



تاریخ: ۱۴۰۳/۰۸/۱۴
 شماره: ۲۸/۳۶/۲۰۶۰۲۹
 پیوست: **ندارد**
 ساعت: ۱۳:۵۱

رییس محترم مرکز آموزشی درمانی بوعلی سینا، ولایت، قدس، کوثر، شهید رجایی، ۲۲ بهمن
 رییس محترم بیمارستان رحیمیان، شهدا، شفا، امیرالمومنین (ع)
 رییس محترم بیمارستان تامین اجتماعی رازی، تاکستان
 رییس محترم بیمارستان خصوصی دهخدا، پاستور، مهرگان، ولیعصر (عج)
 رییس محترم سازمان نظام پزشکی قزوین، البرز، تاکستان، آیک، بوئین زهرا

با سلام و احترام

عطف به نامه شماره ۴۰/۱۶۳۱۹/۴۰۰۱۲ تاریخ ۱۴۰۳/۸/۱۲ معاون محترم درمان وزارت متبوع در خصوص نشر و اجرای راهنمای طبابت بالینی مبتنی بر شواهد با موضوع ابلاغ "راهنمای تجویز داروی ناتالیزوماب (نسخه دوم)"، به استحضار می‌رساند راهنمای مذکور در آدرس ذیل قابل دسترسی است، لذا در راستای بهره‌مندی و اقدام بر اساس راهنمای ابلاغی، خواهشمند است دستور فرمائید به آدرس ذیل مراجعه نمایند.

استانداردهای دارو > استانداردها و راهنماهای بالینی > دسترسی سریع > <http://vct.qums.ac.ir>

دکتر عبدالله کشاورز
 معاون درمان دانشگاه

رونوشت :

۱. مدیر کل محترم بیمه سلامت استان، جهت استحضار
۲. سرپرست محترم مدیریت درمان تامین اجتماعی استان، جهت استحضار
۳. مدیر کل محترم تامین اجتماعی نیروهای مسلح استان، جهت استحضار





جمهوری اسلامی ایران
وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی

معاونت درمان

بسمه تعالی

شماره ۱۶۳۱۹/۴۰۰

تاریخ ۱۴۰۳/۰۸/۱۲

دارد

شماره
تاریخ
پوست

روسای محترم کلیه دانشگاهها / دانشکده های علوم پزشکی کشور

جناب آقای دکتر میرهاشم موسوی

مدیرعامل محترم سازمان تامین اجتماعی

جناب آقای دکتر محمد مهدی ناصحی

مدیرعامل محترم سازمان بیمه سلامت

جناب آقای دکتر محمد رئیس زاده

رئیس کل محترم سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران

جناب آقای دکتر عباس مسجدی آرانی

رئیس محترم سازمان پزشکی قانونی کشور

جناب آقای دکتر حمیدرضا امیر احمدی

مدیرعامل محترم سازمان خدمات درمانی نیروهای مسلح

جناب آقای دکتر سیدحیدر محمدی

معاون محترم وزیر و رئیس سازمان غذا و دارو

موضوع: ابلاغ راهنمای تجویز داروی ناتالیزومب (نسخه دوم)

با سلام و احترام؛

همانگونه که مطلع می‌باشید یکی از راهکارهایی که برای پیشگیری از افزایش هزینه‌های درمان و تحمیل بار اقتصادی سنگین به نظام سلامت و جامعه در کشورهای مختلف مورد توجه است تدوین و نشر انواع راهنماهای بالینی است که به عنوان یکی از محورهای برنامه جامع عدالت، تعالی و بهره‌وری در آموزش علوم پزشکی نیز مورد توجه می‌باشد. در همین راستا معاونت درمان تدوین و ابلاغ انواع راهنماهای بالینی (شناسنامه و استاندارد خدمات، راهنمای تجویز دارو، پروتکل تشخیص و درمان بیماری و...) را با اولویت خدمات پر تواتر، پر هزینه (خدمات، تجهیزات)، دارای پوشش بیمه‌ای، با حضور جمعی از اساتید حوزه‌های مختلف، در وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی تشکیل و سیاستگذاری و برنامه‌ریزی این امر را عهده‌دار شده است. لذا در راستای پویا سازی ارائه خدمات پزشکی و اجرایی نمودن بر مبنای بند ۵ و ۸-۱ سیاستهای کلی سلامت و ردیف ۲-۳ بند (الف) ماده ۶۹ و ردیف ۱ و ۲ ماده ۷۰ قانون برنامه هفتم پیشرفت جمهوری اسلامی ایران، مبنی



بر اجازه تجویز خدمات و انجام خرید راهبردی سازمان های بیمه گر بر اساس دستورالعمل ها و راهنماهای بالینی توسط وزارت بهداشت «راهنمای تجویز داروی ناتالیزومب (نسخه دوم)» به تصویب رسیده و از تاریخ ابلاغ لازم الاجرا است.

بدیهی است ضمن تاکید بر ارائه خدمت در چارچوب استانداردهای مورد تأیید وزارت متبوع، اعلام می گردد دانشگاه/ دانشکده، انجمن ها و سازمان نظام پزشکی میبایست از این راهنماها در آموزش های بازآموزی استفاده و سازمان های بیمه گر نیز بر اساس محصولات دانشی اقدام به خرید راهبردی نمایند. امید است با بهره مندی از تلاش جمعی و اطلاع رسانی در این زمینه، شاهد تحولی جدی در حوزه استقرار و بکارگیری راهنماها به منظور ارتقای کیفیت خدمات و کاهش هزینه های غیر ضروری باشیم.

لازم به ذکر است راهنمای داروی مذکور از طریق تارنمای معاونت درمان به آدرس

<http://medcare.behdasht.gov.ir> در دسترس می باشد.

دکتر سعید کریمی

معاون درمان

راهنمای تجویز داروی

ناتالیزومب

Natalizumab

نسخه دوم

پاییز ۱۴۰۳

کمیته مشاوران جهت تنظیم و تدوین:

دکتر محمد حسین حریرچیان دبیر بوردرشته تخصصی بیماری های مغز و اعصاب

دکتر محمدعلی صحراپیان متخصص مغز و اعصاب فلوشیپ MS عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی تهران

دکتر سمانه کبیری متخصص مغز و اعصاب فلوشیپ MS

دکتر باقری لنگرانی دبیر بوردرشته فوق تخصصی گوارش و کبد

تحت نظر:

دکتر سعید کریمی عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و معاون محترم درمان

مشاور: دکتر ساناز بخشنده رییس گروه تدوین استاندارد و راهنمای بالینی معاونت درمان

تحت نظارت فنی:

گروه تدوین استاندارد و راهنماهای سلامت

دفتر ارزیابی فن آوری، تدوین استاندارد و تعرفه سلامت

بسمه تعالی
راهنمای تجویز دارو

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	اندیکاسیون	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
ناتالیزوماب natalizumab ویال تزریقی ۲۰ میلی گرم / میلی لیتر (ویال ۳۰۰ میلی گرم در ۱۵ میلی لیتر)	بیمارستان درمانگاههای مجهز به امکانات شامل رگ گیری و انتوباسیون و ترالی اورژانس	-متخصص مغز و اعصاب	- سابقه یا ابتلا به لکوانسفالوپاتی مولتی فوکال پیشرونده (PML) - سابقه واکنش افزایش حساسیتی شدید با تزریق قبلی ناتالیزوماب - مصرف همزمان با داروهای ایمونوساپرسیو و سایر داروهای اصلاح کننده بیماری (DMT) - سرطان فعال (به جز BCC پوستی) - بیماران با ریسک زیاد عفونت فرصت طلب از جمله نقص ایمنی (HIV+) و یا مصرف داروهای سرکوب کننده ایمنی	- مالتیپل اسکلروزیس عودکننده در بزرگسالان شامل: نوع سندرم ایزوله بالینی (CIS) ، عودکننده بهبودیابنده (RRMS) ، پیشرونده ثانویه فعال (ACTIVE SPMS) - مالتیپل اسکلروزیس بسیار فعال highly active MS در بزرگسالان علی رغم دریافت دوز کامل و کافی حداقل یک داروی اصلاح کننده بیماری (DMT) - مالتیپل اسکلروزیس عود کننده به سرعت تشدید شونده (Rapidly evolving severe RRMS) که حداقل ۲ حمله ناتوان کننده در یک سال به همراه حداقل یک Gad	تزریق وریدی هر ۴ هفته هر نوبت تزریق: ۳۰۰ میلی گرم اوکرلیزوماب داخل ۱۰۰ cc نرمال سالین رقیق شود. (غلظت رقیق شده 2/6 mg/ml) انفوزیون طی یک ساعت با سرعت ۵ ml/min انجام شود	محلول آماده تزریق تا ۲۴- ۴۸ ساعت در دمای ۲-۸ درجه سانتیگراد قابل نگهداری می باشد. درمان باید تحت نظر دقیق پزشکان متخصص با تجربه در این زمینه و در مراکز با دسترسی به حمایت پزشکی مناسب برای مدیریت واکنش های جدی حین تزریق انجام شود. بیمار باید طی تزریق و یک ساعت بعد از اتمام انفوزیون جهت بررسی عوارض حساسیتی تحت نظر باشد.

نام دارو	محل تجویز و کاربرد دارو	افراد صاحب صلاحیت جهت تجویز	منع مصرف	اندیکاسیون	دوز و تواتر مصرف دارو	شرایط تجویز
			در حال حاضر و یا در گذشته	enhancement در تصویربرداری مغز و یا افزایش قابل ملاحظه در تعداد ضایعات T2 در مغز در مقایسه با MRI قبلی داشته باشد.		بعد از ۱۲ دوره تزریق در صورتی که واکنش حساسیتی دیده نشود میتوان مدت تحت نظر بودن بعد از انفوزیون را کاهش داد
		فوق تخصص گوارش و کبد		موارد کرون مقاوم به سایر درمان ها	بر اساس نظر پزشک معالج	چنانچه به ۳ دوز دارو در طی ۱۲ هفته پاسخ داده نشد، دارو قطع گردد.

• **اقدامات مورد نیاز قبل از تجویز دارو (اقدامات پاراکلینیک و ...)**

- CBC,AST,ALT ALP , BIL
- انجام MRI مغز طی ۳ ماه قبل از شروع دارو به عنوان مرجع
- HIV Ab
- JCV Ab (قبل یا در شروع مصرف دارو)
- VZV ab (مناسب است انجام شود ولی ضروری نیست)

• **توصیه ها :**

- _ در پیگیری CBC در ماه اول و سپس هر ۶ ماه و در صورت بروز عفونت چک شود.
- _ در پیگیری LFT در ماه اول و سپس هر ۳ ماه تا یک سال و سپس هر ۶ ماه چک شود.
- _ در پیگیری JCV Ab هر ۶ ماه تا زمان منفی بودن و در صورت خطر کم PML ($Anti\ JCV\ Index < 0.9$) هر ۶ ماه تا دو سال چک شود.
- _ در پیگیری MRI مغز به صورت سالیانه در همه بیماران برای ۲ سال و در موارد خطر کم PML بدون سابقه قبلی مصرف ایمونوساپرسیو بعد از دو سال انجام شود. بعد از ۲ سال دریافت دارو MRI مغز با پروتکل مختصر (abbreviated protocol : FLAIR and DWI) در صورت سابقه قبلی مصرف ایمونوساپرسیو و یا خطر زیاد PML هر ۳-۶ ماه انجام شود.
- _ JCV ab نباید طی ۲ هفته بعد از انجام پلاسمافرزیس و طی ۵ ماه بعد از دریافت IVIG انجام شود.
- _ این دارو میتواند موجب افزایش خطر ابتلا به لکوانسفالوپاتی مولتی فوکال پیشرونده (PML) و گرانول سل نوروپاتی ناشی از JCV (JCV GCN) شود ، خطرات و علائم باید به بیمار توضیح داده شود و تا ۶ ماه بعد از قطع دارو مراقبت شود.
- _ در صورت شک به PML یا JCV GCN باید تزریق دارو تا رد شدن آن تعلیق و در صورت تأیید تشخیص تزریق ناتالیزوماب به صورت دائمی قطع شود.
- _ جهت کاهش احتمال PML بعد از ۹-۱۲ دوره تزریق ،توصیه به افزایش فواصل تزریق دارو به هر ۶-۸ هفته یکبار میشود.
- _ این دارو میتواند موجب افزایش خطر عفونت های فرصت طلب از جمله آنسفالیت و مننژیت هرپسی و نکروز حاد شبکیه ناشی از واریسلا زوستر شود ، در این صورت باید دارو به صورت دائمی قطع شود.
- _ این دارو میتواند موجب اختلال کبدی شود ، در صورت علائم نارسایی کبدی یا افزایش بیش از ۵ برابر آنزیم های کبدی مصرف ناتالیزوماب باید قطع شود.
- _ این دارو ممکن است موجب ترومبوسیتوپنی و ITP شود ، در این صورت باید مصرف ناتالیزوماب قطع شود.
- _ تزریق این دارو میتواند منجر به واکنش تهدید کننده حیات شود ، در این صورت باید دارو به صورت دائمی قطع شود.

_ مصرف همزمان ناتالیزوماب با سایر داروهای ایمونوساپرسیو (به جز کورتیکواستروئید و ریدی کوتاه مدت در درمان عود بیماری) توصیه نمیشود. در بیماری کرون کورتیکواستروئید خوراکی طی ۶ ماه از مصرف ناتالیزوماب باید قطع شود در صورتی نمیتوان کورتیکواستروئید را قطع کرد باید ناتالیزوماب قطع شود .

_ این دارو میتواند آرتریت روماتوئید و هپاتیت اتوایمیون را تشدید میکند.

_ در طی بارداری در مواردی که بیماری مالتیپل اسکلروزیس فعال و یا highly active است میتوان تزریق دارو را به فواصل ۶-۸ هفته (extended interval dose) تا هفته ۳۲ تا ۳۴ بارداری ادامه داد و تزریق دارو را طی ۴ هفته بعد از زایمان مجددا شروع کرد.

_ نوزادی که طی دوره جنینی در معرض ناتالیزوماب قرار گرفته از نظر آنمی و ترومبوسیتوپنی باید بررسی شود.

_ در دوران شیردهی در صورت نیاز میتوان ناتالیزوماب را ادامه داد

_ قطع این دارو میتواند منجر به فعالیت شدید بیماری (rebound) شود.

_ استفاده از واکسن‌های ویروسی زنده یا زنده ضعیف شده طی درمان با این دارو ممنوع است. (مطالعاتی درمورد ایمن بودن تزریق واکسن آبله مرغان با ناتالیزوماب انجام شده است)

_ این دارو میتواند پاسخ واکسن آنفولانزا را کاهش دهد.

• منابع:

- <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tysabri>
- https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/125104s0576lbl.pdf
- Cross A, Riley C. Treatment of Multiple Sclerosis. Continuum (Minneapolis, Minn). 2022 Aug 1;28(4):1025-1051. doi: 10.1212/CON.0000000000001170. PMID: 35938656.
- Bove R, Sutton P, Nicholas J. Women's Health and Pregnancy in Multiple Sclerosis. Neurol Clin. 2024 Feb;42(1):275-293. doi: 10.1016/j.ncl.2023.07.004. Epub 2023 Aug 17. PMID: 37980119.
- Gklinos P, Dobson R. Monoclonal Antibodies in Pregnancy and Breastfeeding in Patients with Multiple Sclerosis: A Review and an Updated Clinical Guide. Pharmaceuticals (Basel). 2023 May 21;16(5):770. doi: 10.3390/ph16050770. PMID: 37242553; PMCID: PMC10223026.

- O'Leary S, Brugger HT, Wallentine D, Sershon L, Goff E, Saldana-King T, Beavin J, Avila RL, Rutledge D, Moore M. Practical Clinical Guidelines for Natalizumab Treatment in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. *J Infus Nurs.* 2023 Nov-Dec 01;46(6):347-359. doi: 10.1097/NAN.0000000000000519.
- Sportiello L, Di Napoli R, Balzano N, Mascolo A, Ruggiero R, Di Costanzo L, Monaco D, Maniscalco GT, Capuano A. Disease-Modifying Therapies (DMTs) in Pregnant and Lactating Women with Multiple Sclerosis: Analysis of Real-World Data from EudraVigilance Database. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023 Nov 6;16(11):1566. doi: 10.3390/ph16111566
- Graham EL, Bove R, Costello K, Crayton H, Jacobs DA, Shah S, Sorrell F, Stoll SS, Houtchens MK. Practical Considerations for Managing Pregnancy in Patients With Multiple Sclerosis: Dispelling the Myths. *Neurol Clin Pract.* 2024 Apr;14(2):e200253. doi: 10.1212/CPJ.0000000000200253. Epub 2024 Feb 13.
- Lapucci C, Boccia VD, Sirito T, Cellerino M, Mikulska M, Sticchi L, Inglese M. Safety of anti-varicella zoster virus vaccination in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab: A case series. *Mult Scler.* 2023 Oct;29(11-12):1514-1517. doi: 10.1177/13524585231204121. Epub 2023 Oct 3. PMID: 37786976.
- Brummer T, Ruck T, Meuth SG, Zipp F, Bittner S. Treatment approaches to patients with multiple sclerosis and coexisting autoimmune disorders. *Ther Adv Neurol Disord.* 2021 Aug 23;14:17562864211035542. doi: 10.1177/17562864211035542. PMID: 34457039; PMCID: PMC8388232.
- Pelle J, Briant AR, Branger P, Derache N, Arnaud C, Lebrun-Frenay C, Cohen M, Mondot L, De Seze J, Bigaut K, Collongues N, Kremer L, Ricard D, Bompaire F, Ohlmann C, Sallansonnet-Froment M, Ciron J, Biotti D, Pignolet B, Parienti JJ, Defer G. Real-World Effectiveness of Natalizumab Extended Interval Dosing in a French Cohort. *Neurol Ther.* 2023 Apr;12(2):529-542. doi: 10.1007/s40120-023-00440-5. Epub 2023 Feb 10. PMID: 36763307; PMCID: PMC10043118.
- Stüve O, Tugemann B. Extended-interval dosing of natalizumab in NOVA. *Lancet Neurol.* 2023 Mar;22(3):199-200. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00032-7. PMID: 36804084.
- Perneczky J, Sellner J. Natalizumab extended-interval dosing in multiple sclerosis to mitigate progressive multifocal leukoencephalopathy risk: initial study evidence and real-world experience. *J Cent Nerv Syst Dis.* 2022 Oct 17;14:11795735221135485. doi: 10.1177/11795735221135485. PMID: 36277271; PMCID: PMC9580073.
- Bomprezzi R, Pawate S. Extended interval dosing of natalizumab: a two-center, 7-year experience. *Ther Adv Neurol Disord.* 2014 Sep;7(5):227-31. doi: 10.1177/1756285614540224. PMID: 25342976; PMCID: PMC4206618.
- Lee JD, Chen T. Natalizumab Rebound in Multiple Sclerosis. *Neurohospitalist.* 2022 Jan;12(1):197-198. doi: 10.1177/19418744211031360. Epub 2021 Jul 7. PMID: 34950414; PMCID: PMC8689555.
- O'Leary S, Brugger HT, Wallentine D, Sershon L, Goff E, Saldana-King T, Beavin J, Avila RL, Rutledge D, Moore M. Practical Clinical Guidelines for Natalizumab Treatment in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis. *J Infus Nurs.* 2023 Nov-Dec 01;46(6):347-359. doi: 10.1097/NAN.0000000000000519. PMID: 37920108; PMCID: PMC10635346.

