



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
(РОСЗДРАВНАДЗОР)

РУКОВОДИТЕЛЬ

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

26.03.2026 № 014-247/26

На № _____ от _____

Об образовательных материалах
по безопасности лекарственного
препарата Эфиктель® (натализумаб)

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения доводит до сведения субъектов обращения лекарственных средств образовательные материалы для специалистов системы здравоохранения и пациентов, разработанные АО «ГЕНЕРИУМ» в качестве дополнительных мер минимизации рисков, связанных с применением лекарственного препарата Эфиктель® (натализумаб), концентрат для приготовления раствора для инфузий, 20 мг/мл.

1. Приложения: 2. Важная информация об особенностях применения лекарственного препарата Эфиктель® на 4 л. в 1 экз.
3. Руководство для медицинских специалистов на 28 л. в 1 экз.
4. Памятка пациента на 3 л. в 1 экз.


А.В. Самойлова

**ВАЖНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ОБ ОСОБЕННОСТЯХ ПРИМЕНЕНИЯ
ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ЭФИКТЕЛЬ®**

Уважаемые специалисты здравоохранения!

АО «ГЕНЕРИУМ» выражает Вам свое почтение и просит ознакомиться с изложенной ниже информацией об особенностях применения лекарственного препарата Эфиктель® (МНН: натализумаб)¹, а также набора реагентов «Эфиктель®-тест JCV»² для качественного выявления антител к JC-вирусу³.

Перед назначением препарата Эфиктель®, пожалуйста, ознакомьтесь с общей характеристикой лекарственного препарата, утверждённой Министерством здравоохранения Российской Федерации (ЛП-№ (013345) - (РГ-RU) от 26.01.2026 г). В общей характеристике представлена полная информация о безопасности препарата, включая особенности применения, меры предосторожности, данные о нежелательных реакциях и рекомендации по ведению пациентов.

Препарат Эфиктель® одобрен для монотерапии высокоактивных форм ремиттирующего рассеянного склероза у пациентов старше 18 лет. «Эфиктель®-тест JCV» разработан по аналогии с тест-системой - STRATIFY JCV™ DxSelect™, применяемой вместе с лекарственным препаратом Тизабри® (Биоген Айдек Лимитед, Великобритания) и используется в качестве вспомогательного средства для мониторинга сероконверсии в отношении Human polyomavirus 2 (JC-вирус) с целью оценки риска развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ) при рассеянном склерозе у пациентов, планирующих или принимающих натализумаб.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (ПМЛ) - условно-патогенная инфекция, вызываемая JC-вирусом, которая может привести к летальному исходу или тяжелой инвалидизации. При применении натализумаба как в клинических исследованиях, так и в рутинной практике наблюдались случаи развития ПМЛ связанные с препаратом. JC-вирус также вызывает развитие гранулярно-клеточной нейропатии. По своим симптомам данное заболевание схоже с ПМЛ (т. е. наблюдается мозжечковый синдром).

К факторам риска развития ПМЛ при использовании натализумаба относятся:

- присутствие вируса JC (серопозитивность);
- применение иммуносупрессоров до начала лечения натализумабом;
- длительность терапии.

Перед началом лечения ЛП Эфиктель® врач и пациент должны в индивидуальном порядке рассмотреть соотношение пользы и риска.

Объединенные данные, полученные в крупномасштабных клинических исследованиях, свидетельствуют о том, что у пациентов, которые ранее не получали лечения иммуносупрессантами, уровень содержащихся в крови антител против JC-вируса (индекс)

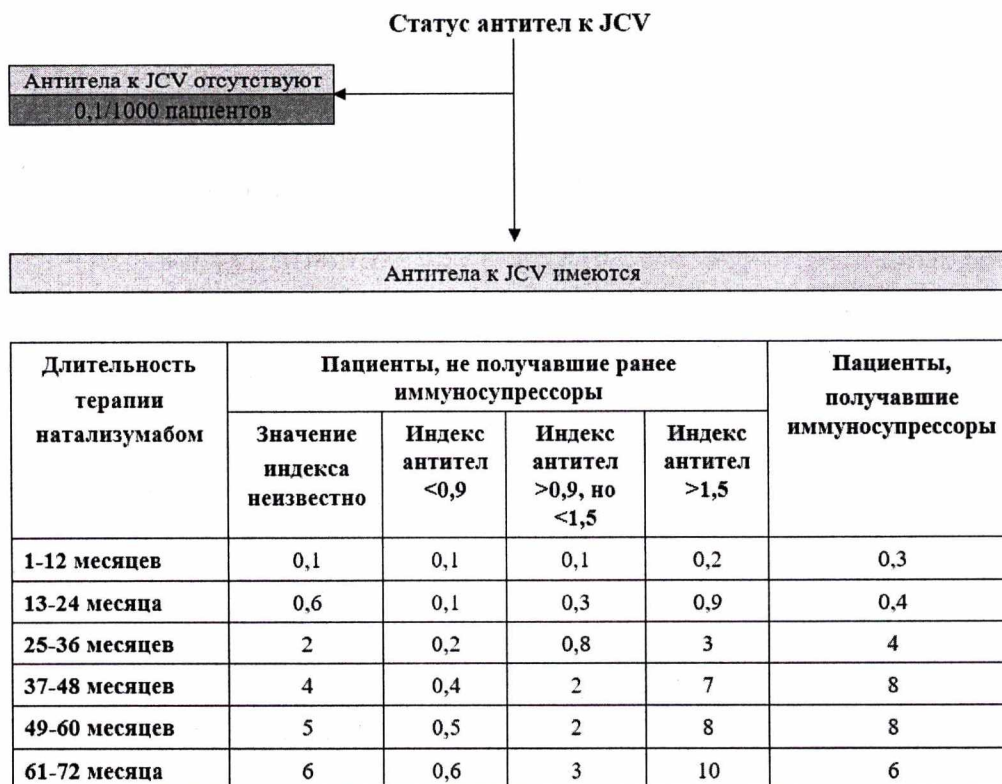
¹ Лекарственный препарат Эфиктель® (МНН: натализумаб)¹, 20 мг/мл, концентрат для приготовления раствора для инфузий, регистрационное удостоверение ЛП-№(013345)-(РГ-RU) от 26.01.2026 г.

² «Эфиктель®-тест JCV» - набор реагентов для качественного выявления в сыворотке крови человека иммуноглобулинов класса G (IgG) к антигену VP-1 Human polyomavirus 2 (JC-вируса) методом иммуноферментного анализа по ТУ 21.20.23-003-89761464-2024 I. Номер ЕРУЛ Г004-00110-00/03636856, от 30.10.2025.

³ Вирус Джона Каннингема

коррелирует с уровнем риска ПМЛ. На основании этих данных были получены обновленные оценки риска ПМЛ у пациентов с положительной реакцией на антитела против JC-вируса, получающих лечение натализумабом (Рисунок 1⁴):

Рисунок 1. Оценки риска ПМЛ на 1 000 пациентов с положительным результатом анализа на антитела против JC-вируса



Обновленные оценки риска, представленные выше, демонстрируют, что в случае значений индекса антител 0,9 или меньше риск развития ПМЛ незначителен, при этом он существенно возрастает у пациентов со значением титра выше 1,5, которые получали лечение натализумабом на протяжении более 2 лет. Также было установлено, что пациенты с высоким индексом антител, не принимавшие иммуносупрессанты до начала лечения натализумабом и получавшие лечение этим препаратом более 2 лет, также считаются подверженными более высокому риску развития ПМЛ. У пациентов с отрицательным результатом обследования на антитела против JC-вируса оценка риска ПМЛ остается неизменной и составляет 0,1 на 1 000 пациентов. Более подробная информация о стратификации риска, диагностике и лечении ПМЛ приведена в Руководстве для медицинских специалистов для препарата Эфиктель (Приложение 1 к данному письму).

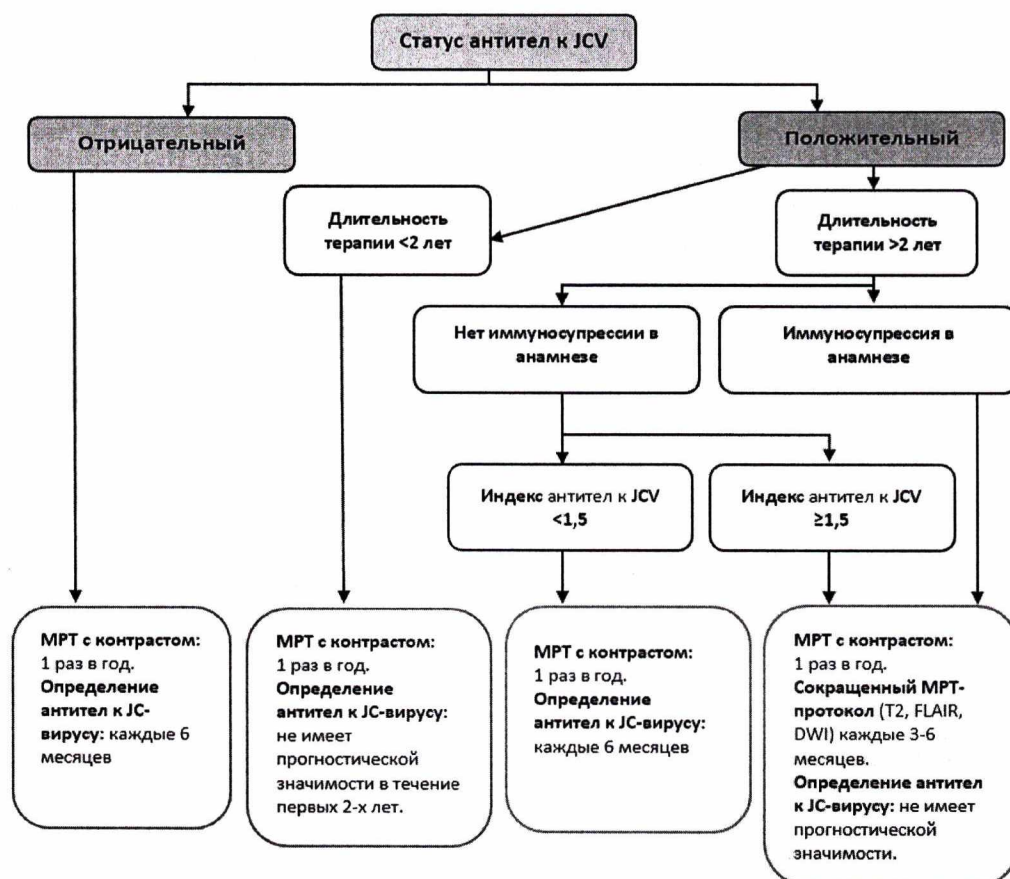
К пациентам *высокого* риска ПМЛ, т.е. к пациентам, у которых лечение может продолжаться только если польза от применения натализумаба превышает риски осложнений, относятся:

- Пациенты с тремя факторами риска ПМЛ:
 - иммуносупрессия в анамнезе (например, применение иммуносупрессоров до лечения натализумабом);
 - длительность терапии натализумабом > 2 лет;
 - серопозитивный статус.
- Пациенты, получающие натализумаб более 2 лет и имеющие титр антител против вируса JC выше 1,5.

⁴ Клинические рекомендации МЗ РФ «Рассеянный склероз», 2025 г. План управления рисками ПМЛ при терапии натализумабом. Приложение А 3.10.

Рекомендации по проведению мониторинга пациентов при применении натализумаба представлены на Рисунке 2⁵.

Рисунок 2. Рекомендации по ведению пациента на натализумабе с учетом рисков ПМЛ



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

Все пациенты, получающие натализумаб, должны проходить регулярное клиническое обследование с целью обеспечения возможности раннего выявления признаков ПМЛ (выявление характерной клинической картины в виде нарастания неврологического дефицита, МРТ с контрастом, определение антител к JC-вирусу, анализ спинномозговой жидкости с помощью ПЦР на наличие ДНК JC вируса и т.д.). Медицинские специалисты должны быть осведомлены, что клиническую картину ПМЛ или других оппортунистических инфекций трудно отличить от РС, особенно на ранних этапах.

При развитии любых новых неврологических симптомов у пациентов, получающих натализумаб, во всех случаях в перечень дифференциальной диагностики необходимо включать ПМЛ.

Пациенты, их партнеры и ухаживающие за ними лица должны быть проинформированы о симптомах, которые могут соответствовать начальной стадии ПМЛ и сохранять соответствующую настороженность на протяжении всего периода терапии и в течение 6 месяцев после ее завершения.

При подозрении на ПМЛ или JC-вирусную гранулярно-клеточную нейронопатию, необходимо приостановить терапию препаратом Эфкитель® до исключения ПМЛ.

⁵ Клинические рекомендации МЗ РФ «Рассеянный склероз», 2025 г. План управления рисками ПМЛ при терапии натализумабом. Приложение А 3.10.

Зарегистрированы случаи развития ПМЛ после отмены натализумаба у пациентов без признаков, характерных для данного заболевания на момент отмены. Пациентам и врачам необходимо продолжать тот же протокол мониторинга и сохранять настороженность на предмет новых жалоб или симптомов, характерных для ПМЛ, в течение примерно 6 месяцев после отмены натализумаба.

При развитии ПМЛ необходимо навсегда прекратить терапию натализумабом.

Для предоставления более подробной информации о возможных рисках, связанных с применением препарат Эфиктель®, а также с целью их минимизации разработаны дополнительные меры в виде обучающих материалов для пациента и медицинских специалистов:

- Памятка пациента, предназначенная для пациента и лиц, осуществляющих уход
- Руководство для медицинских специалистов.

В данных материалах подробно описаны действия, необходимые для предупреждения развития ПМЛ. Материалы размещены в качестве приложений к данному письму (Приложение 1, Приложение 2), а также на сайте АО «ГЕНЕРИУМ» (<https://www.generium.ru/products/efiktel/>).

Для определения антител к JC-вирусу АО «ГЕНЕРИУМ» проведена разработка и валидация собственной тест-системы «Эфиктель®-тест JCV» по аналогии с тест-системой - STRATIFY JCV™ DxSelect™, применяемой вместе с лекарственным препаратом Тизабри® (Биоген Айдек Лимитед, Великобритания). Компания АО «ГЕНЕРИУМ» зарегистрировала собственную тест-систему (медицинское изделие) «Эфиктель®-тест JCV», РУ №Г004-00110-00/03636856 от 30.10.2025.

Полная информация об управлении рисками при терапии лекарственным препаратом Эфиктель® находится в Общей характеристике лекарственного препарата (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC), а также в Руководстве для медицинских специалистов (Приложение 1, <https://www.generium.ru/products/efiktel/>).

Сообщения о предполагаемых нежелательных реакциях

Сообщая о нежелательных реакциях, вы можете помочь получить больше информации о безопасности лекарственного препарата.

Специалисты в области здравоохранения должны сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор):

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

О нежелательных реакциях также можно сообщать в компанию АО «ГЕНЕРИУМ»:

по телефону: +7-495-988-47-94

по адресу электронной почты: pv@generium.ru

или заполнить форму на сайте www.generium.ru.

Приложения:

1. Руководство для медицинских специалистов, версия RU-1.0
2. Памятка пациента, версия RU-1.0.

ЭФИКТЕЛЬ® (НАТАЛИЗУМАБ)

РУКОВОДСТВО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ*

Важная информация для медицинских специалистов и рекомендации по ведению пациентов, получающих натализумаб

**Терапию натализумабом необходимо начинать и проводить под наблюдением врача-специалиста, имеющего опыт диагностики и лечения неврологических заболеваний в центрах с возможностью своевременного проведения магнитно-резонансной томографии (МРТ).*

ОГЛАВЛЕНИЕ

1. ВВЕДЕНИЕ.....	3
2. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ МУЛЬТИФОКАЛЬНАЯ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ (ПМЛ).....	3
2.1. Определение	3
2.2. Герпесвирусные инфекции.....	4
2.3. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.....	4
2.3.1. Эпидемиология.....	4
2.3.2. Этиология	4
2.3.3. Патогенез	5
2.3.4. ПМЛ у пациентов, получающих натализумаб	5
2.3.5. Факторы риска ПМЛ.....	5
2.3.6. Увеличение интервала дозирования для снижения риска ПМЛ	9
2.3.7. Рекомендуемый мониторинг пациента	11
2.3.8. Диагностика ПМЛ	13
2.3.9. Лечение ПМЛ.....	18
2.3.10. Прогноз.....	21
3. ИНФОРМИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ.....	22
3.1. Информирование пациентов о пользе и рисках	22
3.2. Памятка пациента.....	22
4. СООБЩЕНИЯ О ПРЕДПОЛАГАЕМЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ.....	23
5. ЛИТЕРАТУРА.....	24

1. ВВЕДЕНИЕ

Данное руководство разработано для врачей, начинающих терапию натализумабом и осуществляющих наблюдение за пациентами, получающими натализумаб в соответствии с инструкцией по медицинскому применению, с целью обеспечения его безопасного и эффективного применения. Приведенная в документе информация должна быть использована совместно с инструкцией по медицинскому применению натализумаба, а также информированными согласиями начала, продолжения и завершения терапии натализумабом. В руководстве представлены дополнительные меры по снижению риска; основные рекомендации сформулированы в инструкции по медицинскому применению.

Пакет документов содержит также памятку пациента, получающего натализумаб.

Специалистам, осуществляющим терапию натализумабом, рекомендуется поделиться информацией из соответствующих разделов настоящего документа со всеми врачами, осуществляющими лечение и наблюдение за пациентом, в т.ч. нейрорентгенологами, принимающими участие в дифференциальной диагностике прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ).

Данное Руководство преимущественно посвящено ПМЛ, которая остается в настоящее время наиболее значимой нежелательной реакцией у пациентов, получающих натализумаб, и содержит практические рекомендации для врачей. Другая важная информация о безопасности, а также информация о пациентах, которым может быть назначен Эфиктель®, полностью изложена в общей характеристике лекарственного препарата (ОХЛП), поэтому рекомендуется использовать руководство в сочетании с ОХЛП.

2. ОППОРТУНИСТИЧЕСКИЕ ИНФЕКЦИИ, В ТОМ ЧИСЛЕ ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ МУЛЬТИФОКАЛЬНАЯ ЛЕЙКОЭНЦЕФАЛОПАТИЯ (ПМЛ)

Специалистам, назначающим натализумаб, необходимо учитывать возможность развития ПМЛ и других оппортунистических инфекций на фоне терапии, а также включать эти явления в перечень дифференциальной диагностики всех эпизодов инфекций, развивающихся у пациентов, получающих данный препарат. Зарегистрированы случаи ПМЛ, развившейся в течение 6 месяцев после последней инфузии натализумаба. Пациенты, их партнеры и ухаживающие за ними лица должны быть информированы о симптомах, которые могут свидетельствовать о развитии ПМЛ, и сохранять соответствующую настороженность на протяжении всего периода терапии и приблизительно в течение 6 месяцев после ее завершения (см. раздел 3.2).

При подозрении на развитие оппортунистической инфекции необходимо временно прекратить терапию натализумабом до исключения данного патологического состояния.

2.1. Определение

Под оппортунистическими инфекциями понимаются инфекции, обусловленные микроорганизмами, обычно не вызывающими инфекций либо вызывающими лишь легкое или саморазрешающееся заболевание у лиц с нормальной функцией иммунной системы, но вызывающими более серьезные заболевания у лиц с нарушением в иммунном ответе.

2.2. Герпесвирусные инфекции

Натализумаб повышает риск развития энцефалита, менингита и острого некроза сетчатки (ОНС), вызываемых вирусами простого герпеса и вирусом ветряной оспы.

- Энцефалит, менингит: в пострегистрационном применении препарата у пациентов с рассеянным склерозом (РС), получавших натализумаб, отмечались серьезные, жизнеугрожающие и иногда летальные случаи.
- ОНС: это редкая фульминантная вирусная инфекция сетчатки, способная привести к слепоте. В пострегистрационном применении препарата у пациентов, получавших натализумаб, наблюдались редкие случаи ОНС. Некоторые случаи развивались у пациентов с герпетическими инфекциями центральной нервной системы (ЦНС) (например, герпетический менингит и энцефалит). Пациентов с симптомами со стороны органа зрения, такими как снижение остроты зрения, покраснение и болезненность глаз, следует направлять на исследование сетчатки для диагностики ОНС.

2.3. Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

2.3.1. Эпидемиология

ПМЛ представляет собой подострое инфекционное заболевание ЦНС, вызываемое вирусом Джона Каннингема (JCV). Вирус был описан в 1930-х гг., а термин был введен в 1958 г. Впервые данная патология была описана как редкое осложнение лимфопролиферативных заболеваний у пациентов среднего и пожилого возраста (Astrom, 1958). Случаи ПМЛ также отмечались у пациентов, получавших иммуносупрессивную терапию по поводу аутоиммунной патологии, и после трансплантации солидных органов.

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. Антитела к JCV определяются у 48,8-69,5% пациентов с РС, проживающих на территории Евросоюза, и не зависят от получаемой пациентами терапии (Vozic, 2014). В популяции пациентов с РС распространенность антител к JCV увеличивалась с возрастом и во всех возрастных группах была ниже у женщин, чем у мужчин. Эти данные согласуются с аналогичными сведениями о здоровых взрослых добровольцах, обследованных с использованием аналогичных методик, приведенными в литературе (Egli, 2009; Kean, 2009; Knowles, 2003). В целом, распространенность носительства антител к JCV, как представляется, не зависит от предшествующего использования иммуносупрессоров, получения натализумаба или длительности этой терапии.

2.3.2. Этиология

ПМЛ поражает субкортикальное белое вещество (Safak, Khalili, 2003). Заболевание обусловлено реактивацией JCV — полиомавируса человека (Berger, 1998). Предполагается, что первоначальное заражение JCV происходит в раннем 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 (например, вследствие ВИЧ инфекции, системной иммуносупрессии или использования

противоопухолевых лекарственных препаратов, а также ряда злокачественных новообразований) может происходить реактивация этого нейротропного вируса, приводящая к развитию ПМЛ (Berger, Khalili 2011; Gorelik 2011; Kappos 2007; Khalili 2007; Reid 2011; Van Loy 2013; White, Khalili 2011).

2.3.3. 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, сопровождается 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. Описаны очень редкие случаи развития гранулярно-клеточной нейронопатии, ассоциированной с JCV, у пациентов, получавших натализумаб (Agnihotri, 2014; Schippling, 2013).

2.3.4. ПМЛ у пациентов, получающих натализумаб

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 (Yousry, 2006). В пострегистрационном периоде риск ПМЛ был подробно описан в течение первых шести лет использования натализумаба с идентификацией различных уровней риска ПМЛ в различных подгруппах пациентов (см. раздел 2.3.5).

2.3.5. Факторы риска ПМЛ

У пациентов, получавших натализумаб, с развитием ПМЛ были связаны следующие факторы риска:

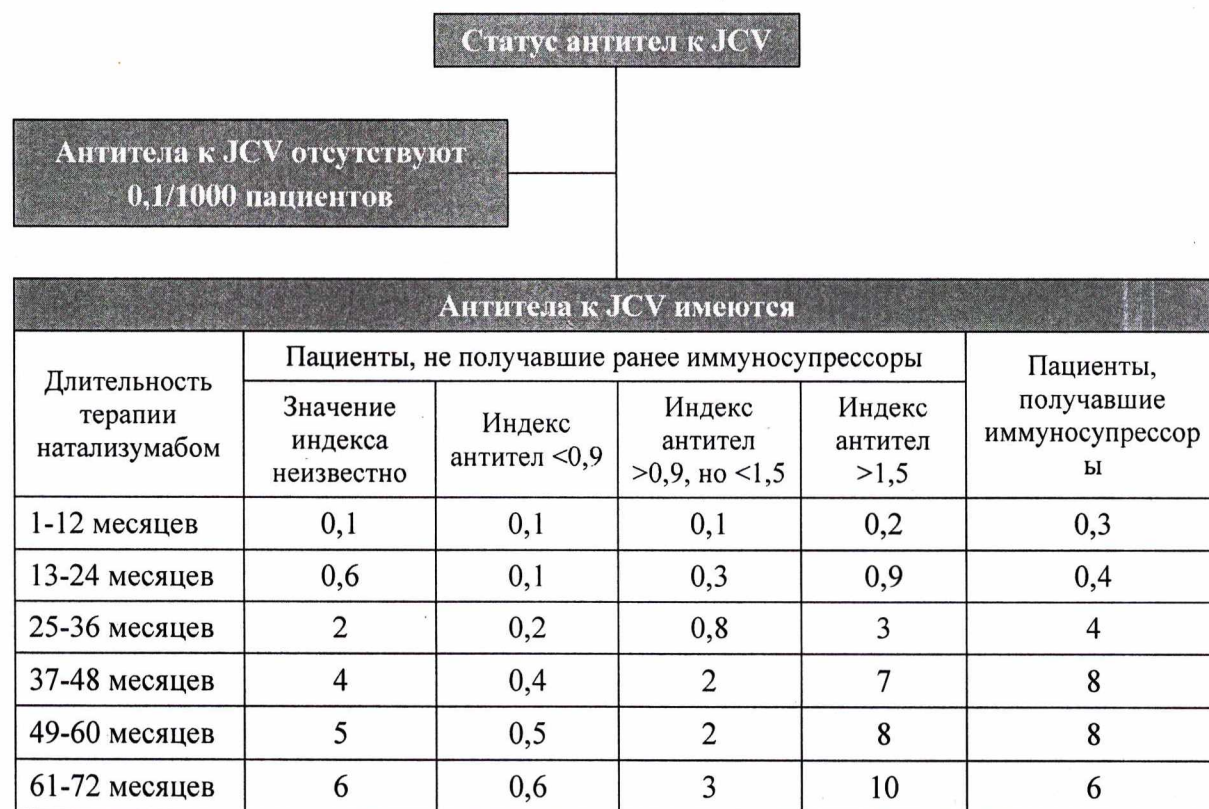
- Наличие антител к JCV в крови или сыворотке. У пациентов с антителами к JCV отмечается повышенный риск развития ПМЛ по сравнению с пациентами, у которых данные антитела отсутствуют. Однако ПМЛ развивается лишь у незначительной доли пациентов, у которых обнаруживаются антитела к JCV, поскольку данный вирус является лишь одним из нескольких необходимых факторов развития ПМЛ. Антитела к JCV имеют наибольшую значимость в стратификации риска ПМЛ, когда положительный результат исследования используется в комбинации с другими описанными ниже факторами риска.
- Длительность терапии. Риск ПМЛ возрастает с увеличением длительности терапии натализумабом, особенно после двух лет.
- Предшествующая иммуносупрессивная терапия. Пациенты, получавшие в анамнезе терапию иммуносупрессорами до начала лечения натализумабом, также имеют повышенный риск развития ПМЛ.

Пациенты, имеющие все три фактора риска ПМЛ (т.е. имеющие антитела к JCV и получающие терапию натализумабом в течение более двух лет, а также получавшие ранее иммуносупрессивную терапию) имеют более высокий риск ПМЛ. У пациентов, имеющих

антитела к JCV и не получавших ранее иммуносупрессивную терапию, подавляющую гуморальный иммунный ответ на JCV, отмечается повышение риска ПМЛ в зависимости от индекса продукции 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 $<0,9$ и значительно повышается при значениях индекса $>1,5$ у пациентов, получавших терапию натализумабом в течение более двух лет (Но 2017).

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

Рисунок 1. Алгоритм оценки риска ПМЛ



JCV — вирус Джона Каннингема; ПМЛ - прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия.

Алгоритм оценки риска ПМЛ (рис. 1) суммирует риск 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, не имеющие антител к JCV: оценка риска ПМЛ основана на результатах постмаркетингового применения натализумаба у приблизительно 125 000 пациентов. Согласно этим данным, частота ПМЛ у пациентов, не имеющих антител к JCV, составила 0,1/1000. Пациенты, не имеющие антител к JCV, могут оставаться в группе риска развития ПМЛ по ряду причин, в частности, ввиду новой инфекции

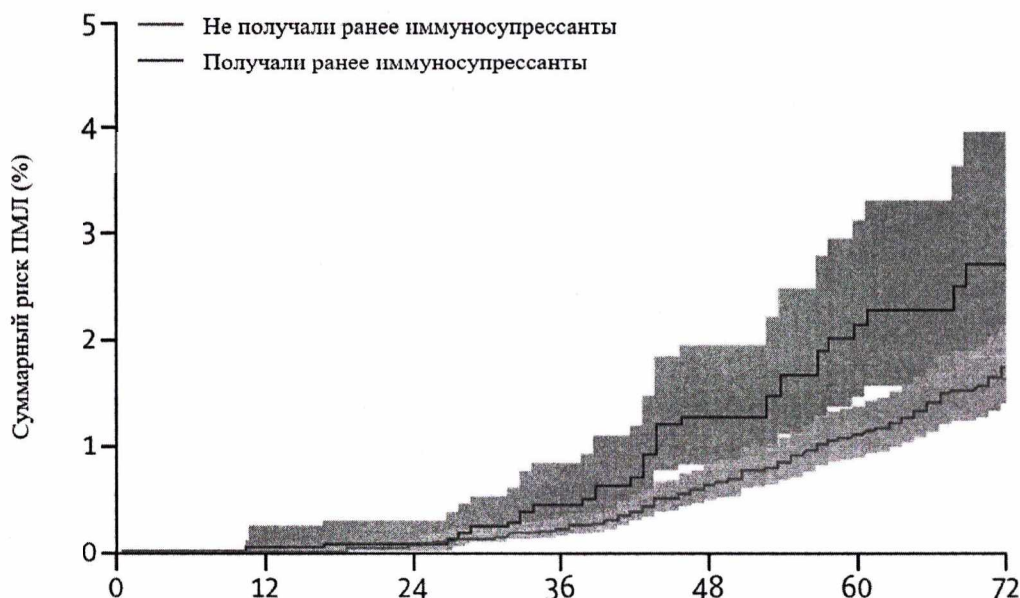


JCV, флюктуирующей продукции антител и ложноотрицательного результата соответствующего исследования.

- У пациентов, имеющих 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).
- Для пациентов, имеющих антитела к JCV, но не получавших ранее иммуносупрессоры, значение индекса позволяет провести дополнительную стратификацию риска ПМЛ на фоне терапии натализумабом. В частности, более высокие значения индекса антител к JCV ассоциируются с повышением риска ПМЛ. Это возможно путем комбинирования общего ежегодного риска с распределением индекса антител. Оценка риска ПМЛ в популяции пациентов с иммуносупрессивной терапией в анамнезе основана на данных клинического исследования применения натализумаба у пациентов, получавших ранее пять видов иммуносупрессивной терапии: митоксантрон, метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид и микофенолата мофетил.
- Пациенты, имеющие антитела к JCV и получавшие ранее иммуносупрессоры, характеризуются повышенным риском ПМЛ, поскольку предшествующее использование 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, не известен. 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.

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 (рис. 2). На кривой КМ оценка риска ПМЛ для определенной временной точки соответствует суммарному общему риску в период до временной точки (например, для 48 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 рис. 1, результаты этих анализов также получены на основе объединенной когорты из 21696 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 завершения терапии).

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



КОЛИЧЕСТВО ИНФУЗИЙ							
КОЛИЧЕСТВО ПАЦИЕНТОВ В ГРУППЕ РИСКА (А)							
(1*)	18,616	16,130	12,925	9,755	6,880	4,379	2,277
(2*)	3,080	2,671	2,201	1,693	1,159	720	366
СУММАРНОЕ КОЛИЧЕСТВО СЛУЧАЕВ ПМЛ (В)							
(1*)	0	2	10	28	62	89	109
(2*)	0	1	2	9	21	29	32

(1*) – не получали ранее иммуносупрессанты

(2*) – получали ранее иммуносупрессанты

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

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 производился расчет отсутствующих данных, (а) Среднее количество пациентов, наблюдавшихся в исследовании, у которых не регистрировалось событий в конце указанного периода времени. (b) Суммарное количество случаев ПМЛ в конце указанного периода времени.

Источник: 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.

2.3.6. Увеличение интервала дозирования для снижения риска ПМЛ

Следует отметить, что единственным одобренным режимом терапии натализумабом является внутривенное введение 300 мг препарата 1 раз в 4 недели. Одобренный в настоящее время режим дозирования приведен в разделе 4.2. «Режим дозирования и способ применения» Общей характеристики лекарственного препарата (ОХЛП).

Имеющиеся в настоящее время данные реальной клинической практики подтверждают снижение риска ПМЛ у JC-серопозитивных пациентов, получающих терапию натализумабом со средним интервалом дозирования 6 недель по сравнению с одобренным режимом дозирования, который составляет 4 недели. При применении препарата с расширенным интервалом дозирования рекомендуется соблюдать осторожность, т.к. эффективность при расширенном интервале дозирования не изучена и соответствующее соотношение польза/риск в настоящее время не известно. В настоящее время в проспективном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании изучается эффективность, переносимость и безопасность увеличения интервала дозирования до 6 недель у пациентов, достигших стабилизации заболевания на фоне терапии в режиме 1 раз в 4 недели в течение > 1 года (исследование «NOVA» [109MS329]). <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>; <https://clinicaltrials.gov>, NCT03689972).

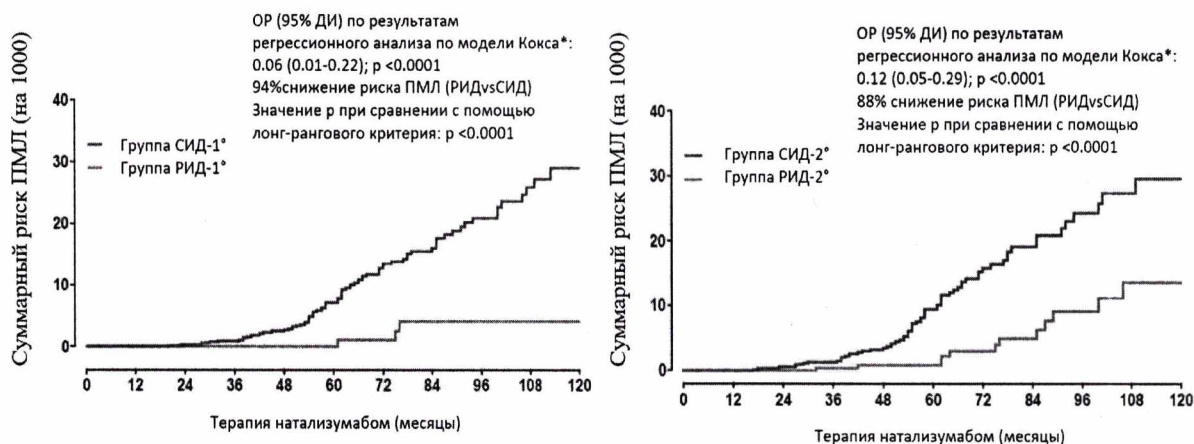
Сводные результаты применения натализумаба с расширенным интервалом дозирования в реальной клинической практике

В 2017 году был проведен ретроспективный анализ по заранее заданным параметрам, в котором оценивались данные JC-серопозитивных пациентов, получавших натализумаб в США. Целью данного исследования было сравнение риска развития ПМЛ у пациентов, получавших препарат в одобренном режиме, и пациентов, получавших препарат с расширенным интервалом дозирования (РИД). Поскольку единое мнение по поводу определения РИД не было достигнуто, были выбраны три варианта для анализа различных подходов к лечению. Следует отметить, что случаи ПМЛ наблюдались только в группах первичного и вторичного анализа.

В первичном анализе РИД учитывался на основании последних 18 месяцев лечения натализумабом. Последующие анализы показали, что большинство включенных в исследование пациентов с РИД получали натализумаб в соответствии с одобренным режимом дозирования в течение первых 18 месяцев терапии. Среднее количество инфузий, полученных пациентами с РИД во время или после начала периода РИД, составляло от 12,0 до 17,0 инфузий (в первичном и вторичном анализе соответственно). Во вторичном анализе учитывались периоды РИД > 6 месяцев, проводившиеся в любое время в течение терапии. При этом большинство пациентов с РИД переходили на данный режим терапии после >1 года применения препарата в одобренном режиме дозирования (в среднем 25 инфузий). В обоих анализах средние интервалы дозирования пациентов с РИД составляли приблизительно 6 недель. Кривые КМ в отношении времени до развития ПМЛ и риска ПМЛ при РИД в сравнении с одобренным режимом терапии представлены на рисунке 3. Анализ показал, что лечение с РИД после периода терапии с одобренным интервалом дозирования ассоциировалось со статистически и клинически значимым снижением риска ПМЛ у пациентов, имевших антитела к JCV. Данные об эффективности натализумаба в этих группах отсутствовали, что исключало возможность сделать какие-либо выводы о соотношении пользы и риска РИД. Хотя, согласно этому анализу, риск ПМЛ у пациентов с РИД снижается, эти пациенты должны наблюдаться на предмет развития ПМЛ согласно

тем же рекомендациям, которые используются для пациентов, получающих одобренный режим терапии.

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



Количество пациентов в группе риска											Количество пациентов в группе риска										
СИД	13,132	13,132	10,596	7850	5989	4236	2775	1823	1205	734	СИД	15,424	13,104	8083	5629	4134	2829	1756	1117	718	440
РИД	1988	1988	1817	1502	1225	958	700	515	374	247	РИД	3331	3285	2949	2463	1990	1949	1063	756	535	342
Сковокупное количество случаев ПМП											Сковокупное количество случаев ПМП										
СИД	0	0	3	9	22	45	68	74	82	87	СИД	0	0	6	11	22	43	58	63	68	70
РИД	0	0	0	0	0	0	1	3	3	3	РИД	0	0	0	1	2	2	5	7	10	12

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 натализумабом.

Результаты моделирования эффективности

Ранее выполненные модели для оценки воздействия/ответа на терапию (Muralidharan, 2017) позволяли предположить, что эффективность лечения снизится, если пациенты начнут принимать натализумаб в дозировке, отличной от 300 мг 1 раз в 4 недели. Независимые исследования, в которых сообщалось об эффективном лечении в реальной клинической практике при более длительных интервалах дозирования, проводились в группах пациентов, которые первоначально получали препарат 1 раз в 4 недели, а затем перешли на более длительные интервалы дозирования (Vomprezzi, Pawate, 2014; Yamout, 2018; Zhovtis Ryerson, 2016). Обновленные модели фармакокинетики (ФК) / фармакодинамики (ФД) /эффективности по данным клинических исследований, проведенных держателем регистрационного удостоверения (ДРУ), позволяют предположить, что эффективность применения препарата 1 раз в 6 недель сопоставима с эффективностью утвержденной дозировки в случае перехода на прием препарата 1 раз в 6 недель после >1 года лечения согласно одобренному режиму дозирования. Модели ФК/ФД/эффективности на основе данных исследования RESTORE (Fox, 2014) (n = 175), включавшем только тех пациентов, у которых не отмечались обострения РС в предыдущем году на фоне терапии в одобренной дозировке продолжительностью > 1 года, были разработаны для оценки риска реактивации

РС у пациентов с различной массой тела (40-59 кг, 60-79 кг, 80-99 кг, 100-120 кг) и с различными интервалами дозирования (1 раз в 5 недель, 1 раз в 6 недель, 1 раз в 7 недель и 1 раз в 8 недель). На основе данных, полученных при моделировании, можно предположить, что риск реактивации РС у пациентов, переходящих на более длительные интервалы дозирования, увеличивается с увеличением массы тела (особенно > 80 кг) и продолжительности интервала дозирования (особенно ≥ 7 недель) (Chang, 2019). Результаты, продемонстрированные с применением этих моделей на сегодняшний день, не были валидированы в проспективных исследованиях. Врачам рекомендуется наблюдать всех пациентов, которым изменили интервал дозирования, на наличие потенциальных признаков реактивации РС, точно так же, как пациентов, которые перешли на другую терапию, а также обращаться к информации, представленной в инструкции по применению препарата и в этом документе. Более частый мониторинг рекомендуется пациентам с более высокой массой тела (≥ 80 кг) или более длительным интервалом дозирования (≥ 7 недель).

2.3.7. Рекомендуемый мониторинг пациента

2.3.7.1. Анализ антител к JCV

Анализ антител к JCV в сыворотке крови позволяет получить дополнительную информацию для стратификации риска развития ПМЛ на фоне терапии натализумабом. Рекомендуется выполнять анализ сыворотки крови на наличие антител к JCV до начала терапии натализумабом и у пациентов, уже получающих натализумаб, с неизвестным уровнем антител. Пациенты, не имеющие антител к JCV, продолжают оставаться в группе риска ПМЛ вследствие возможности инфицирования JCV, флюктуации уровня антител или ложноотрицательного результата анализа. Таким образом рекомендуется повторное выполнение анализа пациентам, не имеющим антител к JCV, и пациентам с низким индексом, ранее не получавшим иммуносупрессоры, каждые 6 месяцев до достижения 2-летнего срока терапии.

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. Результаты анализа на наличие антител к JCV не должны использоваться для постановки диагноза ПМЛ. Анализ на наличие антител к JCV не должен выполняться в течение и на протяжении минимум двух недель после проведения плазмафереза/плазмообмена вследствие удаления антител из сыворотки крови или ранее 6 месяцев после использования иммуноглобулина для внутривенного введения.

2.3.7.2. 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 таковых при РС у пациентов с новой неврологической симптоматикой на фоне терапии натализумабом. Частый МРТ-мониторинг у пациентов с высоким риском ПМЛ может привести к более ранней постановке диагноза ПМЛ и улучшению клинических исходов (Prosperini, 2016; Scarpazza, 2019; Wattjes, 2015). Рекомендации по МРТ-мониторингу представлены ниже:

- a) Перед началом терапии натализумабом рекомендуется оценить результаты недавно выполненной МРТ по полному протоколу (обычно сроком до трех месяцев) и принять ее в качестве референтной (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.

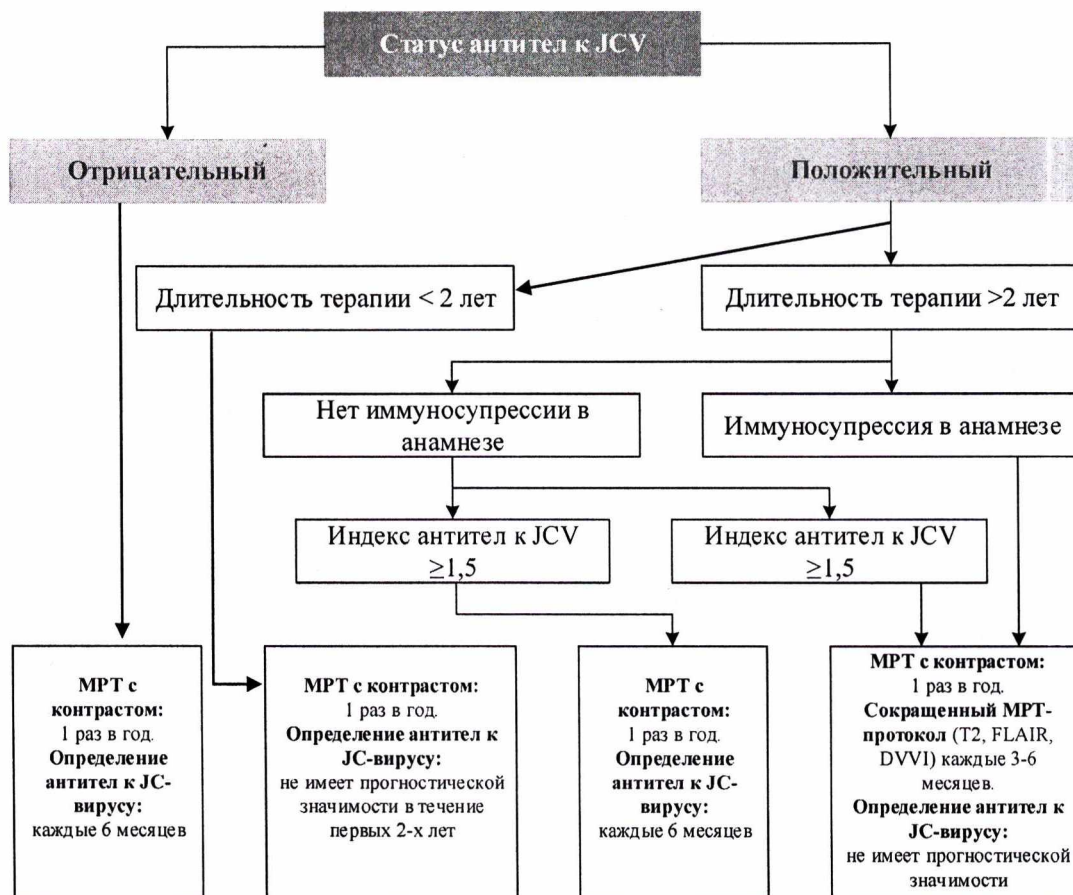
- b) Вопрос о проведении более частого МРТ-мониторинга (например, каждые 3-6 месяцев) в соответствии с сокращенным протоколом (таблица 1) должен рассматриваться у пациентов группы повышенного риска развития ПМЛ. К этой группе относятся:
- Пациенты, имеющие все три фактора риска развития ПМЛ (то есть антитела к JCV, получающие натализумаб в течение более двух лет и получавшие ранее иммуносупрессивную терапию)

или

- Пациенты, получающие терапию натализумабом в течение более двух лет и имеющие высокий индекс антител к JCV, без применения иммуносупрессоров в анамнезе.

Имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что риск ПМЛ является низким при значениях индекса антител к JCV $<0,9$ 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. Рекомендуемая схема мониторинга приведена на рисунке 4.

Рисунок 4. Рекомендации по ведению пациентов на натализумабе с учетом рисков ПМЛ



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

Таблица 1. Протоколы МРТ

Напряженность магнитного поля системы >1,5 Т, 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 головного мозга (для проведения исходного и ежегодных рутинных исследований у всех пациентов)	Сокращенный протокол МРТ (мониторинг безопасности у пациентов группы высокого риска)
<ul style="list-style-type: none"> • Сагиттальные и аксиальные 2D FLAIR или 3D FLAIR изображения • Аксиальные FSE PDn2 изображения • Аксиальные DWI изображения с ADC • Аксиальные T1WcпHH-3xo (пред- и постконтрастные) или 3D T1W (пред- и постконтрастные) изображения • Введение препарата Gd в дозе 0,1 ммоль/кг в течение 30 секунд • 5-минутный интервал после введения контраста 	<ul style="list-style-type: none"> • Сагиттальные и аксиальные 2D FLAIR или сагиттальные 3D FLAIR изображения с аксиальной и фронтальной реформацией • Аксиальные FSEPD/T2W изображения • Аксиальные DWI изображения с ADC

2D — двухмерная; 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; MPT — магнитно-резонансная томография.

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 совместного обнаружения ПМЛ и воспалительного синдрома восстановления иммунитета (ВСВИ).

Лечащим врачам при направлении на МРТ также рекомендуется информировать нейрорентгенологов о том, что в перечень дифференциальной диагностики необходимо включать ПМЛ и другие оппортунистические инфекции.

2.3.8. 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 совместимых 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 у пациентов с РС,

получавших натализумаб, подтвержденным даже при отсутствии клинических симптомов (Dong-Si, 2012; Dong-Si, 2014) (см. раздел 2.3.8.4).

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

2.3.8.1. Общие принципы

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 перечень дифференциальной диагностики необходимо включать ПМЛ.

Пациенты, их партнеры и ухаживающие за ними лица должны быть проинформированы о симптомах, которые могут соответствовать начальной стадии ПМЛ (см. раздел 3.2) и сохранять соответствующую настороженность на протяжении всего периода терапии и приблизительно в течение 6 месяцев после ее завершения (следует также сообщать о случаях ПМЛ, развившихся в течение 6 месяцев после завершения терапии натализумабом у пациентов, которые не рассматривались как лица из группы риска 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 ПМЛ. Временное прекращение терапии натализумабом на короткий период (на несколько дней или недель), предполагается, не окажет влияния на эффективность терапии, учитывая параметры фармакодинамики натализумаба (см. раздел 2.3.6). Возобновление терапии натализумабом необходимо осуществлять 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 симптомов или признаков, а также ответе на терапию глюкокортикостероидами.

При подтверждении ПМЛ следует окончательно прекратить терапию натализумабом.

2.3.8.2. Клиническая оценка

В случае развития новых симптомов или усугубления имеющихся необходимо осуществлять тщательную оценку состояния пациента с целью дифференциальной диагностики вызвавших их патологических процессов, а у пациентов с достоверной ремиссией РС следует заподозрить развитие ПМЛ (или другой оппортунистической инфекции). Важно отметить, что для постановки диагноза ПМЛ не требуется наличие впервые возникших неврологических симптомов в ситуации, когда имеются данные, подтверждающие эту патологию, так как были описаны случаи бессимптомной ПМЛ. У бессимптомных пациентов высокого и низкого риска любой новый подозрительный очаг, выявленный на МРТ, необходимо подвергать тщательному обследованию, в особенности, при выполнении сокращенного протокола исследования (см. раздел 2.3.8.3). В табл. 2 приведены клинические признаки, помогающие дифференцировать РС и ПМЛ. Следует отметить, что данная таблица не является исчерпывающей и может иметь место перекрест симптомов этих двух 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 упрощает ведение пациентов, получающих терапию натализумабом.

Таблица 2. Клинические проявления РС и ПМЛ

	Характерные признаки	
	РС	ПМЛ
Начало	Острое	Подострое
Развитие	<ul style="list-style-type: none"> • Несколько часов или дней • Нормальная стабилизация • Разрешение спонтанное без лечения 	<ul style="list-style-type: none"> • Несколько недель • Прогрессирование
Клинические проявления	<ul style="list-style-type: none"> • Диплопия • Парестезия • Парепарез • Неврит зрительного нерва • Миелопатия 	<ul style="list-style-type: none"> • Афазия • Изменения поведения или когнитивные нарушения • Ретрохиазмальный зрительный дефицит • Гемипарез • Судорожные припадки • Атаксия (при нейропатии гранулезных клеток)

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.

Источник: (Каррос, 2011).

Если имеющиеся клинические проявления не позволяют исключить ПМЛ, показаны дополнительные исследования, в том числе МРТ (таблица 3) и 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).

Представленные симптомы ПМЛ отражают мультифокальный характер демиелинизации. На поздних стадиях инфекции почти всегда присутствуют зрительные, двигательные и когнитивные нарушения, связанные с широким охватом поражения, которое сопровождается кортикальной слепотой, выраженной слабостью (например, гемипарезом) и часто встречающимися нарушениями поведения. Другие симптомы включают сенсорный дефицит, головокружение и судороги (Berger, 1998). Эти симптомы, а также их прогрессирование, помогают отличить развитие ПМЛ от типичных симптомов обострения РС, но симптомы ПМЛ также могут совпадать с клинической картиной РС.

Симптомы гранулярно-клеточной нейропатии, связанной с JCV, сходны с симптомами ПМЛ (то есть с мозжечковой атаксией). При гранулярно-клеточной нейропатии, связанной с JCV, серия МРТ головного мозга в течение нескольких месяцев выявляет тяжелую прогрессирующую атрофию мозжечка, а в ЦСЖ обнаруживается вирусная ДНК JCV. Точно так же, как при подозрении на ПМЛ, следует немедленно прекратить терапию натализумабом при появлении новых неврологических симптомов, наводящих на подозрение гранулярно-клеточной нейропатии, связанной с JCV, и/или ПМЛ. При подтверждении гранулярно-клеточной нейропатии, связанной с JCV, и/или ПМЛ терапию натализумабом необходимо прекратить окончательно.

Таблица 3. Определяемые при МРТ признаки, которые необходимо учитывать при дифференциальной диагностике РС и ПМЛ

Характеристика	Рассеянный склероз	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 мультиочаговое. Поражается субкортикальная область либо отмечается диффузное поражение белого вещества, серого вещества коры и глубоких отделов серого вещества, ствола мозга, средних отделов ножек мозжечка. 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, сосцевидная, с основанием, обращенным 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 микрокистозными включениями. Периферические узловые образования, расположенные поблизости основного очага («галактика Млечный Путь»).

Т1-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 узловой вид. Зона контрастирования не соответствует размерам очага. При воспалительном синдроме восстановления иммунитета отмечается усиление накопления контраста.
DWI-изображения	Острые очаги — гиперинтенсивные. Хронические очаги — изоинтенсивные.	Острые очаги — гиперинтенсивные. Это позволяет дифференцировать новые очаги, ассоциированные с ПМЛ, от зон хронического поражения белого вещества.
Атрофия	Диффузная атрофия с прогрессирующим РС.	После ПМЛ с воспалительным синдромом восстановления иммунитета отмечается энцефаломалация 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; МРТ — магнитно-резонансная томография; РС — рассеянный склероз; ПМЛ — прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия. Источники: (Kappos, 2011; Wattjes, Barkhof, 2014; Yousry, 2012)

2.3.8.3. 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 (таблица 1) (как с контрастным усилением, так и без него). (Yousry, 2006; Yousry, 2012). Режим восстановления инверсии ослабленного цереброспинальной жидкостью сигнала (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 изменений, ассоциированных с РС; необходимо отслеживать динамику по сравнению с предыдущими результатами МРТ (Mader, 2003; Wattjes, 2015). Параметры последовательностей МРТ для каждого сканера 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).

2.3.8.4. Лабораторная диагностика

Обнаружение ДНК JCV с помощью ПЦР в ЦСЖ у пациентов с симптомами и без последних, у которых результаты МРТ согласуются с диагнозом ПМЛ, является подтверждением диагноза. В то же время отрицательный результат данного анализа не исключает наличие ПМЛ, особенно 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, рекомендуется повторная люмбальная пункция. Следует также рассмотреть биопсию мозга для выявления JCV, если ДНК JCV не обнаружена в ЦСЖ при повторном тестировании, особенно если результат основан на анализе с пределом обнаружения, превышающим 11 копий/мл.

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

2.3.9. Лечение ПМЛ

2.3.9.1. Восстановление иммунитета

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что раннее выявление ПМЛ необходимо для обеспечения оптимального клинического исхода (Clifford, 2015; Crowder, 2005; Dong-Si, 2015; Dong-Si, 2014; Geschwind, 2001; Prosperini, 2016; Shitrit, 2005) и что прием натализумаба следует немедленно прекратить при подозрении на ПМЛ (Clifford, 2015; Grebenciucova, Berger, 2018).

Также сообщалось о быстром удалении натализумаба из организма при использовании плазмафереза и/или иммуноадсорбции с целью ускоренного восстановления иммунологического надзора в ЦНС (Calabrese, 2011; Clifford, 2015; Clifford, 2010; Dahlhaus, 2013; Fernandez, 2013; Ghezzi, 2011; Grebenciucova, Berger, 2018; Hellwig, Gold, 2011; Karpos, 2011). Рекомендовано тщательно оценивать необходимость в плазмаферезе, а если он используется, тщательно мониторить пациентов на предмет развития ВСВИ (см. раздел 2.3.9.3), который встречается практически у всех пациентов, получавших плазмаферез по поводу натализумаб-ассоциированной ПМЛ, и развивается у них быстрее, чем у пациентов, не получавших плазмаферез (Carruthers, Berger, 2014; Clifford, 2010). На основании ретроспективного анализа пациентов, получавших натализумаб с момента его одобрения для применения, был сделан вывод об отсутствии различий в двухлетней выживаемости между пациентами, которым проводили плазмаферез, и теми, кому не проводили. Врачи должны опираться на собственное клиническое мышление при рассмотрении вопроса об использовании плазмафереза для лечения ПМЛ.

2.3.9.2. Противовирусные препараты и другие адъюванты

На сегодняшний день ни одно клиническое исследование не продемонстрировало положительного эффекта противовирусных препаратов при лечении ПМЛ. Показано, что мефлохин, противомаларийный хинолон, ингибирует репликацию JCV в культивируемых клетках (Brickelmaier, 2009), а также имеются неподтвержденные сообщения о его

использовании при лечении ПМЛ с благоприятными исходами (Calic, 2015; Clifford, 2010; Fabis-Pedrini, 2016; Gheuens, 2012; Lauda, 2015; Lindd, von Heijne, 2013; Schroder, 2010; Wenning, 2009). Однако ретроспективный анализ не смог продемонстрировать эффективность данной терапии (Blankenbach, 2019; Stefoski, 2019; Tan, 2011). Кроме того, международное рандомизированное клиническое исследование по оценке применения мефлохина при ПМЛ было досрочно прекращено после того, как промежуточные анализы не выявили признаки противовирусной активности *in vivo* в отношении JCV, влияние на уровень инвалидизации, параметры МРТ или выживаемость. Так как большинство пациентов были ВИЧ-положительными, надежный анализ пациентов с ПМЛ, не связанной с ВИЧ-инфекцией, был невозможен (Clifford, 2013).

Миртазапин является антагонистом рецептора серотонина 5HT_{2A}, который широко используется для лечения психических расстройств. Исследования *in vitro* показали, что JCV использует серотониновый рецептор 5HT_{2A} и сиалированные олигосахариды для проникновения в клетку (Elphick, 2004; Maginnis, 2015; Neu, 2010), а антагонисты серотониновых рецепторов 5HT_{2A} могут ингибировать инфекцию JCV в глиальных клетках человека (Elphick, 2004). Поэтому мirtазапин использовался для лечения ПМЛ на том основании, что препарат способен предотвратить распространение вируса. Тем не менее, получены также доказательства *in vitro*, что ПМЛ-мутантные штаммы и штаммы JCV дикого типа используют альтернативные несиалированные пути для заражения клеток (Geoghegan, 2017). Как и в случае с мефлохином, в отдельных отчетах высказывалось предположение о пользе мirtазапина при лечении ПМЛ, ассоциированной с натализумабом (Calic, 2015; Clifford, 2010; Fabis-Pedrini, 2016; Gheuens, 2012; Lauda, 2015; LindS, von Heijne, 2013; Schroder, 2010; Wenning, 2009). Тем не менее, польза препарата не была подтверждена в ретроспективных анализах (Blankenbach, 2019; Stefoski, 2019; Tan, 2011), хотя авторы одного из анализов (Jamilloux, 2016) предположили, что мirtазапин может увеличивать выживаемость при натализумаб-ассоциированной ПМЛ, основываясь на увеличении годовой выживаемости у 16 пациентов, получавших мirtазапин, по сравнению с ранее рассчитанной годичной выживаемостью у 336 пациентов, где лечение мirtазапином не оценивалось (Dong-Si, 2015).

Гранулоцитарный колониестимулирующий фактор также использовался для лечения натализумаб-ассоциированной ПМЛ. Единственный медицинский центр применял филграстим у 17 пациентов в качестве стимулятора иммунной активации. Восемь пациентов также получили плазмаферез, ВСВИ был зарегистрирован у большинства пациентов в исследовании. Функциональные результаты были неоднозначны (Stefoski, 2019).

Об использовании других противовирусных препаратов сообщалось в отчетах по отдельным клиническим случаям или о небольших сериях случаев, связанных с натализумаб-ассоциированной ПМЛ, однако доказательств клинической пользы препарата было недостаточно (Eckert, 2018; Pavlovic, 2015; Williamson, Berger, 2017).

2.3.9.3. Лечение воспалительного синдрома восстановления иммунитета

Наращение неврологического дефицита у пациентов с ПМЛ и/или нейропатии гранулезных клеток, ассоциированной с инфекцией JCV, может быть вызвано опосредованным JCV разрушением ткани ЦНС, восстановлением функции иммунной системы, а также интрацеребральной аутоиммунной воспалительной реакцией, известной под названием ВСВИ. Подозрение на ВСВИ обычно возникает в ситуациях, когда у пациентов с ПМЛ отмечается ухудшение неврологического статуса, которое обычно, но не всегда,

сопровождается накоплением парамагнитного контраста 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 вирусная нагрузка JC в ЦСЖ может уменьшаться на фоне ВСВИ, также представляется возможным, что вследствие разрушения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и выхода JCV из лизировавшихся клеток в процессе ВСВИ, она может возрастать.

У пациентов, получавших натализумаб, ВСВИ развивался в течение нескольких дней или нескольких недель после удаления натализумаба в процессе плазмафереза или иммуноадсорбции. Воспалительная реакция после восстановления иммунитета может являться необходимым этапом удаления клеток, инфицированных JCV, она также может потребовать лечения с целью профилактики потенциального жизнеугрожающего повреждения, вызванного ВСВИ (Elston and Thaker 2009; Talan 2009), и перевода пациента в отделение интенсивной терапии. Таким образом, после плазмафереза или иммуноадсорбции необходимо оценивать динамику клинических и радиологических симптомов с целью раннего выявления ВСВИ. Подходы к диагностике и лечению ВСВИ имеют ряд противоречий. Общепринятые принципы лечения данного состояния отсутствуют. Однако недавно было высказано предположение о том, что при лечении ВСВИ может быть полезным использование глюкокортикостероидов, в частности, при тяжелых или угрожающих жизни формах данного заболевания (Calabrese, 2011; Clifford, 2015; Clifford, 2010; Scarpazza, 2017a; Tan, 2011; Tan, 2009). Следующие режимы стероидной терапии ВСВИ описаны в литературе;

1. преднизолон перорально (1,5 мг/кг в сутки в течение 2 недель) с последующим постепенным снижением дозы препарата на протяжении 2 месяцев;
2. метилпреднизолон внутривенно (в дозе 1 г/сутки в течение 3 или 5 дней) (Gheuens, 2012; Hodecker, 2017; Mitsikostas, 2014; Purohit, 2016).

Последующее ухудшение состояния на фоне постепенного снижения дозы глюкокортикостероидов должно расцениваться как сохранение или развитие новой воспалительной реакции, которая может потребовать проведения дополнительного курса терапии глюкокортикостероидами в более высокой дозе. Профилактическое лечение глюкокортикостероидами в настоящее время не рекомендуется (Antoniol, 2012; Scarpazza, 2017a; Stefoski, 2019; Tan, 2011).

2.3.9.4. Другие методы лечения

Получено несколько сообщений об использовании маравирока, который блокирует воспаление тканей, опосредованное рецептором С-С-хемокинов типа 5, для профилактики и лечения ВСВИ у пациентов с натализумаб-ассоциированной ПМЛ (Bsteh, 2017; Giacomini, 2014; Hodecker, 2017). Тем не менее, влияние маравирока на клинические исходы ставится под сомнение (Scarpazza, 2017b; Stefoski, 2019). Кроме того, рандомизированное плацебо-контролируемое исследование маравирока у ВИЧ-инфицированных пациентов не выявило протективного действия в отношении ВСВИ после начала антиретровирусной терапии (Sierra-Madero, 2014).

Также использовались внутривенные иммуноглобулины с целью замедления прогрессирования и лечения ВСВИ у пациентов с натализумаб-ассоциированной ПМЛ. Однако данные ограничиваются несколькими сообщениями о клинических случаях, а результаты лечения были противоречивы (Calic, 2015; Clifford, 2010; Kuhle, 2011; Lauda, 2015; Thaker, 2014).

Развитие ВСВИ ассоциировалось с появлением судорог. Специалистам рекомендуется учитывать этот риск при лечении пациентов с ВСВИ (Dahlhaus, 2013; Hoepner, 2014; Mitsikostas, 2014). Миртазапин и мефлохин могут снизить судорожный порог (Dahlhaus, 2013; Hoepner, 2014). Также было показано, что в некоторых случаях полезно профилактическое назначение противоэпилептических препаратов (Hoepner, 2014).

2.3.10. Прогноз

Лучшая выживаемость при ПМЛ после терапии натализумабом была ассоциирована с более молодым возрастом при постановке диагноза ПМЛ, меньшими функциональными нарушениями до постановки диагноза, более низкой вирусной нагрузкой JCV при постановке диагноза и более локализованным поражением мозга на МРТ (Dong-Si, 2015). Кроме того, сообщалось, что у пациентов с бессимптомным течением ПМЛ отмечалась более высокая выживаемость и меньшая выраженность функциональных нарушений, чем у пациентов с симптоматической ПМЛ (Dong-Si, 2014; Prospering 2016). Информация о результатах лечения ПМЛ при применении плазмафереза представлена в разделе 2.3.9.

Выживаемость после ПМЛ с момента вывода натализумаба на европейский рынок в 2006 г. по май 2019 г. составляет в целом 76%: 77,7% у пациентов, включенных в клинические исследования, и 75,5% у пациентов при пострегистрационном наблюдении.

2.3.10.1. Бессимптомная ПМЛ

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 момента констатации 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 против 30 дней соответственно). Дополнительно к этому на момент констатации подозрения у пациентов с бессимптомной ПМЛ отмечалось более локализованное поражение по данным МРТ головного мозга по сравнению с пациентами, имевшими симптомы заболевания. По данным МРТ, унилобарное поражение на момент постановки диагноза отмечалось у 56,2% пациентов с бессимптомной ПМЛ против 36,9% пациентов с клиническими симптомами ПМЛ. Напротив, диссеминированное поражение по данным МРТ отмечалось у 18,8% пациентов без симптомов ПМЛ по сравнению с 40,8% пациентов с симптомами ПМЛ. Диагностика ПМЛ до развития клинических симптомов ассоциировалась с 92,2% выживаемостью (73,1% выживаемость у пациентов с клиническими симптомами ПМЛ).

2.3.10.2. ПМЛ, установленная после отмены натализумаба

Несмотря на то, что большинство случаев ПМЛ регистрировалось в процессе терапии натализумабом, аналогичные случаи были зарегистрированы также через >4 недель после последней инфузии данного препарата. Из 566 подтвержденных случаев ПМЛ, зафиксированных по состоянию на 4 июня 2015 года, данные о начале заболевания были известны для 98% (555 пациентов). У 74 (13%) пациентов развитие ПМЛ отмечалось через >4 недель после последней инфузии. По данным МРТ у 8 из этих пациентов (11%) не было симптомов на момент первичной констатации подозрения на наличие ПМЛ. На момент

проведения анализа 9 пациентов (12%) скончались, 65 (88%) продолжали жить. Длительность терапии натализумабом варьировала от 8 до 90 месяцев (среднее — 43 месяца, медиана — 42,5 месяца), при этом большинство пациентов (81%; 60 из 74) получало терапию в течение >24 месяцев. Время с момента выполнения последней инфузии натализумабом и до развития ПМЛ варьировало от 1 до 6 месяцев (среднее — 2,1 месяца, медиана — 1,8 месяца, соответственно); большинство данных случаев (88%; 65 из 74) были зарегистрированы в течение 3 месяцев после последней инфузии натализумаба.

Поскольку наблюдались случаи развития ПМЛ после отмены натализумаба у пациентов, у которых отсутствовали соответствующие проявления на момент завершения терапии препаратом, пациенты и врачи должны быть проинформированы о том, что появление любых новых признаков или симптомов может свидетельствовать о развитии ПМЛ. В связи с возможным риском развития ПМЛ в течение приблизительно 6 месяцев после прекращения терапии натализумабом рекомендовано наблюдать пациента и, при необходимости, проводить МРТ исследование.

3. ИНФОРМИРОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ

Необходимо информировать пациентов о пользе и рисках лечения препаратом натализумаб и предоставлять им памятки пациента до начала терапии; кроме того, рекомендовано регулярно консультировать пациентов о риске развития ПМЛ во время проведения терапии. Пациент должен быть повторно информирован о рисках развития ПМЛ на фоне терапии натализумабом через 24 месяца, а также проинструктирован вместе с партнером и ухаживающими за ним лицами о ранних проявлениях и симптомах ПМЛ. Пациенты, завершившие терапию натализумабом, должны быть также проинформированы о том, что случаи ПМЛ регистрировались до 6 месяцев после введения последней инфузии натализумаба.

3.1. Информирование пациентов о пользе и рисках

Листок-вкладыш содержится во всех упаковках натализумаба; в нем объяснены польза и риски применения данного препарата языком, доступным пациенту. Рекомендовано консультировать пациентов о возможных рисках временного прекращения терапии, в особенности, на ранних ее 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 третьем триместре.

3.2. Памятка пациента

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

В памятке содержится информация о рисках развития ПМЛ, ассоциированных с применением натализумаба. Пациенты должны обратиться к врачу, если подозревают ухудшение РС, либо они или члены их семьи отмечают появление новых симптомов, в

частности изменение поведения, настроения, памяти, моторную слабость, изменения речи и затруднения коммуникативных функций. Супруги и лица, осуществляющие уход за пациентами, должны также получить информацию, приведенную в памятке пациента. Необходимо сохранять данный документ в течение 6 месяцев после введения последней инфузии натализумаба, поскольку признаки и симптомы ПМЛ могут развиваться в течение данного периода после отмены препарата, а пациенты и лица, осуществляющие уход за ними, должны сообщать обо всех подозрительных изменениях неврологического статуса в течение этого периода.

4. СООБЩЕНИЯ О ПРЕДПОЛАГАЕМЫХ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЯХ

Сообщения о предполагаемых нежелательных реакциях

Сообщая о нежелательных реакциях, вы можете помочь получить больше информации о безопасности лекарственного препарата.

Специалисты в области здравоохранения должны сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор):

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

О нежелательных реакциях также можно сообщать в компанию АО «ГЕНЕРИУМ»:

по телефону: +7-495-988-47-94

по адресу электронной почты: pv@generium.ru

или заполнить форму на сайте www.generium.ru.

5. ЛИТЕРАТУРА

1. Agnihotri SP, Dang X, Carter JL, et al. JCV GCN in a natalizumab-treated MS patient is associated with mutations of the VPI capsid gene. *Neurology*. 2014;83(8):727-32.
 2. Antoniol C, Jilek S, Schlupe M, et al. Impairment of JCV-specific T-cell response by corticotherapy: effect on PML-IRIS management? *Neurology*. 2012;79(23):2258-64. Epub 2012/11/21.
 3. Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP, Jr. Progressive multifocal leuko-encephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkins disease. *Brain*. 1958;81(1):93-111.
 4. 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.
 5. Berger JR, Khalili K. The pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Discov Med*. 2011;12(67):495-503.
 6. Berger JR, Pall L, Lanska D, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. *JNeurovirol*. 1998;4(1):59-68.
 7. Blankenbach K, Schwab N, Hofner B, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in Germany. *Neurology*. 2019;92(19): e2232-e2239. Epub 2019/04/05.
 8. Bompreszi R, Pawate S. Extended interval dosing of natalizumab: a two-center, 7-year experience. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014;7(5):227-31.
 9. 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.
 10. Brickelmaier M, Lugovskoy A, Kartikeyan R, et al. Identification and characterization of mefloquine efficacy against JC virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(5):1840-1849.
 11. Bsteh G, Auer M, Iglseder S, et al. Severe early natalizumab-associated PML in MS: Effective control of PML-IRIS with maraviroc. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4(2): e323. Epub 2017/02/08.
 12. Calabrese L. A rational approach to PML for the clinician. *Cleve Clin J Med*. 2011;78 Suppl 2: S38-41.
 13. Calic Z, Cappelen-Smith C, Hodgkinson SJ, et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome with intravenous immunoglobulin in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod after discontinuation of natalizumab. *J Clin Neurosci*. 2015;22(3):598-600. Epub 2014/12/15.
 14. 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.
- CP-128313 25
15. Chang I, Muralidharan K, Campbel IN, et al. Modelling the Efficacy of Natalizumab in Multiple Sclerosis Patients Who Switch from Every-4-Weeks Dosing to Extended Interval Dosing. Presented at the European Academy of Neurology — 5th Congress (2019); Oslo, Norway.
 16. Clifford DB. Progressive multifocal leukoencephalopathy therapy. *J Neurovirol*. 2015;21(6):632-6. Epub 2014/09/17.

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.
18. Clifford DB, Nath A, Cinque P, et al. A study of mefloquine treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy: results and exploration of predictors of PML outcomes. *J Neurovirol.* 2013;19(4):351-8. Epub 2013/06/04.
19. Crowder CD, Gyure KA, Drachenberg CB, et al. Successful outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in a renal transplant patient. *Am J Transplant.* 2005;5(5):1151-8.
20. Dahlhaus S, Hoepner R, Chan A, et al. Disease course and outcome of 15 monocentrically treated natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84(10):1068-74. Epub 2013/04/19.
21. Dong-Si T. Classification of Natalizumab Case Reports with Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Neurology.* 2012;1(78).
22. 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.
23. 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.
24. Eckert S, Weinstock-Guttman B, Kolb C, et al. Treatment of natalizumab-induced PML with cidofovir or CMX001 (brincidofovir) and mirtazapine (P5.380). *Neurology.* 2018;90(15 Supplement): P5.380.
25. Egli A, Infant L, Dumoulin A, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis.* 2009;199(6):837-46.
26. Elphick GF, Querbes W, Jordan JA, et al. The human polyomavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells. *Science.* 2004;306(5700):1380-3.
27. Elston JW, Thaker H. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J STD AIDS.* 2009;20(4):221-4.
28. Fabis-Pedrini MJ, Xu W, Burton J, et al. Asymptomatic progressive multifocal leukoencephalopathy during natalizumab therapy with treatment. *J Clin Neurosci.* 2016;25:145-7. Epub 2015/11/02.
29. Fernandez O. Best practice in the use of natalizumab in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2013;6(2):69-79.
30. Fox RJ, Cree BA, De Seze J, et al. MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology.* 2014;82(17):1491-8.
31. Geoghegan EM, Pastrana DV, Schowalter RM, et al. Infectious Entry and Neutralization of Pathogenic JC Polyomaviruses. *Cell Rep.* 2017;21(5):1169-1179.
32. Geschwind MD, Skolasky RI, Royal WS, et al. The relative contributions of HAART and alpha- interferon for therapy of progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *J Neurovirol.* 2001;7(4):353-7.
33. Gheuens S, Smith DR, Wang X, et al. Simultaneous PML-IRIS after discontinuation of natalizumab in a patient with MS. *Neurology.* 2012;78(18):1390-3. Epub 2012/04/18.
34. Ghezzi A, Grimaldi LM, Marrosu MG, et al. Natalizumab therapy of multiple sclerosis: recommendations of the Multiple Sclerosis Study Group — Italian Neurological Society. *Neurol Sci.* 2011;32(2):351-8.

35. Giacomini PS, Rozenberg A, Metz I, et al. Maraviroc and JC virus-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *N Engl J Med*. 2014;370(5):486-8.
36. Gorelik L, Reid C, Testa M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) development is associated with mutations in JC virus capsid protein VP1 that change its receptor specificity. *J Infect Dis*. 2011;204(1):103-14.
37. Grebenciucova E, Berger JR. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Neurol Clin*. 2018;36(4):739-750.
38. Hellwig K, Gold R. Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab. *J Neurol*. 2011;258(11): 1920-8. Epub 2011/06/07.
39. 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.
40. Hodecker SC, Stfirner KH, Becker V, et al. Maraviroc as possible treatment for PML-IRIS in natalizumab-treated patients with MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4(2): e325. Epub 2017/02/08.
41. Hoepner R, Dahlhaus S, Kollar S, et al. Prophylactic antiepileptic treatment reduces seizure frequency in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014;7(1):3-6.
42. Jamilloux Y, Kerever S, Ferry T, et al. Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy With Mirtazapine. *Clin Drug Investig*. 2016;36(10):783-9. CP-128313 27
43. 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.
44. Kappos L, Bates D, Hartung HP, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis; recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol*. 2007;6(5):431-41.
45. Kean JM, Rao S, Wang M, et al. Seroepidemiology of human polyomaviruses. *PLoS pathogens*. 2009;5(3): e100363.
46. Khalili K, White MK, Lublin F, et al. Reactivation of JC virus and development of PML in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;68(13):985-90.
47. Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol*. 2003;71(1):115-23.
48. Kuhle J, Gosert R, Bühler R, et al. Management and outcome of CSF-JC virus PCR-negative PML in a natalizumab-treated patient with MS. *Neurology*. 2011;77(23):2010-6. Epub 2011/11/09.
49. Lauda F, Fangerau T, Javaheripour-Otto K, et al. Natalizumab-associated cerebellar PML: a case report on how to slow down IRIS. *J Neurol*. 2015;262(4): 1055-7. Epub 2015/02/07.
50. 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.
51. Linda H, von Heijne A. Presymptomatic diagnosis with MRI and adequate treatment ameliorate the outcome after natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Front Neurol*. 2013;4:11. Epub 2013/02/18.

52. Mader I, Herrlinger U, Kloese U, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: analysis of lesion development with diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology*. 2003;45(10):717-21. Epub 2003/08/27.
53. Maginnis MS, Nelson CD, Atwood WJ. JC polyomavirus attachment, entry, and trafficking: unlocking the keys to a fatal infection. *J Neurovirol*. 2015;21(6):601-13. Epub 2014/07/31.
54. Mitsikostas DD, Mastorodemos V, Tsagournizakis M, et al. Natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy in Greece. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(2):203-10. Epub 2013/09/24.
55. Muralidharan KK, Steiner D, Amarante D, et al. Exposure-disease response analysis of natalizumab in subjects with multiple sclerosis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2017;44(3):263-275. Epub 2017/03/01.
56. Neu U, Maginnis MS, Palma AS, et al. Structure-function analysis of the human JC polyomavirus establishes the LSTc pentasaccharide as a functional receptor motif. *Cell Host Microbe*. 2010;8(4):309-19.
57. Pavlovic D, Patera AC, Nyberg F, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: current treatment options and future perspectives. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015;8(6):255-73.
58. 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.
59. Purohit B, Ganewatte E, Kollias SS. Natalizumab-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy-Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: A Case Report Highlighting Clinical and MRI Features. *Malays J Med Sci*. 2016;23(5):91-95. Epub 2016/10/05.
60. Reid CE, Li H, Sur G, et al. Sequencing and analysis of JC virus DNA from natalizumab-treated PML patients. *J Infect Dis*. 2011;204(2):237-44.
61. Safak M, Khalili K. An overview: Human polyomavirus JC virus and its associated disorders. *J Neurovirol*. 2003;9 Suppl 1:3-9.
62. 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*. 2017a;82(5):697-705. Epub 2017/10/31.
63. Scarpazza C, Prosperini L, Mancinelli CR, et al. Is maraviroc useful in multiple sclerosis patients with natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy? *J Neurol Sci*. 2017b;378:233-237. Epub 2017/05/12.
64. 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.
65. 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.
66. Schroder A, Lee DH, Hellwig K, et al. Successful management of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy and immune reconstitution syndrome in a patient with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2010;67(11):1391-4. Epub 2010/07/12.
67. Shitrit D, Lev N, Bar-Gil-Shitrit A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. *Transpl Int*. 2005;17(11):658-65.
68. Sierra-Madero JG, Ellenberg S, Rassool MS, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of a Chemokine Receptor 5 (CCR5) Antagonist to Decrease the

- Occurrence of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-Infection: The CADIRIS Study. *Lancet HIV*. 2014;l(2):e60-e67.
69. Stefoski D, Balabanov R, Waheed R, et al. Treatment of natalizumab-associated PML with filgrastim. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(5):923-931. Epub 2019/04/08. CP-128313 29
70. Stolt A, Sasnauskas K, Koskela P, et al. Seroepidemiology of the human polyomaviruses. *The Journal of general virology*. 2003;84(Pt 6):1499-504.
71. Talan J. HA ART Therapy for HIV-AIDS Prompts PML and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Neurology Today*. 2009;9(4):1-27.
72. Tan I, McArthur J, Clifford D, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML. *Neurology*. 2011;77(11):1061-7.
73. Tan K, Roda R, Ostrow L, et al. PML-IRIS in patients Avith HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology*. 2009;72(17):1458-64.
74. Thaker AA, Schmitt SE, Pollard JR, et al. Natalizumab-induced progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Nucl Med*. 2014;39(7): e365-6.
75. Van Loy T, Thys K, Tritsmans L, et al. Quasispecies analysis of JC virus DNA present in urine of healthy subjects. *PLoS One*. 2013;8(8): e70950. Epub 2013/08/15.
76. Wattjes MP, Barkhof E Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(3):260-70.
77. Wattjes MP, Rovira A, 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.
78. Wenning W, Haghikia A, Laubenberger J, et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1075-80.
79. White MK, Khalili K. Pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy — revisited. *J Infect Dis*. 2011;203(5):578-86.
80. Wijburg MT, Kleerekooper I, Lissenberg-Witte BI, et al. Association of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Lesion Volume With JC Virus Polymerase Chain Reaction Results in Cerebrospinal Fluid of Natalizumab-Treated Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2018;75(7):827-833.
81. Williamson EML, Berger J R. Diagnosis and Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Multiple Sclerosis Therapies. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):961-973.
82. Yamout BI, Sahraian MA, Ayoubi NE, et al. Efficacy and safety of natalizumab extended interval dosing. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;24:113-116. Epub 2018/07/05.
83. Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2006;354(9):924-33.
84. 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.
85. Zhovtis Ryerson L, Frohman TC, Foley J, et al. Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016;87(8):885-9. Epub 2016/02/25.



ЭФИКТЕЛЬ® (НАТАЛИЗУМАБ)

ПАМЯТКА ПАЦИЕНТА

Памятка содержит важную информацию по безопасности, с которой Вам необходимо ознакомиться до начала приема либо во время лечения натализумабом.

Памятка выдается лечащим врачом после подписания пациентом информированного согласия на терапию натализумабом.

Уважаемый пациент!

Если Вы не можете прийти в назначенное время или хотите сообщить лечащему врачу новую информацию о состоянии здоровья, пожалуйста, воспользуйтесь следующей контактной информацией:

Ф.И.О пациента _____

Ф.И.О лечащего врача _____

Телефон лечащего врача _____

Дата начала терапии препаратом Эфиктель® _____

№	Дата визита	№	Дата визита	№	Дата визита	№	Дата визита
1		7		13		19	
2		8		14		20	
3		9		15		21	
4		10		16		22	
5		11		17		23	
6		12		18		24	



Памятка содержит важную информацию о безопасности, которую необходимо знать до начала, в течение и после завершения терапии препаратом Эфиктель®.

- ✓ Покажите памятку всем врачам, участвующим в оказании Вам медицинской помощи, а не только наблюдающему Вас неврологу.
- ✓ Пожалуйста, внимательно прочитайте Листок-вкладыш препарата Эфиктель® перед началом терапии.
- ✓ Сохраняйте памятку во время лечения и в течение 6 месяцев после введения последней дозы натализумаба, поскольку возможно развитие побочных эффектов даже после прекращения его применения.
- ✓ Покажите памятку ухаживающим за Вами лицам. Они могут наблюдать симптомы прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (ПМЛ), которые Вы можете не замечать, в частности, изменение настроения или поведения, провалы в памяти, затруднение речи. Следует помнить, что симптомы могут возникнуть в течение 6 месяцев после прекращения лечения натализумабом.

Перед началом терапии препаратом Эфиктель®:

- ✓ Вы не должны получать натализумаб, если страдаете серьезными нарушениями со стороны иммунной системы.
- ✓ Во время лечения натализумабом Вы не должны получать терапию другими препаратами, изменяющими течение рассеянного склероза (ПИТРС), а также другими препаратами, оказывающими влияние на иммунную систему.

Во время терапии препаратом Эфиктель®:

- ✓ Пожалуйста, информируйте Вашего лечащего врача до начала терапии о применении любого лекарственного препарата или употреблении биологически-активных добавок.
- ✓ В случае развития любых побочных эффектов при применении препарата Эфиктель®, как указанных в листке-вкладыше, так и тех, что не отражены в Листке-вкладыше, Вы можете сообщить о побочных эффектах в компанию АО «ГЕНЕРИУМ», отправив электронное письмо по адресу: pv@generium.ru или позвонив по телефону: +7 (495) 988-47-94 (Российская Федерация).
- ✓ Вам необходимо соблюдать все назначения Вашего лечащего врача и выполнять все назначенные врачом исследования, включая магнитно-резонансную томографию (МРТ), в указанные сроки.

Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия

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

Риск ПМЛ обычно повышается с увеличением длительности терапии натализумабом, особенно после 2 лет.

Симптомы ПМЛ обычно развиваются медленнее, чем те, которые связаны с обострением рассеянного склероза (в течение нескольких дней или недель), и могут напоминать симптомы обострения рассеянного склероза. Поэтому, если Вы полагаете, что у Вас появились новые или усугубились имеющиеся неврологические симптомы на фоне терапии

или в течение 6 месяцев после отмены препарата Эфиктель®, незамедлительно обратитесь к Вашему лечащему врачу.

Проявления ПМЛ включают:

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

При развитии ПМЛ необходимо прекратить терапию препаратом Эфиктель®.

У пациентов с ПМЛ в течение нескольких дней или недель после проведения лечения данного состояния возможно развитие тяжелой воспалительной реакции, известной под названием воспалительный синдром восстановления иммунитета. Этот синдром может приводить к развитию широкого круга симптомов, в том числе к нарастанию неврологического дефицита.

Серьезные инфекции

На фоне терапии препаратом Эфиктель® возможно развитие серьезных инфекций. Если Вы заподозрили, что у Вас имеются признаки инфекции, например, отмечается постоянное повышение температуры тела, обратитесь к лечащему Вас врачу в кратчайшие сроки.

Сообщения о предполагаемых нежелательных реакциях

О нежелательных реакциях просьба сообщать в компанию АО «ГЕНЕРИУМ»:

по телефону: +7-495-988-47-94

по адресу электронной почты: pv@generium.ru

или заполнить форму на сайте www.generium.ru.

Полная информация о препарате представлена в Листке вкладыше ЛП-№(013345)-(РГ-RU).

АО «ГЕНЕРИУМ»

601125, Владимирская область, городской округ Покров, поселок Вольгинский, улица Заводская, строение 273 тел +7 (49243) 72-5-20, 72-5-14 Адрес электронной почты: generium@generium.ru