



Sikkerhetsinformasjon  Etter krav fra
Direktoratet for
medisinske produkter

Informasjon til legen*
og
retningslinjer for håndtering
av
pasienter med multippel sklerose
som behandles med
TYSABRI™
(i.v. og s.c.)

Versjon 22: November 2023

***Behandling med TYSABRI™ skal igangsettes og overvåkes av spesialist med erfaring fra diagnostisering og behandling av nevrologiske lidelser.**

Helsepersonell bes melde nye, uventede og alvorlige mistenkte bivirkninger på elektronisk meldeskjema: www.dmp.no/meldeskjema. TYSABRI er et biologisk legemiddel, og preparatnavn og batchnummer skal derfor angis ved melding av bivirkninger.

INNHOLDSFORTEGNELSE

1.	INNLEDNING	4
2.	PROGRESSIV MULTIFOKAL LEUKOENCEFALOPATI	5
2.1.	Etiologi og epidemiologi	5
2.2.	Patologi.....	5
2.3.	PML hos pasienter som behandles med TYSABRI	6
2.4.	Risikofaktorer for PML	6
2.5.	Forlengelse av doseringsintervallet for å redusere risikoen for PML	9
2.6.	Anbefalt oppfølging av pasienten.....	11
2.6.1.	Testing for anti-JCV-antistoffer	11
2.6.2.	Anbefalt oppfølging ved bruk av MR for tidlig påvisning av PML.....	12
2.7.	Diagnostisering av PML.....	14
2.7.1.	Viktige hensyn.....	14
2.7.2.	Klinisk vurdering.....	15
2.7.3.	Differensiering mellom PML og MS-anfall ved bruk av MR.....	16
2.7.4.	Laboratorieundersøkelser	18
2.8.	Behandling av PML.....	18
2.8.1.	Behandling av immunrekonstitusjonsyndrom (IRIS).....	19
2.9.	Prognose for PML	19
2.10.	PML diagnostisert etter seponering av TYSABRI	20
3.	VEILEDNING FOR OPPLÆRING	21
3.1.	Informasjon til pasienter om nytte og risiko.....	21
3.2.	Pasientkort	22
3.3.	Behandlings skjemaer.....	22
3.4.	Sjekkliste for administrering utenfor spesialisthelsetjenesten.....	22
4.	REFERANSER.....	23
5.	VEDLEGG	26
	VEDLEGG 1. PREPARATOMTALE (SPC)	
	VEDLEGG 2. PAKNINGSVEDLEGG	
	VEDLEGG 3. PASIENTKORT	
	VEDLEGG 4. SKJEMA FOR OPPSTART AV BEHANDLING, SKJEMA FOR FORTSETTELSE AV BEHANDLING OG SKJEMA FOR AVSLUTNING AV BEHANDLING	
	VEDLEGG 5. SJEKKLISTE FOR ADMINISTRERING UTENFOR SPESIALISTHELSETJENESTEN OG TILLEGG SINFORMASJON TIL HELSEPERSONELL	

Liste over tabeller

Tabell 1:	MR-protokoller.....	14
Tabell 2:	Kliniske tegn ved MS og PML.....	16
Tabell 3:	Tegn avdekket ved MR	17

Liste over figurer

Figur 1:	Algoritme for beregning av PML-risiko.....	8
Figur 2:	Kumulativ risiko for PML over tid hos anti-JCV-antistoffpositive pasienter stratifisert etter tidligere bruk av immunsuppressiver	9
Figur 3:	Kaplan-Meier-estimer for kumulativ risiko for primær (A) og sekundær (B) definisjon av forlenget doseringsintervall	11
Figur 4:	Anbefalt oppfølging av pasienten.....	13

1. INNLEDNING

Denne veiledningen er utarbeidet til leger som igangsetter og overvåker pasientbehandling med TYSABRI™ (natalizumab) i overensstemmelse med vilkårene for markedsføringstillatelsene for legemidlet, for å sørge for at det brukes sikkert og effektivt. Den inneholder informasjon som skal brukes sammen med preparatomtalen (SPC) for TYSABRI (Vedlegg 1), samt skjema til bruk ved oppstart av behandling, skjema til bruk ved fortsettelse av behandling og skjema til bruk ved avslutning av behandling (Vedlegg 4). Denne veiledningen beskriver ytterligere tiltak for risikominimering. Se preparatomtalen for hovedveiledning.

Legepakken inneholder også en kopi av pakkingsvedlegget og pasientkortet (Vedlegg 2 og Vedlegg 3).

Det anbefales at leger som igangsetter og overvåker behandling med TYSABRI videreformidler relevante deler av dette dokumentet til radiologer som er involvert i differensialdiagnostiseringen av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

Det anbefales at leger som igangsetter og overvåker behandling med TYSABRI videreformidler Vedlegg 5 i dette dokumentet til helsepersonell som er involvert i administreringen av TYSABRI s.c. utenfor spesialisthelsetjenesten. Vedlegg 5 omfatter Sjekkliste for administrering utenfor spesialisthelsetjenesten, som må fylles ut av helsepersonell som administrerer legemidlet, for hver pasient før hver administrering. Tilleggsinformasjon om risikofaktorer for PML, oppfølging og diagnostisering er også inkludert for å bidra til at helsepersonell får bedre forståelse for og nytte av sjekklisten. Da helsepersonell kan ha ulikt behov for opplæring, kan andre avsnitt i denne veiledningen også gjennomgås av lokalt helsepersonell etter eget skjønn.

Denne veiledningen fokuserer først og fremst på PML, som per i dag er den viktigste bivirkningen som berører pasienter som behandles med TYSABRI.

2. PROGRESSIV MULTIFOKAL LEUKOENCEFALOPATI

Leger som igangsetter og overvåker behandling med TYSABRI, radiologer som er involvert i differensialdiagnostiseringen av PML og helsepersonell som er involvert i administreringen av TYSABRI bør være klar over at opportunistiske infeksjoner, inkludert PML, kan oppstå under behandling med TYSABRI. En opportunistisk infeksjon er en infeksjon som forårsakes av en mikroorganisme som vanligvis ikke gir sykdom, eller som bare gir mild eller selvbegrensende sykdom, f.eks. øsofageal candidiasis, mykobakterielle infeksjoner og disseminerte virusinfeksjoner. Opportunistiske infeksjoner oppstår hos personer med svekket immunsystem.

Tilfeller av PML er rapportert hos pasienter i løpet av behandling med TYSABRI og opptil 6 måneder etter den siste dosen med TYSABRI. Pasienter og deres omsorgspersoner må informeres om symptomer som kan være tegn på tidlig PML og fortsette å være årvåke så lenge behandlingen varer og i 6 måneder etter seponering (se pkt. 3.2, [Vedlegg 3](#) og [Vedlegg 4](#)).

Ved mistanke om en opportunistisk infeksjon skal administrering av TYSABRI utsettes inntil dette kan utelukkes gjennom ytterligere evaluering.

2.1. Etiologi og epidemiologi

PML er en subakutt, utviklende infeksjonssykdom i sentralnervesystemet (CNS), forårsaket av John Cunningham-virus (JCV). Det har også vært rapportert tilfeller som en konsekvens av immunsuppressiv behandling hos pasienter med autoimmune sykdommer og pasienter som har fått transplantert solide organer.

PML påvirker subkortikal hvit substans og er forårsaket av reaktivering av JCV, et humant polyomavirus ([Wollebo 2015](#)). Det antas at den første infeksjonen med JCV forekommer i barndommen, og at viruset deretter ligger latent, først og fremst i nyrene. Infeksjon med det opprinnelige viruset forårsaker ikke sykdom. Det antas imidlertid at mutasjoner i den ikke-kodende regionen og deretter i den kapsidprotein-kodende regionen av virusets DNA (deoksyribonukleinsyre) fører til en patogen form som kan komme over i hjernen og infisere CNS. I kombinasjon med et svekket immunsystem kan reaktivering av dette nevtrope viruset forekomme og føre til PML.

En studie av seroprevalens der det ble brukt en anti-JCV-antistofftest (STRATIFY JCV™) med serum fra mer enn 6000 pasienter med MS, viste at prevalensen av anti-JCV-antistoffer er ca. 55 %. Prevalensen av anti-JCV-antistoffer ble rapportert å være i området 48,8-69,5 % i en tverrsnittsstudie av pasienter med MS i EU, uavhengig av behandling ([Bozic 2014](#)). I MS-populasjonen økte prevalensen av anti-JCV-antistoffer med alder, og var lavere hos kvinner enn hos menn i alle kohorter som ble testet. Disse funnene er i overensstemmelse med funn som er rapportert i litteraturen for friske voksne ved bruk av lignende metoder ([Bozic 2014](#)). Generelt ble prevalensen av anti-JCV-antistoffer ikke påvirket av kjente risikofaktorer slik som tidligere bruk av immunsuppressive midler, tidligere eksponering for TYSABRI eller av varigheten av eksponeringen for TYSABRI.

2.2. Patologi

Replikasjon av JC-virus i hjernen forårsaker en lytisk infeksjon i oligodendrocytter, noe som resulterer i en omfattende destruksjon av myelin. Mikroskopiske lesjoner utvikles i den subkortikale hvite substansen, som blir forstørret og kan flyte sammen og danne et karakteristisk mønster som ses ved magnetresonanstomografi (MR-undersøkelse).

I tillegg til å infisere oligodendrocytter, kan JCV også infisere cerebellare granulaceller, som fører til JCV-granulacellenevropati (GCN). JCV-GCN er forbundet med mutasjoner i C-terminal ende av JCV-VP1-genet, som koder for hovedkapsidproteinet. JCV-GCN kan forekomme isolert eller i kombinasjon med PML. Det er rapportert svært sjeldne tilfeller av JCV-GCN hos pasienter som får behandling med TYSABRI (Agnihotri 2014; Schippling 2013).

2.3. PML hos pasienter som behandles med TYSABRI

PML er en mindre vanlig, men alvorlig infeksjon som har vært forbundet med bruk av TYSABRI. I utvidede studier før markedsføringstillatelse ble det rapportert to tilfeller av PML hos pasienter med MS, og en full sikkerhetsevaluering avdekket ytterligere ett tilfelle hos en studiepasient med Crohns sykdom (Yousry 2006). Pasienter med bekreftet PML i tiden etter markedsføring følges opp i opptil 24 måneder etter diagnose. For de 873 TYSABRI-behandlede pasientene med bekreftet PML til og med 7. august 2021 var overlevelsesraten 76 % (662 pasienter var i live), og dødelighetsraten var 24 % (211 pasienter var døde).

To vanlige mekanismer er foreslått for å forklare sammenhengen mellom natalizumabbehandling og PML. Den første er at blokkering av alfa4-integrin reduserer lymfocyttmigrasjon, og den påfølgende reduksjonen i immunovervåking tillater aktivering av en latent infeksjon i nervesystemet. Den andre foreslåtte mekanismen er relatert til funn som viser at delesjon av alfa4-integrin er forbundet med økt antall B-celler og umodne progenitorceller frisatt fra beinmargen. Begge disse cellepopulasjonene kan være reservoarer for latent JCV (Chalkias 2014; Frohman 2014; Monaco 1996; Warnke 2011).

2.4. Risikofaktorer for PML

Alle tilgjengelige data for å karakterisere PML-risiko gjelder intravenøs (i.v.) administrering. Ut fra de like farmakodynamikk-profilene antas det at de ulike administreringsveiene har samme PML-risiko og relevante risikofaktorer. Følgende risikofaktorer er forbundet med utvikling av PML under behandling med TYSABRI:

- **Forekomst av anti-JCV-antistoffer i blod eller serum.** Infeksjon med JCV fører til produksjon av anti-JCV-antistoffer som kan påvises i blod eller serum. Pasienter som er positive for anti-JCV-antistoffer har en økt risiko for å utvikle PML, sammenlignet med pasienter som er negative for anti-JCV-antistoffer. PML forekommer imidlertid bare hos et mindretall av pasienter som er anti-JCV-positive, fordi JCV-infeksjon bare er ett av flere trinn som kreves for å utvikle PML. Tester for anti-JCV-antistoffer (STRATIFY JCV™ DXSELECT™) er svært nyttig for å kategorisere risikoen for PML, når et positivt testresultat brukes i kombinasjon med de andre risikofaktorene som er beskrevet nedenfor.
- **Behandlingsvarighet.** Risikoen for PML øker med varigheten av TYSABRI-behandlingen, spesielt utover 2 år.
- **Tidligere immunsuppressiv behandling.** Pasienter som tidligere har fått behandling med immunsuppressiver før behandling med TYSABRI har også økt risiko for å utvikle PML.

DXSELECT er et varemerke som tilhører DiaSorin S.p.A.

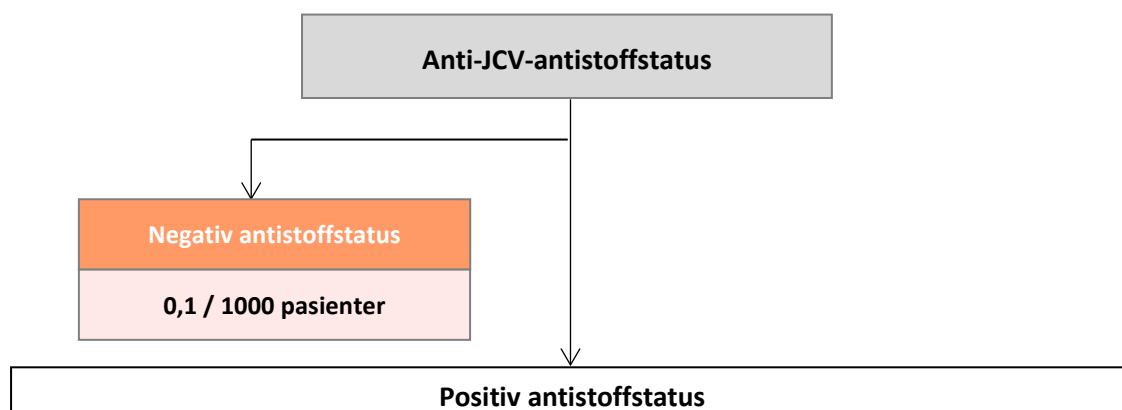
Pasienter som har alle tre risikofaktorene for PML (dvs. de er positive for anti-JCV-antistoffer, har fått behandling med TYSABRI i mer enn 2 år og har tidligere fått immunsuppressiv behandling) har en høyere risiko for PML. Hos anti-JCV-antistoffpositive pasienter som får behandling med TYSABRI og som ikke tidligere har fått behandling med immunsuppressiver, har nivået av anti-JCV-antistoffrespons (indeks) sammenheng med risikonivået for PML (dvs. risikoen er høyere hos personer med høy antistoffindeks sammenlignet med de med lav indeks). Gjeldende data tyder på at risikoen for PML er lav ved en indeks som er mindre enn eller lik 0,9, og øker betydelig ved en indeks på over 1,5 hos pasienter som har fått behandling med TYSABRI i mer enn 2 år (Ho 2017).

Uavhengig av hvorvidt risikofaktorer for PML er til stede eller ikke, bør det utvises økt klinisk årvåkenhet med tanke på PML hos alle pasienter som behandles med TYSABRI og i 6 måneder etter seponering av behandlingen.

Algoritmen for beregning av risiko for PML (Figur 1) oppsummerer PML-risikoen ut fra anti-JCV-antistoffstatus, tidligere behandling med immunsuppressiver og varighet av behandlingen med TYSABRI (ut fra antall behandlingsår) og stratifiserer denne risikoen ved en indeksverdi når det er relevant.

- *Anti-JCV-antistoffnegative pasienter:* Beregnet risiko for PML er basert på data fra ca. 125 000 pasienter som var eksponert for TYSABRI, der beregnet insidens av PML hos anti-JCV-antistoffnegative pasienter er 0,1/1000. Anti-JCV-antistoffnegative pasienter kan likevel ha risiko for PML, f.eks. på grunn av ny JCV-infeksjon, svingninger i antistoffstatus eller et falskt negativt testresultat.
- *Anti-JCV-antistoffpositive pasienter:* Risikoberegninger er utledet ved bruk av metoden som involverer dødelighetstabeller («Life Table Method»), basert på den sammenslåtte kohorten med 21 696 pasienter som deltok i de kliniske studiene STRATIFY-2, TOP, TYGRIS og STRATA. Ved bruk av denne metoden beregnes risiko for årlige intervaller fremover i tid: f.eks. er beregnet risiko som tilsvarer 25–36 måneders eksponering for TYSABRI lik beregnet PML-risiko for det påfølgende året hos pasienter som er behandlet med TYSABRI i 24 måneder. I den individuelle behandlingsvarigheten for hver pasient er pasienter som ikke fullførte medregnet (f.eks. seponering av behandlingen). En høyere anti-JCV-antistoffindeks er forbundet med økt risiko for PML.
- *Anti-JCV-antistoffpositive pasienter som tidligere har brukt immunsuppressiver:* Disse pasientene har økt risiko for PML, fordi tidligere bruk av immunsuppressiver er ansett som en uavhengig risikofaktor for PML. Risikoberegninger for PML for denne pasientpopulasjonen er basert på data fra kliniske studier med TYSABRI, der tidligere immunsuppressiv behandling omfattet følgende fem immunsuppressiver: mitoksantron, metotreksat, azatioprin, cyklofosamid og mykofenolatmofetil. Den nøyaktige mekanismen som gjør at tidligere bruk av disse fem immunsuppressivene medfører økt PML-risiko ved behandling med TYSABRI, er ukjent. Hos pasienter som tidligere har fått behandling med immunsuppressiver, viser gjeldende data ingen sammenheng mellom høyere indeks og PML-risiko. Den underliggende biologiske forklaringen på denne effekten er ukjent. Ytterligere stratifisering av PML-risiko ved bruk av intervaller for anti-JCV-antistoffindeks for pasienter som ikke tidligere har brukt immunsuppressiver, ble utledet ved å kombinere den totale årlige risikoen med antistoffindeksfordelingen.

Figur 1: Algoritme for beregning av PML-risiko



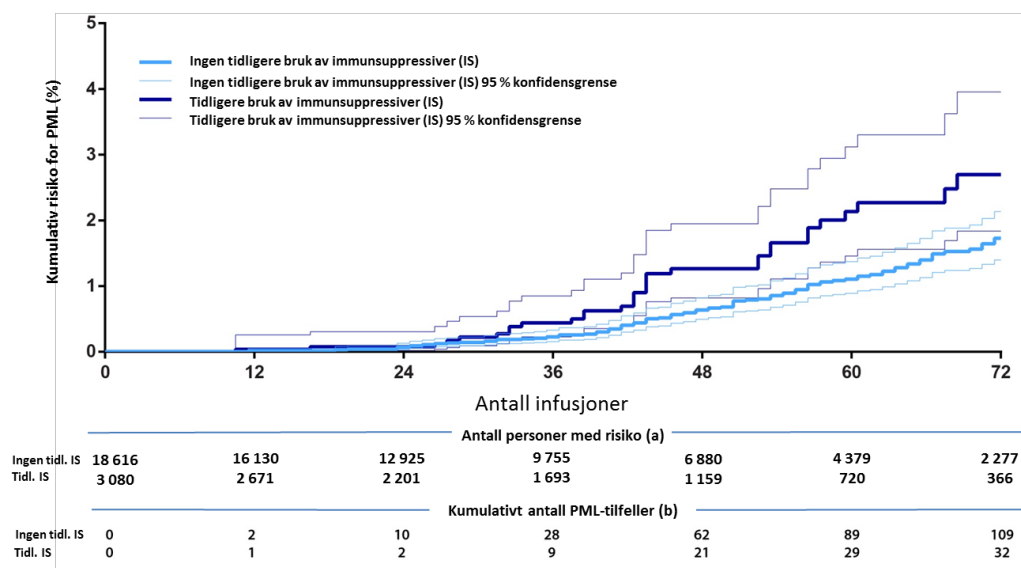
Eksponering for natalizumab	Beregnet PML-risiko pr. 1000 pasienter				
	Pasienter som ikke tidligere har brukt immunosuppressiver				Pasienter som tidligere har brukt immunosuppressiver
	Ingen indeksverdi	Antistoffindeks $\leq 0,9$	Antistoffindeks $> 0,9 \leq 1,5$	Antistoffindeks $> 1,5$	
1-12 mnd.	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 mnd.	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 mnd.	2	0,2	0,8	3	4
37-48 mnd.	4	0,4	2	7	8
49-60 mnd.	5	0,5	2	8	8
61-72 mnd.	6	0,6	3	10	6

JCV = John Cunningham-virus, PML = progressiv multifokal leukoencefalopati.

Eksponering er bare vist opptil 72 måneder fordi data utover 6 års behandling er mangelfulle.

I tillegg kan en Kaplan-Meier (KM)-kurve være nyttig for enkelte leger for å gi en visuell fremstilling av kumulativ PML-risiko over tid ved bruk av en tid-til-hendelse-analyse (Figur 2). I KM-kurven representerer beregnet PML-risiko på et gitt tidspunkt den totale kumulative risikoen frem til dette tidspunktet (f.eks. ved tidspunktet 48 måneder, viser beregnet risiko på KM-kurven den totale risikoen opptil 48 måneder, ikke risikoen mellom 24 måneder og 48 måneder). Som for Figur 1, ble data for disse analysene også hentet fra den sammenslåtte kohorten med 21 696 pasienter som deltok i de kliniske studiene STRATIFY-2, TOP, TYGRIS og STRATA, og den individuelle behandlingsvarigheten for hver pasient er også tatt i betraktning, der pasienter som ikke fullførte er medregnet (f.eks. seponering av behandlingen).

Figur 2: Kumulativ risiko for PML over tid hos anti-JCV-antistoffpositive pasienter stratifisert etter tidligere bruk av immunsuppressiver



IS = immunsuppressiv; JCV = John Cunningham-virus; PML = progressiv multifokal leukoencefalopati.

Merk: Antall tilfeller av PML etter 72 infusjoner: Ingen tidligere IS = 11, Tidligere IS = 4.

Hos pasienter med manglende data for anti-JCV-antistoffstatus og/eller tidligere bruk av IS, er multipl imputasjon brukt for å anslå statusen. (a) Gjennomsnittlig antall pasienter som deltok i studien og som ikke hadde PML ved slutten av den spesifiserte perioden over multiple imputasjoner. (b) Kumulativt antall tilfeller av PML ved slutten av den spesifiserte perioden.

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

2.5. Forlengelse av doseringsintervallet for å redusere risikoen for PML

Det gjøres oppmerksom på at standard doseringsintervall for TYSABRI er 300 mg administrert én gang hver 4. uke.

Analysen av anti-JCV-antistoffpositive pasienter i USA som hadde fått behandling med TYSABRI (forskrivningsprogrammet TOUCH) støtter at det er en signifikant reduksjon i risikoen for relatert PML hos anti-JCV-antistoffpositive pasienter som behandles med TYSABRI med et gjennomsnittlig doseringsintervall på ca. 6 uker, såkalt forlenget doseringsintervall, sammenlignet med det godkjente doseringsregimet, som er hver 4. uke (se pkt. 5.1 i preparatomtalen (Farmakodynamiske effekter)). I henhold til pkt. 4.4 i preparatomtalen (Advarsler og forsiktighetsregler) må det utvises forsiktighet hvis det benyttes forlenget doseringsintervall, fordi effekten av forlenget doseringsintervall ikke er fastslått og nytte/risikoforholdet forbundet med dette ikke er kjent.

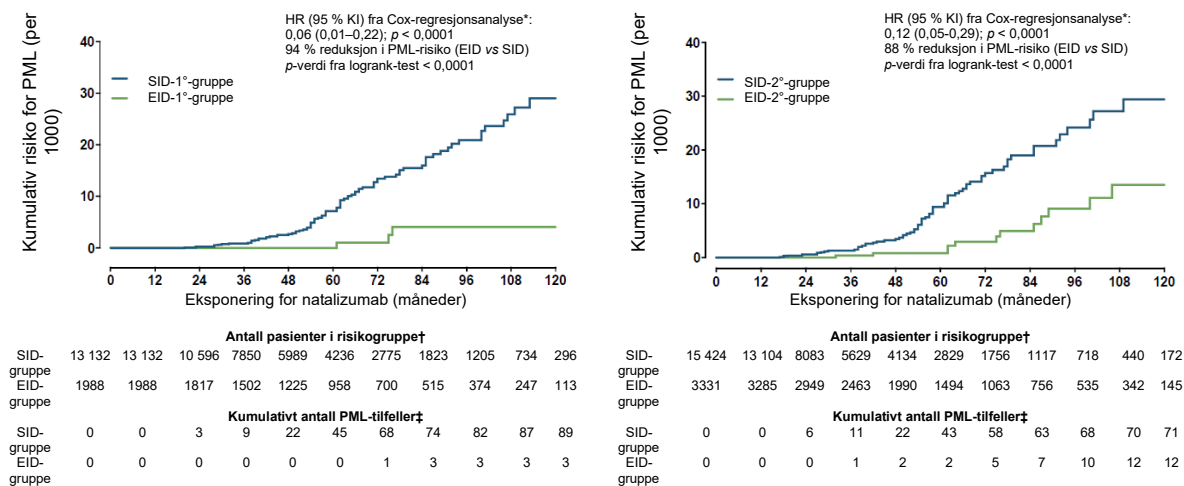
All informasjon som per i dag er tilgjengelig om effekt og sikkerhet ved bruk av forlenget doseringsintervall, kommer fra evaluering av i.v. administrering. Det finnes ingen tilgjengelige data verken om sikkerhet eller effekt av forlenget doseringsintervall ved subkutan (s.c.) administrering og verken nytte eller risiko ved bruk av forlenget doseringsintervall ved subkutan bruk har derfor blitt fastslått.

Forlenget doseringsintervall - oppsummering av virkelighetsdata («real world»-data)

I 2017 ble det utført en forhåndsspesifisert, retrospektiv analyse av anti-JCV-antistoffpositive pasienter i USA som fikk TYSABRI, for å sammenligne risikoen for PML hos pasienter som fikk behandling med standard doseringsintervall og de som fikk behandling med forlenget doseringsintervall. Det ble utført tre forskjellige analyser av forlenget doseringsintervall vs. standard doseringsintervall. Hver analyse representerte et ulikt scenario for forlengelse av intervallet mellom dosene i «real world» klinisk praksis. I analysene ble det brukt ulike inklusjonskriterier (definisjoner) for pasienter på forlenget doseringsintervall ut fra antall doser som ble gitt i løpet av de spesifiserte tidsperiodene, for å teste ulike hypoteser om den potensielle virkningen av forlenget doseringsintervall på PML-risikoen (Ryerson 2019). Tilfeller av PML ved bruk av forlenget doseringsintervall ble imidlertid observert kun for den primære og sekundære definisjonen.

I den primære definisjonen var forlenget doseringsintervall basert på eksponering for TYSABRI de siste 18 månedene. Analyser viste at de fleste pasientene med forlenget doseringsintervall hadde fått standard doseringsintervall de første 18 månedene av eksponeringen for TYSABRI. I de siste 18 månedene av behandlingen med TYSABRI var median antall doser gitt til pasienter på forlenget doseringsintervall 13, eller ca. én dose hver 42. dag (6 uker). I den sekundære definisjonen var forlenget doseringsintervall identifisert som perioder på ≥ 6 måneder som kunne finne sted når som helst i løpet av behandlingen. De fleste pasienter i sekundærdefinisjonen hadde byttet til forlenget doseringsintervall etter > 1 år på standard doseringsintervall (median 25 infusjoner). KM-estimer for tid til PML og sannsynligheten for utvikling av PML ved forlenget doseringsintervall vs. standard doseringsintervall er presentert i Figur 3. Konklusjonen av analysene var at behandling med forlenget doseringsintervall etter en periode med standard doseringsintervall er forbundet med en lavere risiko for PML enn behandling med standard doseringsintervall hos anti-JCV-antistoffpositive pasienter. Effektdata var ikke tilgjengelig for dette datasettet, og det kunne derfor ikke trekkes noen konklusjoner om nytte/risiko-forholdet ved bruk av forlenget doseringsintervall. Selv om risikoen for PML hos pasienter med forlenget doseringsintervall ifølge denne analysen kan være lavere, bør pasienter med forlenget doseringsintervall likevel overvåkes med tanke på PML i henhold til samme retningslinjer som for pasienter som behandles med standard doseringsintervall.

Figur 3: Kaplan-Meier-estimer av kumulativ risiko for primær (A) og sekundær (B) definisjon av forlenget doseringsintervall



KI = konfidensintervall; EID = extended interval dosing / forlenget doseringsintervall; HR = hasardratio; PML = progressiv multifokal leukoencefalopati; SID = standard interval dosing / standard doseringsintervall.
 *Cox-modellen med EID vs. SID omfattet kovariatene alder, kjønn, tidligere immunsuppressiv behandling, EID/SID-gruppe og kalenderåret behandlingen med TYSABRI startet.
 †Antall pasienter som fortsatt var med i studien og som ikke hadde PML ved slutten av den spesifiserte perioden.
 ‡Kumulativt antall tilfeller av PML ved slutten av den spesifiserte perioden.

2.6. Anbefalt oppfølging av pasienten

2.6.1. Testing for anti-JCV-antistoffer

Testing for anti-JCV-antistoffer i serum gir understøttende informasjon for stratifisering av risikoen ved behandling med TYSABRI. Testing for anti-JCV-antistoffer i serum anbefales før oppstart av behandling med TYSABRI. Anti-JCV-antistoffnegative pasienter kan likevel ha risiko for PML, f.eks. på grunn av ny JCV-infeksjon, svingninger i antistoffstatus eller et falskt negativt testresultat. Det anbefales at anti-JCV-antistoffnegative pasienter testes på nytt hver 6. måned. Det anbefales at pasienter med lav indeks som ikke tidligere har fått behandling med immunsuppressiver, testes på nytt hver 6. måned fra og med det tidspunktet de har fått behandling i 2 år, for å få informasjon om egnet MR-oppfølging.

I den kliniske studien STRATIFY-1 endret ca. 11 % av pasientene serologistatus fra anti-JCV-antistoffnegativ til -positiv hvert år. Ca. 12–16 % endret serologistatus fra antistoffnegativ til -positiv i andregenerasjonstesten rapportert i Unilabs virkelighetsdata («real world»-data) over en median varighet på 12 måneder. I den kliniske studien STRATIFY-2 endret ca. 6 % av pasientene serologistatus fra anti-JCV-antistoffpositiv til -negativ hvert år.

Pasienter som tester positivt for anti-JCV-antistoffer på et eller annet tidspunkt skal anses å ha økt risiko for å utvikle PML, uavhengig av tidligere eller påfølgende resultater i antistofftester.

Testing bør bare gjøres ved bruk av egnede og validerte tester, f.eks. STRATIFY JCV™ DXSELECT™ (Lee 2013). Tester for anti-JCV-antistoffer skal ikke brukes for å diagnostisere PML. Bruk av plasmaferese/plasmautskifting (PLEX) eller intravenøst immunglobulin (IVIg) kan påvirke meningsfylt tolkning av testing av anti-JCV-antistoffer i serum. Pasienter skal ikke testes for anti-JCV-antistoffer i de to første ukene etter PLEX fordi antistoffer da er fjernet fra serum, eller i de 6 første månedene etter IVIg-behandling (dvs. 6 måneder = 5 × halveringstiden for immunglobuliner).

2.6.2. Anbefalt oppfølging ved bruk av MR for tidlig påvisning av PML

I klinisk praksis er det vist at MR er et nyttig verktøy for oppfølging av pasienter med MS. Dette kan bidra til å skille mellom PML-lesjoner og MS-plakk hos pasienter som utvikler nye nevrologiske symptomer eller tegn etter at behandlingen er startet. Hyppige MR-undersøkelser av pasienter med høy risiko for PML kan føre til tidligere PML-diagnose og bedre klinisk utfall (Prosperini 2016; Scarpazza 2019; Wattjes 2015). Anbefalinger for MR-overvåking er oppsummert nedenfor:

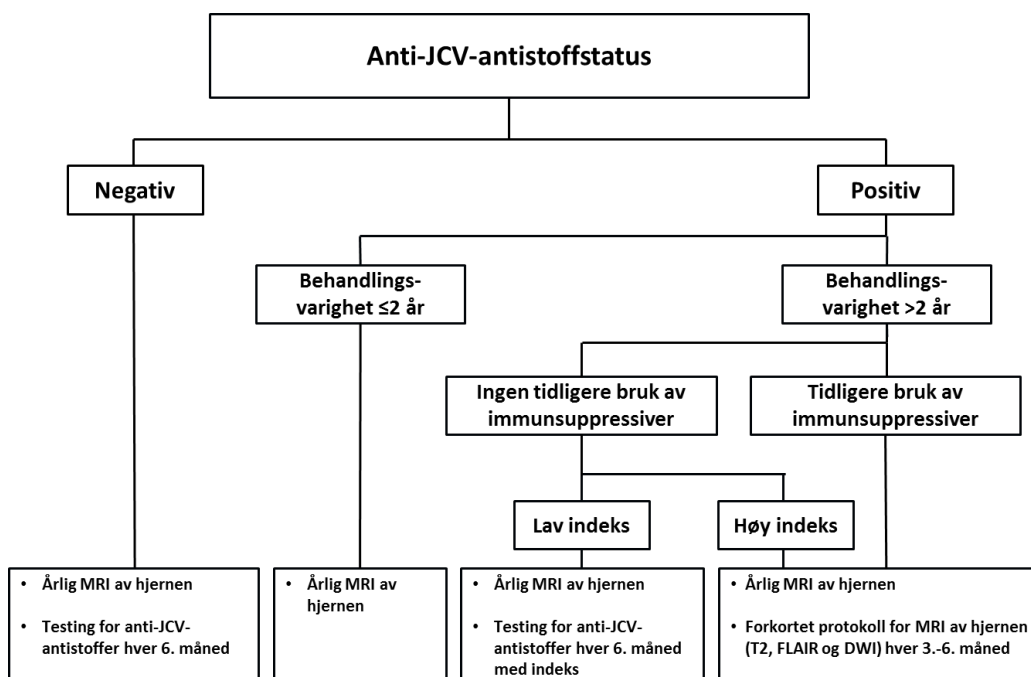
1. Før oppstart av behandling med TYSABRI bør det foreligge resultater fra en nylig gjennomført full MR-undersøkelse (vanligvis ikke eldre enn 3 måneder) (Tabell 1) som skal brukes som referanse. Dette skal gjentas minst én gang i året. Legen skal vurdere den årlige fulle MR-undersøkelsen hos alle pasienter som får TYSABRI med tanke på tegn på PML.
2. Hyppigere MR-undersøkelser (f.eks. hver 3. til 6. måned) ved bruk av en forkortet protokoll (Tabell 1) bør vurderes hos pasienter med høyere risiko for PML. Dette omfatter:
 - Pasienter som har alle tre risikofaktorer for PML (dvs. er anti-JCV-antistoffpositive og har fått behandling med TYSABRI i mer enn 2 år og har tidligere fått immunsuppressiv behandling)
 - eller
 - Pasienter med en høy anti-JCV-antistoffindeks som har fått behandling med TYSABRI i mer enn 2 år og som ikke tidligere har fått immunsuppressiv behandling.
3. MR skal utføres ved første tegn på alle symptomer som kan tyde på mulig PML.

Gjeldende data tyder på at risikoen for PML er lav ved en indeks mindre enn eller lik 0,9, og øker betydelig ved en indeks på over 1,5 hos pasienter som har fått behandling med TYSABRI i mer enn 2 år. Dette bør tas i betraktning ved valg av MR-oppfølging; legen rådes til å bruke skjønn for pasienter med indeksverdier mellom 0,9 og 1,5.

Et sammendrag av anbefalt oppfølging er gitt i Figur 4.

DXSELECT er et varemerke som tilhører DiaSorin S.p.A.

Figur 4: Anbefalt oppfølging av pasienten



DWI = diffusion-weighted imaging / diffusjonsvektet avbilding; FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery; JCV = John Cunningham-virus; MRI = magnetresonanstomografi.

Tabell 1: MR-protokoller

Skannerfeltstyrke $\geq 1,5$ T, snittykkelse ≤ 5 mm uten mellomrom. Omfatter hele hjernen. Aksialbilder foreskrevet fra den subkallosale linjen.

Full MR-protokoll ¹	Forkortet MR-protokoll ²
<ul style="list-style-type: none"> • Sagittal og aksial 2D FLAIR eller 3D FLAIR • Aksial FSE protontetthet/T2 • Aksial DWI med ADC • Aksial SE T1-vektet før og etter kontrast eller 3D T1-vektet før og etter kontrast* • Gd-injeksjon av 0,1 mmol/kg i løpet av 30 sekunder • 5-minutters forsinkelse etter kontrastinjeksjon 	<ul style="list-style-type: none"> • Sagittal og aksial 2D FLAIR eller sagittal 3D FLAIR med aksial og koronal reformatering • Aksial FSE protontetthet/T2 • Aksial DWI med ADC

¹ Skanning ved oppstart og deretter rutinemessig hvert år hos alle pasienter.

² Sikkerhetsovervåking av høyrisikopasienter.

2D = todimensjonal; 3D = tredimensjonal; ADC = apparent diffusion coefficient / tilsynelatende diffusjonskoeffisient; DWI = diffusjonsvektet avbilding; FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery; FSE = fast spin echo /raskt spinnekkko; Gd = gadolinium; MR = magnetresonanstomografi; SE = spinnekkko.

*Bruk av gadoliniumbaserte kontrastmidler anbefales ikke til PML-screening. Bruk av gadoliniumbaserte kontrastmidler anbefales for å ytterligere undersøke lesjoner der det er mistanke om PML ved standard MR-overvåking eller MR-screening for å overvåke PML og for å påvise og overvåke PML-immunrekonstitusjonssyndrom ([Wattjes 2021](#)).

Dersom MR-lesjoner som indikerer PML påvises, skal den fulle MR-protokollen utvides slik at den inkluderer kontrastladende T1-vektet avbilding for å kunne påvise inflammatoriske karakteristika og mulig sammenfall av PML og PML-immunrekonstitusjonssyndrom (IRIS), spesielt under oppfølging. Ved rekvirering av oppfølgings-MR, anbefales det at behandlende lege informerer radiologene om at PML eller andre opportunistiske infeksjoner vurderes som differensialdiagnose.

2.7. Diagnostisering av PML

Konsensuserklæringen om diagnostiseringskriterier for PML som er publisert av American Academy of Neurology, krever kliniske, radiografiske og virologiske funn eller typiske histopatologiske funn og forekomst av JCV ([Berger 2013](#)). Disse kriteriene omfatter ikke hjernebiopsi, men krever samsvarende kliniske funn og MR-funn i tillegg til påvisning av JCV-DNA i cerebrospinalvæsken (CSF) ved polymerasekjedereaksjon (PCR) for en sikker PML-diagnose. Ut fra et alternativt klassifikasjonssystem anbefales det imidlertid at leger kan bekrefte PML-diagnosen hos TYSABRI-behandlede pasienter med MS, til tross for at det ikke foreligger kliniske symptomer ([Dong-Si 2014](#)) (se pkt. 2.7.4).

Alle tilfeller av PML skal meldes som bivirkninger som beskrevet på forsiden.

2.7.1. Viktige hensyn

Alle pasienter som behandles med TYSABRI bør regelmessig følges opp klinisk for å kunne påvise endringer i nevrologisk status på et tidlig tidspunkt. **Hvis nye nevrologiske symptomer utvikles hos pasienter som behandles med TYSABRI, skal PML alltid vurderes som en diagnose.**

Pasientene og deres partnere og omsorgspersoner må informeres om symptomer som kan være tidlige tegn på PML (se pkt. 3.2, [Vedlegg 3](#) og [Vedlegg 4](#)). De må rådes til å være årvåkne overfor disse symptomene mens pasienten behandles med TYSABRI og i ca. 6 måneder etter at den siste dosen med TYSABRI er gitt (PML er rapportert i opptil 6 måneder etter den siste dosen med TYSABRI hos pasienter som ikke hadde funn som tydet på PML da behandlingen ble avsluttet).

I alle tilfeller der ytterligere undersøkelse av endring i nevrologisk status eller endring på MR av hjernen er indisert, må TYSABRI seponeres og behandlingen ikke gjenopptas før non-MS-patologi er fullstendig utelukket. Ut fra legemidlets farmakodynamikk forventes det at et kortvarig avbrudd (dager eller uker) i behandlingen med TYSABRI ikke svekker den terapeutiske effekten (se pkt. 2.5). Administrering av TYSABRI bør bare gjenopptas når PML med sikkerhet er utelukket (om nødvendig ved gjentatte kliniske, MR- og laboratorieundersøkelser ved fortsatt mistanke om PML).

Beslutningen om å seponere TYSABRI kan tas på grunnlag av innledende klinisk presentasjon, MR-funn, utvikling av symptomer eller tegn og/eller respons på behandling med kortikosteroider.

TYSABRI skal seponeres permanent dersom PML er bekreftet.

2.7.2. Klinisk vurdering

Alle nye eller tilbakevendende nevrologiske symptomer bør utløse en rask og grundig utredning for å få bekreftet den underliggende patologien. Hos pasienter med MS-aktivitet som har vært stabil under bruk av TYSABRI, gir slike endringer i det kliniske bildet grunn til mistanke om PML (eller en annen opportunistisk infeksjon). Det er viktig å være klar over at forekomsten av nye nevrologiske symptomer ikke er påkrevd for å diagnostisere PML (ved andre bekreftende holdepunkter), og tilfeller av asymptomatisk PML er rapportert. Hos asymptotiske pasienter med både høy og lav risiko skal alle nye mistenkte lesjoner på MR evalueres nøye, spesielt ved bruk av en forkortet protokoll (se pkt. 2.7.3). [Tabell 2](#) fremhever de kliniske trekkene som kan hjelpe til med å skille MS-lesjoner fra PML. Det gjøres oppmerksom på at tabellen ikke er fullstendig og at det kan være overlapping mellom symptomene på disse tilstandene. **Legen må være oppmerksom på at de kliniske tegnene på PML eller andre opportunistiske infeksjoner kan være vanskelig å skille fra MS, særlig tidlig i utviklingen av PML.** Det er viktig å være oppmerksom på forløpet og mønsteret av tidligere og nåværende symptomer og tegn. Dette vil lette håndteringen av pasientene.

Tabell 2: Kliniske tegn ved MS og PML

	Symptomer/tegn som tyder på:	
	MS	PML
Debut	Akutt	Subakutt
Utvikling	<ul style="list-style-type: none"> • I løpet av timer til dager • Stabiliseres vanligvis • Går over spontant, selv uten behandling 	<ul style="list-style-type: none"> • I løpet av uker • Progressiv
Klinisk presentasjon	<ul style="list-style-type: none"> • Diplopi • Parestesi • Paraparese • Optisk nevritt • Myelopati 	<ul style="list-style-type: none"> • Afasi • Atferdsmessige eller kognitive endringer, nevropsykologisk endring • Synsforstyrrelser knyttet til chiasma opticum • Utpreget svekkelse • Hemiparese • Sanseforstyrrelser • Vertigo • Krampeanfoll • Ataksi (for GCN)

GCN = granulacellenevrontpati; MS = multipel sklerose; PML = progressiv multifokal leukoencefalopati.

Merk: PML kan ha andre kliniske tegn, som ikke er spesifisert i denne tabellen. PML kan påvises ved MR før det oppstår kliniske tegn. Noe overlapping av kliniske tegn mellom MS og PML kan forekomme.

Referanse: (Kappos 2011)

Hvis PML betraktes som en differensialdiagnose, bør ytterligere undersøkelser, inkludert MR-undersøkelse (Tabell 3) og lumbalpunksjon og undersøkelse av CSF utføres så snart som mulig. Administrering av TYSABRI skal utsettes inntil PML (eller annen opportunistisk infeksjon) kan utelukkes.

Symptomene på JCV-GCN ligner symptomene på PML (dvs. cerebellart syndrom). Ved JCV-GCN viser serie-MR av hjernen alvorlig progressiv cerebellar atrofi over flere måneder, og JCV-DNA kan påvises i CSF. Behandlingen med TYSABRI skal avbrytes ved mistanke om JCV-GCN og/eller PML og seponeres permanent dersom en diagnose av JCV-GCN og/eller PML er bekreftet.

2.7.3. Differensiering mellom PML og MS-anfall ved bruk av MR

En full MR-protokoll (Tabell 1) anbefales for oppfølging av pasienter som behandles med TYSABRI, for å oppnå best mulige bilder som kan bidra til å ta de kliniske beslutningene (Wattjes 2021).

Bruk av gadoliniumbaserte kontrastmidler anbefales ikke til PML-screening. Bruk av gadoliniumbaserte kontrastmidler anbefales for å ytterligere undersøke lesjoner der det er mistanke om PML ved standard MR-overvåking eller MR-screening for å overvåke PML og for å påvise og overvåke PML-immunrekonstitusjonssyndrom (Wattjes 2021).

FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) er den mest følsomme sekvensen for påvisning av PML (Wattjes 2015). Diffusjonsvektede avbildingssekvenser kan også være til hjelp for å skille nye lesjoner fra kroniske MS-plakk og MR-endringer fra et tidligere skann (Wattjes 2015). Det bør velges MR-sekvensparametre for hver skanner for å få god representasjon av CNS-anatomi og visualisering av MS-lesjoner. Konsistent bruk av standard MR-protokoll vil lette gjenkjennelse av tidlige endringer på MR (Tabell 3).

Tabell 3: Tegn avdekket ved MR

Tabellen viser tegn som må tas i betraktning for differensialdiagnostiseringen av MS og PML.

Tegn	MS	PML
Lokalisering av lesjon	Fokalt, periventrikulært eller i dyp hvit substans. Lesjoner forekommer i alle områder av hjernen, synsnerven og ryggmargen.	Asymmetrisk, fokalt eller multifokalt. Subkortikalt eller i diffus hvit substans, kortikal grå substans og dyp grå substans, hjernestamme, midtre cerebellare pedunkler. PML er ikke sett i ryggmargen eller synsnerven.
Lesjonsform og lesjonsgrenser	Ovale eller flammeformede. Skarpe grenser, ofte ødem rundt lesjon.	Uregelmessig form, fingeraktige projeksjoner mot cortex. Dårlig definerte grenser mot hvit substans, skarp grense mot grå substans.
Utbredelsesform	Første forstørrelse i løpet av dager eller uker og reduksjon i størrelse i løpet av måneder.	Progressiv økning i størrelse.
Masseeffekt	Store akutte lesjoner kan ha masseeffekt.	Ingen masseeffekt.
T2-vektede bilder	Homogen hyperintensitet med omliggende ødem.	Diffus hyperintensitet, ofte med punktvis, mikrocystiske inklusjoner. Perilesjonelle noduler i nærheten av den primære lesjonen («milky way galaxy»).
T1-vektede bilder	Akutte lesjoner: hypointense eller isointense. Økende signalintensitet over tid.	Isointense til hypointense ved utbrudd, med avtakende signalintensitet over tid.
FLAIR-bilder	Hyperintense, skarpt avgrensede.	Hyperintense. Mest følsomme sekvens for påvisning av PML.
Kontrastopplading i akutte lesjoner	Homogen nodulær, ring eller åpen ring, opplading samsvarer med lesjonens form og størrelse. Går over i løpet av 1-2 måneder.	43 % av lesjonene har opplading ved tidspunktet for presentasjon. Usammenhengende eller nodulært utseende. Opplading samsvarer ikke med lesjonens form og størrelse. Økt opplading ved IRIS.
DWI	Akutte hyperintense lesjoner. Kroniske isointense lesjoner.	Akutte hyperintense lesjoner. Differensierer nye PML-lesjoner i områder med kronisk sykdom i hvit substans. Ingen restriksjoner vedrørende ADC (apparent diffusion coefficient).
Atrofi	Diffus atrofi med progressiv MS-sykdom.	Post-PML-IRIS-encefalomalasi og diffus hjerneatrofi i affiserte områder.

ADC = tilsynelatende diffusjonskoeffisient; DWI = diffusjonsvektet avbildning; FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery; IRIS = immunrekonstitusjonssyndrom; MR = magnetresonanstomografi; MS = multipel sklerose; PML = progressiv multifokal leukoencefalopati.

Referanser: ([Kappos 2011](#); [Wattjes og Barkhof 2014](#); [Yousry 2012](#))

2.7.4. Laboratorieundersøkelser

Påvisning av JCV-DNA i CSF ved bruk av PCR bekrefter diagnosen PML hos pasienter med aktuelle og tilknyttede MR-funn. Et negativt JCV-PCR-resultat kan imidlertid ikke utelukke en mulig PML-diagnose, spesielt fordi lesjoner med lite volum er forbundet med lavere viruskopitall ([Wijburg 2018](#)). Hvis JCV-DNA ikke påvises i CSF og dersom klinisk eller MR-basert mistanke om PML vedvarer til tross for at PCR-resultater fra et lokalt laboratorium eller et referanselaboratorium er negative (dvs. ikke påvist) for JCV-DNA, anbefales en ny lumbalpunksjon. Hjernebiopsi for å påvise JCV bør vurderes dersom JCV-DNA ikke er påvist i CSF ved gjentatte tester, spesielt dersom resultatet er basert på en analyse med en deteksjonsgrense (LoD) som er høyere enn 11 kopier/ml.

Prøvene bør analyseres på grunnlag av kvantitativ real-time PCR-metodologi for å sikre maksimal sensitivitet og spesifisitet for deteksjon, og det anbefales å benytte en analyse med en deteksjonsgrense (LoD) på minimum 11 kopier/ml. Dette deteksjonsnivået er diagnostisk relevant, fordi PML er bekreftet hos pasienter med et lavt antall kopier i CSF.

CSF-prøvene bør analyseres så raskt som mulig for å bidra til diagnostisering av PML. Biogen har ikke mulighet til å kunne sertifisere laboratorier. Biogen kjenner imidlertid til et sentralt laboratorium (Unilabs, København, Danmark) som tilbyr et real-time PCR-assay som er spesifikt for deteksjon av JCV-DNA i CSF.

JCV-DNA-analyse (real-time PCR) kan utføres ved Avdeling for mikrobiologi og smittevern, Universitetssykehuset i Nord-Norge HF, Tromsø eller ved Avdeling for mikrobiologi, OUS Rikshospitalet HF, Oslo.

Detaljer rundt prosedyren for innhenting, håndtering og transport av prøver til det sentrale laboratoriet fås hos medisinsk ansvarlig i Biogen Norway AS.

2.8. Behandling av PML

Immunrekonstitusjon

Tilgjengelige data tyder på at tidlig påvisning av PML er viktig for et optimalt klinisk utfall ([Clifford 2015](#); [Kappos 2019](#)).

Plasmautskifting og/eller immunadsorpsjon er rapportert for hurtig fjerning av TYSABRI fra kroppen, for å oppnå raskere gjenoppretting av immunfunksjonene i CNS. I en retrospektiv analyse av pasienter som hadde fått behandling med TYSABRI, ble det imidlertid ikke sett noen forskjell i 2-års overlevelse etter PML-diagnosen mellom pasienter som hadde gjennomgått plasmautskifting og pasienter som ikke hadde fått slik behandling ([Kappos 2019](#)). Legen bør bruke klinisk skjønn ved vurdering av om plasmautskifting skal brukes til behandling av PML. Hvis plasmautskifting brukes, bør pasienten overvåkes nøye med tanke på utvikling av IRIS (se pkt. 2.8.1). IRIS oppstår hos nesten alle pasienter som behandles med plasmautskifting, og synes å oppstå raskere enn hos pasienter som ikke er behandlet med plasmautskifting ([Carruthers og Berger 2014](#); [Clifford 2010](#)).

Antivirale midler og annen tilleggsbehandling

I kliniske studier er det hittil ikke vist noen fordelaktig effekt av antivirale midler ved behandling av PML. Rapporter med virkelighetsdata («real world»-data) for utfall av PML i forbindelse med bruk av antivirale midler, inkludert meflokin, mirtazapin og filgrastim, er sammensatte og ikke tilstrekkelige til å kunne anbefale noen behandling ([Kappos 2019](#); [Williamson og Berger 2017](#)).

2.8.1. Behandling av immunrekonstitusjonssyndrom (IRIS)

IRIS oppstår hos nesten alle pasienter med PML som har fått behandling med TYSABRI, etter seponering eller fjerning av legemidlet. IRIS antas å skyldes gjenoppretting av immunfunksjonen hos pasienter med PML, noe som kan føre til alvorlige nevrologiske komplikasjoner, og som kan være dødelig. Det bør iverksettes overvåking med tanke på utvikling av IRIS og egnet behandling av assosiert inflammasjon under restitueringen etter PML.

IRIS mistenkes vanligvis når pasienter med PML viser tegn på klinisk forverring og er vanligvis (men ikke alltid) fulgt av gadoliniumopplading av PML-lesjoner med eller uten masseeffekt på MR av hjernen. Den kliniske forverringen er et resultat av en lokal inflammatorisk reaksjon inkludert ødem, og manifesterer seg som en forverring av nevrologiske symptomer inkludert hemiparese, ataksi, taleforstyrrelser, synsforstyrrelser, kognitive/atferdsmessige endringer og krampeanfoll (avhenger av lokalisering av IRIS). Alvorlige følgetilstander kan oppstå, inkludert koma og dødsfall. Selv om mengden JCV i CSF kan forventes å avta ved IRIS, er det også mulig at det kan øke på grunn av nedbryting av blod/hjernebarrieren og frigjøring av JCV fra celler som lyseres ved IRIS.

Det kan bli nødvendig å behandle den aktive immunreaksjonen for å forhindre mulig skade forårsaket av IRIS (Elston og Thaker, 2009). Dette kan imidlertid være livstruende og det kan derfor være nødvendig med oppfølging ved en intensivavdeling. Etter plasmautskifting eller immunadsorpsjon kan det derfor være nyttig med regelmessig klinisk overvåking av pasientene, inkludert MR-overvåking, for å oppdage IRIS tidlig. Diagnostisering og håndtering av IRIS er kontroversielt, og det er ikke enighet med hensyn til behandlingen. Det er imidlertid nylig foreslått at kortikosteroider kan være nyttig for å behandle IRIS, spesielt hos pasienter med alvorlig til livstruende IRIS (Clifford 2015). Følgende regimer med steroider er rapportert i litteraturen til behandling av IRIS:

1. Peroral prednison 1,5 mg/kg/dag i 2 uker med nedtrapping over 2 måneder
2. Intravenøs metylprednisolon (1 g/dag i 3 eller 5 dager) med peroral nedtrapping over 2 måneder (Williamson og Berger 2017).

Dersom ytterligere forverring oppstår mens steroidet trappes ned og dette antas å være på grunn av fortsatt eller ny inflammatorisk reaksjon, kan en ytterligere kur med høyere dose steroider være nødvendig.

Profylaktisk steroidbehandling er per i dag ikke anbefalt (Antoniol 2012; Scarpazza 2017)

2.9. Prognose for PML

Forbedret overlevelse ved PML etter behandling med TYSABRI har vært forbundet med diagnostisering av PML ved lavere alder, lavere grad av funksjonsnedsettelse før PML-diagnosen, lavere JCV-belastning ved tidspunktet for PML-diagnosen og en mer lokalisert påvirkning av hjernen påvist ved MR ved diagnostisering (Dong-Si 2015). Det er videre rapportert bedre overlevelse og lavere grad av funksjonsnedsettelse hos asymptomatiske pasienter ved PML-diagnose enn hos pasienter som hadde symptomer ved tidspunktet for PML-diagnosen (Dong-Si 2014; Prosperini 2016). Se pkt. 2.8 for informasjon om utfall i forbindelse med plasmautskifting.

Asymptomatisk PML (sammenlignet med symptomatisk PML)

Det er rapportert tilfeller av asymptomatisk PML som først ble mistenkt ut fra MR-funn og senere bekreftet ved positivt JCV-DNA i CSF.

Asymptomatiske PML-pasienter hadde kortere tid fra mistanke om PML til PML-diagnose enn symptomatiske PML-pasienter (median på henholdsvis 11 dager vs. 30 dager). I tillegg hadde asymptomatiske pasienter mer lokalisert PML på MR av hjernen ved tidspunktet for mistanke, sammenlignet med symptomatiske PML-pasienter. Per 7. august 2021 hadde en høyere andel asymptomatiske PML-pasienter unilobære PML-lesjoner på MR ved diagnosetidspunktet, sammenlignet med symptomatiske PML-pasienter (henholdsvis 54,2 % vs. 34,0 %). Motsatt hadde 22,9 % av asymptomatiske pasienter utbredt PML på MR sammenlignet med 39,9 % av symptomatiske pasienter.

Per 7. august 2021 hadde asymptomatiske PML-pasienter også en høyere overlevelsesrate enn symptomatiske pasienter (henholdsvis 92,4 % vs. 73,2 %).

2.10. PML diagnostisert etter seponering av TYSABRI

PML er rapportert etter seponering av TYSABRI. Pasienter og leger skal fortsette å være oppmerksom på alle nye tegn eller symptomer som kan tyde på PML i ca. 6 måneder etter seponering, der eventuell overgang til annen sykdomsmodifiserende behandling for MS som er forbundet med en risiko for PML, tas i betraktning.

Per 7. august 2021 var det rapportert totalt 112 bekreftede tilfeller av PML hos pasienter der debut av PML (dvs. dato for første kliniske eller radiografiske PML-symptomer) var mer enn 4 uker (30 dager) etter siste infusjon av TYSABRI. Av de 112 tilfellene der tiden fra siste infusjon til debut av PML er kjent, hadde de fleste tilfellene (91/112, 81 %) debut av PML innen 3 måneder (90 dager) etter siste TYSABRI-infusjon, og 20 (18 %) av pasientene hadde debut av PML 4 til 6 måneder (91 til 180 dager) etter siste infusjon. Én pasient hadde debut av PML ca. 8 måneder etter siste infusjon. I dette tilfellet ble TYSABRI seponert på grunn av en anti-JCV-antistoffindeks $> 1,5$, at pasienten hadde fått behandling med TYSABRI i > 2 år og at pasienten hadde byttet til en annen MS-sykdomsmodifiserende behandling forbundet med risiko for PML (ca. 4 måneder før debut av PML).

3. VEILEDNING FOR OPPLÆRING

På grunn av økt risiko for utvikling av PML med økt behandlingsvarighet, skal nytte og risiko ved behandling med TYSABRI vurderes i hvert tilfelle av lege og pasient. Pasienten skal etter 24 måneders behandling informeres på nytt om risikoen for PML ved TYSABRI-behandling, og bør sammen med partner og omsorgspersoner informeres om tidlige tegn og symptomer på PML. Pasienter som avslutter behandling med TYSABRI skal også informeres om at tilfeller av PML har oppstått hos pasienter i opptil 6 måneder etter siste dose av TYSABRI, og samme overvåkingsprotokoll bør fortsatt følges i ca. 6 måneder etter seponering av TYSABRI.

Pasienter skal også informeres om den økte risikoen for opportunistiske infeksjoner.

Maler for skjema til bruk ved oppstart av behandling, skjema ved fortsettelse av behandling og skjema til bruk ved avslutning av behandling er gitt i [Vedlegg 4](#).

Sjekkliste for administrering utenfor spesialisthelsetjenesten og medfølgende beslutningsveiledning til bruk for helsepersonell som administrerer TYSABRI s.c. utenfor spesialisthelsetjenesten (f.eks. hjemme), er gitt i [Vedlegg 5](#) sammen med tilleggsinformasjon for helsepersonell som administrerer legemidlet.

Se også nasjonale faglige retningslinjer fra Helsedirektoratet for informasjon vedrørende registrering av pasientbehandling.

3.1. Informasjon til pasienter om nytte og risiko

Pakningsvedlegget som følger med i hver pakning med TYSABRI, forklarer både nytte og risiko i forbindelse med bruk av dette legemidlet. Pakningsvedlegget er skrevet på et pasientvennlig språk. Et eksemplar av pakningsvedlegget er inkludert som del av denne pakken ([Vedlegg 2](#)) slik at legen kan gjøre seg kjent med det før han/hun veileder pasienten om behandling med TYSABRI.

Legene bør informere pasientene om hvor viktig det er å ikke avbryte doseringen, særlig i de første månedene av behandlingen.

Legen bør gi råd til gravide kvinner vedrørende bruk av TYSABRI under graviditet, der det tas hensyn til pasientens kliniske tilstand. Denne nytte-risikovurderingen bør også omfatte mulig tilbakefall av sykdomsaktivitet etter seponering av TYSABRI og overvåking av mulige hematologiske avvik hos nyfødte av pasienter som har vært eksponert for TYSABRI i tredje trimester.

I tillegg er det i [Vedlegg 4](#) gitt nasjonalt tilpassede maler for skjema til bruk ved oppstart av behandling, skjema for fortsettelse av behandling etter 24 måneder og skjema til bruk ved avslutning av behandling, som spesifikt beskriver risikoen for PML ved behandling med TYSABRI og viktigheten av å følge opp med tanke på PML. Disse skjemaene skal gis til pasienter og diskuteres med dem før oppstart av behandling, ved rådgivningen etter behandling i 24 måneder og ved avslutning av behandling, for å sikre at pasientene er grundig informert om risikoen for PML. Pasienten får med seg ett eksemplar av disse skjemaene og legen beholder ett eksemplar.

3.2. Pasientkort

Det skal leveres ut et [pasientkort](#) til pasienten i forbindelse med oppstart av behandlingen, som pasienten skal fylle ut og ha med seg.

Partnere og omsorgspersoner bør også være oppmerksom på informasjonen som står i pasientkortet. I pasientkortet er det anbefalt at pasienten beholder kortet i 6 måneder etter siste dose av TYSABRI, fordi tegn og symptomer som kan tyde på opportunistiske infeksjoner, inkludert PML (f.eks. endringer i humør, atferd eller hukommelse, motorisk svekkelse, vanskeligheter med å snakke eller kommunisere) kan oppstå i opptil 6 måneder etter seponering, og pasienter og deres partnere og omsorgspersoner skal rapportere mistenkelige endringer i nevrologisk tilstand i denne perioden.

Pasientkortet har et felt der legen fyller ut kontaktinformasjon før utlevering av kortet, slik at pasientene vet hvor de skal rapportere sine observasjoner.

Det er vedlagt slike [pasientkort](#) (se [Vedlegg 3](#)) i denne legepakken. Flere kort kan bestilles hos Biogen Norway AS. Kontaktopplysninger finnes i pakken.

Pasientkortet er også tilgjengelig på Felleskatalogens nettsider: www.felleskatalogen.no.

3.3. Behandlingskjemaer

Behandlingskjemaer (se [Vedlegg 4](#)) er vedlagt i denne legepakken. Flere skjemaer kan bestilles hos Biogen Norway AS. Kontaktopplysninger finnes i pakken.

Behandlingskjemaene er også tilgjengelig på Felleskatalogens nettsider: www.felleskatalogen.no.

3.4. Sjekkliste for administrering utenfor spesialisthelsetjenesten

Sjekkliste for administrering utenfor spesialisthelsetjenesten og medfølgende beslutningsveiledning (se [Vedlegg 5](#)) er vedlagt til bruk for helsepersonell som administrerer TYSABRI s.c. utenfor spesialisthelsetjenesten (f.eks. hjemme). Dette opplæringsmateriellet er utviklet for å hjelpe helsepersonell med å identifisere pasienter med tegn og symptomer på PML før hver administrering, og å gi veiledning for videre henvisning til legespesialist ved mistanke om PML. Tilleggsinformasjon til helsepersonell om risikofaktorer for PML, oppfølging og diagnostisering er også inkludert i [Vedlegg 5](#) for å bidra til at helsepersonell får økt forståelse for og nytte av sjekklisten.

Administrering av TYSABRI s.c. utenfor spesialisthelsetjenesten erstatter **ikke** behovet for regelmessig kontakt med og klinisk overvåking utført av pasientens legespesialist. Det er legespesialistens ansvar å regelmessig avgjøre om pasienten er egnet til å få TYSABRI s.c. utenfor spesialisthelsetjenesten og å sørge for at tilstrekkelig overvåking med tanke på PML (inkludert risikofaktorer og magnetisk resonanstomografi (MR)-screening) utenfor spesialisthelsetjenesten opprettholdes. Dette skal skje på samme måte som når det utføres i spesialisthelsetjenesten og være i samsvar med anbefalingene i preparatomtalen (SPC) for TYSABRI s.c.

Helsepersonell som administrerer TYSABRI bør ha tilgang til pasientens gjeldende legemiddelliste for å fylle ut en legemiddelsamstemming i sjekklisten for administrering utenfor spesialisthelsetjenesten ved hver konsultasjon utenfor spesialisthelsetjenesten, før administrering av TYSABRI s.c.

Flere eksemplarer av Sjekkliste for administrering utenfor spesialisthelsetjenesten kan bestilles hos Biogen Norway AS. Kontaktopplysninger finnes i legepakken.

Sjekklisten er også tilgjengelig på Felleskatalogens nettsider: www.felleskatalogen.no

4. REFERANSER

Agnihotri SP, Dang X, Carter JL, et al. JCV GCN in a natalizumab-treated MS patient is associated with mutations of the VP1 capsid gene. *Neurology*. 2014;83(8):727-32.

Antoniol C, Jilek S, 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.

Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*. 2013;80(15):1430-8.

Bomprezzi R, Pawate S. Extended interval dosing of natalizumab: a two-center, 7-year experience. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014;7(5):227-31.

Bozic C, Subramanyam M, Richman S, et al. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. *Eur J Neurol*. 2014;21(2):299-304. Epub 2013/11/30.

Carruthers RL, Berger J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(4):419-30. Epub 2014/02/08.

Chalkias S, Dang X, Bord E, et al. JC virus reactivation during prolonged natalizumab monotherapy for multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2014;75:925–34.

Chang I, Muralidharan KK, Campbell N, et al. Modeling the Efficacy of Natalizumab in Multiple Sclerosis Patients Who Switch From Every-4-Week Dosing to Extended-Interval Dosing. *J Clin Pharmacol*. 2020 Epub 2020/09/19.

Clifford DB. Progressive multifocal leukoencephalopathy therapy. *J Neurovirol*. 2015;21(6):632-6. Epub 2014/09/17.

Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):438-446.

Dong-Si T, Gheuens S, Gangadharan A, et al. Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol*. 2015;21(6):637-44. Epub 2015/03/14.

Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;1(10):755-64. Epub 2014/10/09.

Elston JW, Thaker H. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J STD AIDS*. 2009;20(4):221-4.

Foley JF, Defer G, Ryerson LZ, et al. Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA): a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 2022;21(7):608-619.

Fox RJ, Cree BA, De Sèze J, et al. MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology*. 2014;82(17):1491-8. Epub 2014/03/28.

- Frohman EM, Monaco MC, Remington G, et al. JC virus in CD34+ and CD19+ cells in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab. *JAMA Neurol.* 2014;71(5):596–602.
- Ho PR, Koendgen H, Campbell N, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol.* 2017 Epub 2017/09/29.
- Kappos L, Bates D, Edan G, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol.* 2011;10(8):745-58.
- Kappos L, McGuigan C, Derguss T, et al. Determinants of Clinical Outcomes for Patients with Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Presented at theECTRIMS 2019; Stockholm, Sweden.
- Lee P, Plavina T, Castro A, et al. A second-generation ELISA (STRATIFY JCV™ DxSelect™) for detection of JC virus antibodies in human serum and plasma to support progressive multifocal leukoencephalopathy risk stratification. *J Clin Virol.* 2013;57(2):141-6.
- Monaco MC, Atwood WJ, Gravel M, et al. JC virus infection of hematopoietic progenitor cells, primary B lymphocytes, and tonsillar stromal cells: Implications for viral latency. *J Virol.* 1996;70(10):7004–12.
- Muralidharan KK, Steiner D, Amarante D, et al. Exposure-disease response analysis of natalizumab in subjects with multiple sclerosis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2017;44(3):263-275. Epub 2017/03/01.
- Prosperini L, de Rossi N, Scarpazza C, et al. Natalizumab-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: Findings from an Italian Independent Registry. *PLoS One.* 2016;11(12):e0168376. Epub 2016/12/20.
- Ryerson LZ, Foley J, Chang I, et al. Reduced Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) Associated with Natalizumab Extended Interval Dosing (EID): Updated Analysis of the TOUCH® Prescribing Program Database. Presented at the American Academy of Neurology 71st Annual Meeting; 4-10 May 2019; Philadelphia, PA.
- Scarpazza C, Prosperini L, De Rossi N, et al. To do or not to do? plasma exchange and timing of steroid administration in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2017;82(5):697-705. Epub 2017/10/31.
- Scarpazza C, Signori A, Cosottini M, et al. Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate. *Mult Scler.* 2019:1352458519854162. Epub 2019/05/30.
- Schippling S, Kempf C, Büchele F, et al. JC virus granule cell neuronopathy and GCN-IRIS under natalizumab treatment. *Ann Neurol.* 2013;74(4):622-6. Epub 2013/09/16.
- Warnke C, Smolianov V, Dehmel T, et al. CD34+ progenitor cells mobilized by natalizumab are not a relevant reservoir for JC virus. *Mult Scler.* 2011;17(2):151–6.
- Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Curr Opin Neurol.* 2014;27(3):260-70.

- Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol.* 2021;20(8):653-670.
- Wattjes MP, Rovira À, Miller D, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol.* 2015;11(10):597-606. Epub 2015/09/15.
- Wijburg MT, Kleerekoper I, Lissenberg-Witte BI, et al. Association of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Lesion Volume With JC Virus Polymerase Chain Reaction Results in Cerebrospinal Fluid of Natalizumab-Treated Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2018;75(7):827-833.
- Williamson EML, Berger JR. Diagnosis and Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Multiple Sclerosis Therapies. *Neurotherapeutics.* 2017;14(4):961-973.
- Wollebo HS, White MK, Gordon J, et al. Persistence and pathogenesis of the neurotropic polyomavirus JC. *Ann Neurol.* 2015;77(4):560-70. Epub 2015/03/06.
- Yamout BI, Sahraian MA, Ayoubi NE, et al. Efficacy and safety of natalizumab extended interval dosing. *Mult Scler Relat Disord.* 2018;24:113-116. Epub 2018/07/05.
- Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med.* 2006;354(9):924-33.
- Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2012;72(5):779-87.
- Zhovtis Ryerson L, Hoyt T, Metzger R, et al. Radiographic disease activity in patients on natalizumab extended interval dosing. Presented at theECTRIMS 2019; Stockholm, Sweden.

5. VEDLEGG

VEDLEGG 1. PREPARATOMTALE (SPC)

Tysabri 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Tysabri 150 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

VEDLEGG 2. PAKNINGSVEDLEGG

Tysabri 300 mg konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

Tysabri 150 mg injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt sprøyte

VEDLEGG 3. PASIENTKORT

VEDLEGG 4. SKJEMA FOR OPPSTART AV BEHANDLING, SKJEMA FOR FORTSETTELSE AV BEHANDLING OG SKJEMA FOR AVSLUTNING AV BEHANDLING

**VEDLEGG 5. SJEKKLISTE FOR ADMINISTRERING UTENFOR
SPESIALISTHELSETJENESTEN OG
TILLEGGSSINFORMASJON FOR HELSEPERSONELL**

