный риск развития ПМЛ.

Ваш лечащий врач до начала терапии натализумабом может назначить анализы крови с целью выявления антител к вирусу JC. Ваш лечащий врач может повторно назначить этот анализ в процессе терапии натализумабом с целью выявления динамики. Риск ПМЛ выше у пациентов, имеющих все 3 фактора риска, перечисленные выше, а также у пациентов, не принимавших иммуносупрессоры до начала терапии натализумабом, имеющих высокий титр антител к вирусу JC и получающих натализумаб более двух лет. Ваш лечащий врач будет более тщательно контролировать Ваше состояние, если у Вас повышен риск развития ПМЛ.

Вам необходимо обсудить с лечащим врачом, является ли препарат наиболее подходящим вариантом терапии для Вас, до начала лечения натализумабом, а также если Вы получаете терапию натализумабом более двух лет.

У пациентов с ПМЛ после завершения ее терапии на фоне выведения натализумаба из организма возможно развитие реакции под названием воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ). Развитие ВСВИ может привести к ухудшению Вашего состояния, в том числе к ухудшению функций головного мозга.

Перед каждой инфузией натализумаба необходимо изучать листок-вкладыш по медицинскому применению препарата, поскольку там может содержаться новая важная информация в отношении терапии.

Необходимо иметь при себе карточку пациента, в которой содержится важная информация о безопасности, в частности, о симптомах, которые могут свидетельствовать о развитии ПМЛ. Если применимо, Вы должны показать эту карточку своим близким или ухаживающему за Вами лицу.

Если у Вас отсутствует листок-вкладыш по медицинскому применению препарата или карточка пациента, пожалуйста, обратитесь к лечащему врачу, чтобы получить эти документы до начала терапии натализумабом.

Ф.И.О. пациента, подпись и дата подписи _____

Ф.И.О. врача, подпись и дата подписи _____

Оценка риска ПМЛ:

Статус антител к JCV

Длительность терапии натализумабом	Антитела к JCV обнаружены				
	Оценка риска ПМЛ на 1000 пациентов				
	Пациенты, не получавшие ранее иммуносупрессоры				Пациенты, получавшие ранее иммуносупрессоры
	Значение индекса неизвестно	Индекс антител $\leq 0,9$	Индекс антител $> 0,9$, но $\leq 1,5$	Индекс антител $> 1,5$	
1–12 месяцев	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13–24 месяца	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25–36 месяцев	2	0,2	0,8	3	4
37–48 месяцев	4	0,4	2	7	8
49–60 месяцев	5	0,5	2	8	8
61–72 месяца	6	0,6	3	10	6

Пациенты без антител к JCV

Согласно международным данным, риск развития ПМЛ у пациентов, не имеющих антител к JC вирусу, составляет 0,1/1000 (1 на 10 000 пациентов).

Пациенты, имеющие антитела к JCV

Если у Вас имеются антитела к JCV, риск развития ПМЛ будет варьировать в зависимости от длительности терапии натализумабом, концентрации антител к JCV в крови и того, получали ли Вы ранее иммуносупрессоры. Ваш лечащий врач обсудит с Вами потенциальный риск до начала терапии.

Процедура сообщения о побочных эффектах

- При развитии любых нежелательных явлений, обратитесь к своему лечащему врачу. Это касается в том числе побочных эффектов, не перечисленных в инструкции по медицинскому применению
- Информацию о нежелательных явлениях, вопросы, связанные с фармаконадзором и жалобами на качество продукции, Вы можете сообщать в отдел фармаконадзора подразделения фармацевтической продукции «Джонсон & Джонсон» по телефону +7 (495) 755-83-57
- Необходимо информировать Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) о любых случаях ПМЛ.

Поскольку натализумаб – это биологический препарат, медицинские работники при сообщении о побочных реакциях должны указывать торговое название и номер серии.

Форма продолжения терапии натализумабом

Внимательно прочитайте данный документ прежде, чем продолжить терапию натализумабом после 2 лет применения. Хотя Вы уже получаете натализумаб в течение 2 лет, важно помнить о повышении риска ПМЛ по истечении этого периода. Пожалуйста, следуйте инструкциям, приведенным в настоящем документе, это обеспечит Вашу полную информированность и понимание риска ПМЛ (прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии), ВСВИ (воспалительного синдрома восстановления иммунитета) и других важных нежелательных эффектов натализумаба.

Перед продолжением терапии натализумабом необходимо:

- Прочитать листок-вкладыш по медицинскому применению препарата, вложенный в каждую упаковку натализумаба.
- Прочитать карточку пациента, переданную Вам Вашим лечащим врачом.
- Обсудить с Вашим лечащим врачом пользу и риски, ассоциированные с данной терапией.

Листок-вкладыш и памятка пациента содержат важную информацию о безопасности, касающуюся ПМЛ. ПМЛ – это редкая инфекция головного мозга, которая может развиваться на фоне лечения натализумабом и приводить к тяжелой инвалидизации и летальному исходу.

ПМЛ ассоциируется с неконтролируемым повышением содержания вируса JC в головном мозге, хотя причина этого повышения у некоторых из пациентов, получавших натализумаб, неизвестна. Возбудителем ПМЛ является вирус JC – это часто встречающийся вирус, инфицирующий большое количество людей, но в норме не вызывающий заболевание.

Риск ПМЛ на фоне терапии натализумабом выше:

- У пациентов с антителами к вирусу JC.
- При более длительной терапии натализумабом, особенно если Вы получаете данную терапию более двух лет.
- Если Вы получали иммуносупрессор (лекарственное средство, снижающее активность иммунной системы Вашего организма) в любое время до начала терапии натализумабом.

Перед продолжением терапии натализумабом лечащий врач обсудит с Вами потенциальный риск развития ПМЛ.

Ваш лечащий врач перед продолжением терапии натализумабом может назначить анализы крови с целью выявления антител к вирусу JC. Ваш лечащий врач может повторно назначить этот анализ в процессе терапии натализумабом с целью выявления динамики. Риск ПМЛ выше у пациентов, имеющих все 3 фактора риска, перечисленные выше, а также у пациентов, не принимавших иммуносупрессоры до начала терапии натализумабом, имеющих высокий титр антител к вирусу JC и получающих натализумаб более двух лет. Ваш лечащий врач будет более тщательно контролировать Ваше состояние, если у Вас повышен риск развития ПМЛ.

Вам необходимо обсудить с лечащим врачом, является ли препарат наиболее подходящим вариантом терапии для Вас до продолжения терапии более двух лет.

У пациентов с ПМЛ после завершения ее терапии на фоне выведения натализумаба из организма возможно развитие реакции под названием воспалительный синдром восстановления иммунитета (ВСВИ). Развитие ВСВИ может привести к ухудшению Вашего состояния, в том числе к ухудшению функций головного мозга.

Перед каждой инфузией натализумаба необходимо изучать листок-вкладыш натализумаба, поскольку там может содержаться новая важная информация в отношении терапии.

Необходимо иметь при себе карточку пациента, в которой содержится важная информация о

Johnson & Johnson

безопасности, в частности, о симптомах, которые могут свидетельствовать о развитии ПМЛ. Если применимо, Вы должны показать эту карточку своим близким или ухаживающему за Вами лицу.

Если у Вас отсутствует листок-вкладыш или памятка пациента, пожалуйста, обратитесь к лечащему врачу, чтобы получить эти документы до начала терапии натализумабом.

Ф.И.О. пациента, подпись и дата подписи

Ф.И.О. врача, подпись и дата подписи

Оценка риска ПМЛ:

Статус антител к JCV					
Антитела к JCV отсутствуют 0,1/1000 пациентов					
Длительность терапии натализумабом	Антитела к JCV обнаружены				
	Оценка риска ПМЛ на 1000 пациентов				
	Пациенты, не получавшие ранее иммуносупрессоры				Пациенты, получавшие ранее иммуно- супрессоры
	Значение индекса неизвестно	Индекс антител ≤ 0,9	Индекс антител > 0,9, но ≤ 1,5	Индекс антител > 1,5	
1–12 месяцев	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13–24 месяца	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25–36 месяцев	2	0,2	0,8	3	4
37–48 месяцев	4	0,4	2	7	8
49–60 месяцев	5	0,5	2	8	8
61–72 месяца	6	0,6	3	10	6

Пациенты без антител к JCV

Согласно международным данным, риск развития ПМЛ у пациентов, не имеющих антител к JC вирусу, составляет 0,1/1000 (1 на 10 000 пациентов).

Пациенты, имеющие антитела к JCV

Если у Вас имеются антитела к JCV, риск развития ПМЛ будет варьировать в зависимости от длительности терапии натализумабом, концентрации антител к JCV в крови и того, получали ли Вы ранее иммуносупрессоры. Ваш лечащий врач обсудит с Вами потенциальный риск перед продолжением терапии.

Процедура сообщения о побочных эффектах

- При развитии любых нежелательных явлений, обратитесь к своему лечащему врачу. Это касается в том числе побочных эффектов, не перечисленных в инструкции по медицинскому применению
- Информацию о нежелательных явлениях, вопросы, связанные с фармаконадзором и жалобами на качество продукции, Вы можете сообщать в отдел фармаконадзора подразделения фармацевтической продукции «Джонсон & Джонсон» по телефону +7 (495) 755-83-57
- Необходимо информировать Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) о любых случаях ПМЛ.

Поскольку натализумаб – это биологический препарат, медицинские работники при сообщении о побочных реакциях должны указывать торговое название и номер серии.

Форма отмены терапии натализумабом

Внимательно прочитайте данный документ перед завершением терапии препаратом натализумаб. Пожалуйста, следуйте инструкциям, приведенным в настоящем документе, это обеспечит Вашу полную информированность и понимание риска ПМЛ (прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии) после отмены препарата натализумаб (в течение 6 месяцев после отмены).

До начала терапии препаратом натализумаб Ваш лечащий врач должен был выдать Вам карточку пациента. Эту карточку пациента Вы должны хранить в течение 6 месяцев после завершения терапии, поскольку она содержит важную информацию о ПМЛ.

ПМЛ представляет собой редкую инфекцию головного мозга, которая может развиваться на фоне лечения натализумабом и приводить к развитию тяжелой инвалидизации или смерти. ПМЛ может развиваться в течение приблизительно 6 месяцев после завершения терапии натализумабом

Симптомами ПМЛ являются:

- Изменение мышления и концентрации внимания.
- Изменение поведения.
- Слабость в одной стороне тела.
- Нарушение зрения.
- Новые неврологические симптомы, необычные для Вас.

Симптомы ПМЛ могут напоминать обострение РС. Поэтому, если Вы полагаете, что у Вас появились новые или усугубились имеющиеся симптомы РС в течение 6 месяцев после отмены препарата натализумаб, незамедлительно обратитесь к Вашему лечащему врачу.

В течение 6 месяцев после завершения терапии препаратом натализумаб Ваш лечащий врач будет контролировать Ваше состояние и примет решение о необходимости проведения МРТ. В целом, Вам продолжат проводить МРТ каждые 3–6 месяцев, если у Вас наблюдается любая из комбинаций факторов риска ПМЛ, приведенных ниже:

- У Вас есть антитела к вирусу JC, Вы получали терапию натализумабом в течение более чем двух лет, ранее принимали иммуносупрессор (лекарственный препарат, снижающий активность иммунной системы Вашего организма) в любое время до начала терапии натализумабом.
- Вы никогда не принимали иммуносупрессоры до начала терапии натализумабом, но получали натализумаб в течение более чем двух лет и имеете высокое значение индекса антител к JCV (повышенное количество антител в крови).

Если Вы не относитесь ни к одной из приведенных выше групп, Вы продолжите регулярные МРТ в соответствии с назначениями лечащего врача.

При наличии любых вопросов о приведенной выше информации, пожалуйста, обсудите их с лечащим врачом.

Если у Вас отсутствует карточка пациента, которая Вам выдавалась в начале терапии препаратом натализумаб, получите у лечащего врача новый экземпляр. Необходимо иметь при себе карточку пациента, в которой содержится важная информация о безопасности, в частности о симптомах, которые могут свидетельствовать о развитии ПМЛ; если применимо, Вы должны показать эту карточку своим близким или ухаживающему за Вами лицу.

Johnson & Johnson

Ф.И.О. пациента, подпись и дата подписи

Ф.И.О. врача, подпись и дата подписи

Процедура сообщения о побочных эффектах

- При развитии любых нежелательных явлений, обратитесь к своему лечащему врачу. Это касается в том числе побочных эффектов, не перечисленных в инструкции по медицинскому применению.
- Информацию о нежелательных явлениях, вопросы, связанные с фармаконадзором и жалобами на качество продукции, Вы можете сообщать в отдел фармаконадзора подразделения фармацевтической продукции «Джонсон & Джонсон» по телефону +7 (495) 755-83-57.
- Необходимо информировать Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор) о любых случаях ПМЛ.

Поскольку натализумаб – это биологический препарат, медицинские работники при сообщении о побочных реакциях должны указывать торговое название и номер серии.