

## Yderligere oplysninger til sundhedspersoner

Dette tillæg er beregnet til brug af sundhedspersoner, der administrerer TYSABRI s.c. uden for et specialiseret hospitalsmiljø.

Det indeholder relevante baggrundsoplysninger om progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), som skal gøre det nemmere at forstå og anvende præ-administrationstjeklisten, der skal gennemgås for hver patient før hver administration af TYSABRI s.c. uden for et specialiseret hospitalsmiljø. Det findes sammen med præ-administrationstjeklisten som Bilag 5 til "Information til lægen samt retningslinjer for behandling og overvågning af patienter med multipel sklerose, som modtager TYSABRI™ (i.v. & s.c.)-behandling".

### PML-risikofaktorer

Alle data, som er tilgængelige til karakterisering af PML-risikoen, stammer fra den intravenøse administrationsvej. I betragtning af de tilsvarende farmakodynamiske (PD) profiler antages det, at der er samme PML-risiko og relevante risikofaktorer for de forskellige administrationsveje. Der er set en sammenhæng mellem følgende risikofaktorer og udviklingen af PML under behandling med TYSABRI:

- **Tilstedeværelse af anti-JCV-antistoffer i blod eller serum.** Infektion med John Cunningham Virus (JCV) medfører produktion af JCV-antistoffer, som kan påvises i blod eller serum. Patienter, som er anti-JCV-antistof-positive, har en øget risiko for at udvikle PML sammenlignet med patienter, som er anti-JCV-antistof-negative. PML forekommer dog kun hos et mindre antal patienter, som er anti-JCV-antistof-positive, da JCV-infektion kun er en af flere forudsætninger for udvikling af PML. Anti-JCV-antistof-assayet (STRATIFY JCV™ DXSELECT™) er af største værdi for at stratificere risikoen for PML, når man sammenholder et positivt resultat med de andre nedenstående, identificerede risikofaktorer.
- **Varighed af behandling.** Risikoen for udvikling af PML stiger med varigheden af behandlingen med TYSABRI, især udover 2 år.
- **Tidligere immunsuppressiv behandling.** Patienter, som er behandlet med immunsuppressiva inden påbegyndelse af behandlingen med TYSABRI, har også øget risiko for at udvikle PML.

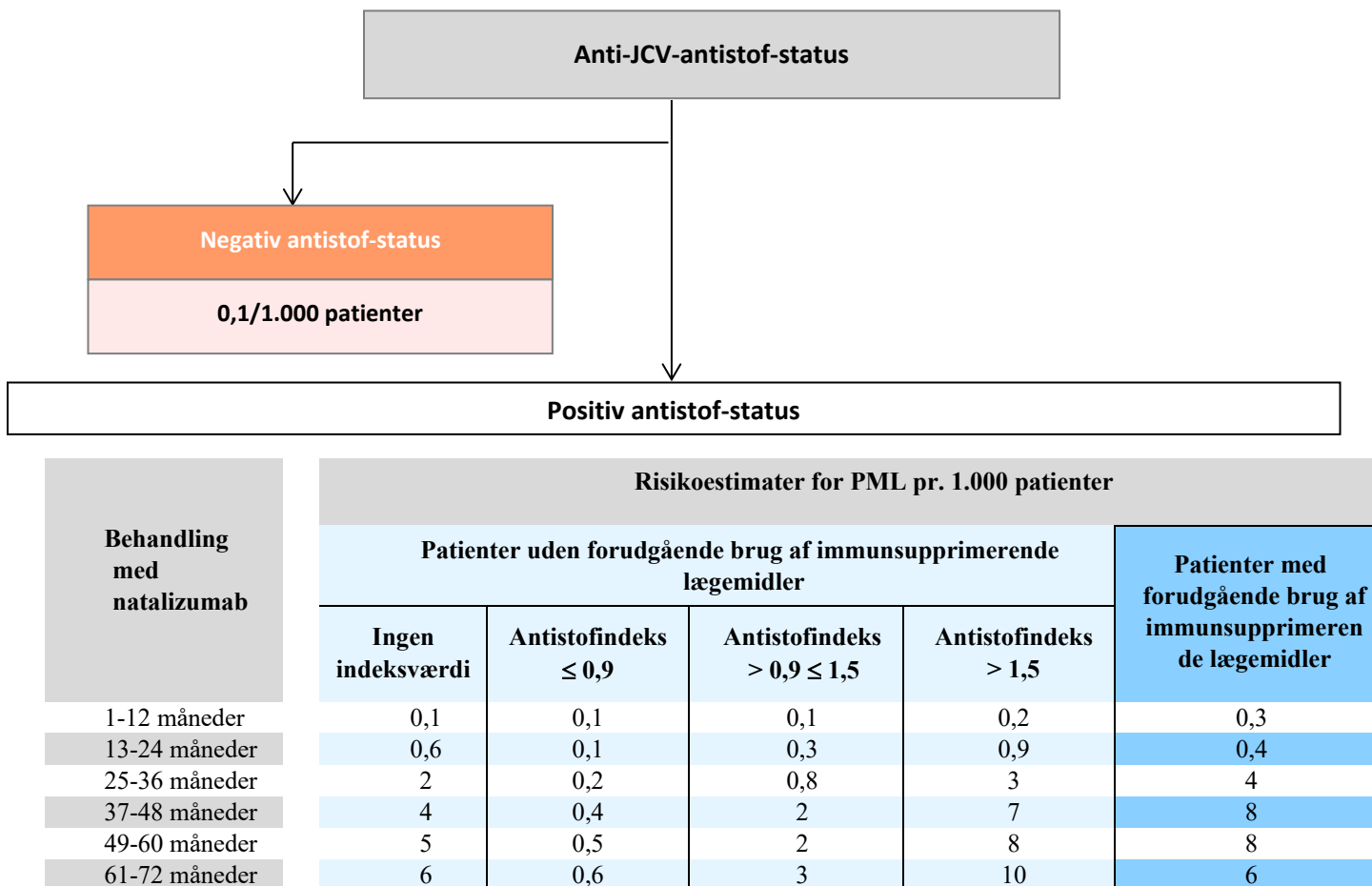
Patienter, som har alle disse tre risikofaktorer (dvs. er anti-JCV-antistof-positive, er blevet behandlet med TYSABRI i mere end 2 år og tidligere har været i immunsuppressiv behandling) har en højere risiko for at udvikle PML. Hos anti-JCV-antistof-positive patienter i behandling med TYSABRI, som ikke tidligere har været i immunsuppressiv behandling, er niveauet af anti-JCV-antistof-respons (indeks) forbundet med risikoniveauet for udvikling af PML (dvs. risikoen er højere hos patienter, der har et højt antistofindeks sammenlignet med patienter, der har et lavt antistofindeks). Aktuelt tilgængelig evidens tyder på, at risikoen for udvikling af PML er lav ved et indeks  $\leq 0,9$  og stiger betragteligt over 1,5 for patienter, som har været i behandling med TYSABRI i mere end 2 år [[Ho 2017](#)].

Forhøjet klinisk årvågenhed skal bibeholdes for alle patienter i behandling med TYSABRI og indtil 6 måneder efter behandlingsseponering, uanset tilstedeværelse eller fravær af PML-risikofaktorer.

PML-risikoestimat algoritmen (Figur 1) opsummerer PML-risikoen ift. anti-JCV-antistof-status inden brug af immunsuppressiva og varigheden af behandlingen med TYSABRI (efter behandlingsår) og stratificerer denne risiko ift. indekssværdien, når den kan anvendes.

- *For anti-JCV-antistof-negative patienter:* PML-risikoestimerne er baseret på data fra cirka 125.000 patienter eksponeret for TYSABRI, hvor den estimerede incidens af PML for anti-JCV-antistof-negative patienter er 0,1/1.000. Anti-JCV-antistof-negative patienter kan stadig have risiko for at udvikle PML på grund af f.eks. en ny JCV-infektion, svingende antistofstatus eller et falsk negativt testresultat.
- *For anti-JCV-antistof-positive patienter:* Risikoestimerne blev opnået vha. *Life Table*-metoden baseret på den samlede kohorte af 21.696 patienter, som deltog i de kliniske studier STRATIFY-2, TOP, TYGRIS og STRATA. Risikoestimerne fra *Life Table*-metoden ser fremad i årsintervaller: f.eks. er risikoestimatet for PML, der svarer til den 25-36 måneder lange behandlingsperiode med TYSABRI, den estimerede risiko for det følgende års behandling med TYSABRI hos patienter der allerede har været behandlet med TYSABRI igennem 24 måneder. Den enkelte patients individuelle behandlingsvarighed tager frafald i betragtning (f.eks. behandlingsseponering). Et højere anti-JCV-antistof-indeks er forbundet med en øget risiko for udvikling af PML.
- *For anti-JCV-antistof-positive patienter, som tidligere er blevet behandlet med immunsuppressiva:* Disse patienter har en øget risiko for at udvikle PML, idet tidligere brug af immunsuppressiva er en uafhængig risikofaktor for udvikling af PML. PML-risikoestimerne for denne patientpopulation er baseret på kliniske studiedata med TYSABRI, hvor tidligere brug af immunsuppressiva omfattede behandling med de følgende 5 immunsuppressiva: mitoxantron, metotrexat, azatioprin, cyklofosfamid og mykofenolatmofetil. Den nøjagtige mekanisme, hvorved forudgående behandling med disse 5 immunsuppressiva førte til en stigning i PML-risikoen under behandling med TYSABRI, er ukendt. Hos patienter, som tidligere er blevet behandlet med immunsuppressiva, viser de aktuelle data ikke en forbindelse mellem en højere indekssværdi og PML-risikoen. Den underliggende, biologiske forklaring på denne effekt er ukendt. Yderligere stratificering af PML-risikoen ift. anti-JCV-antistof-indeksintervallet for patienter, som ikke tidligere har været i immunsuppressiv behandling, blev opnået ved at kombinere den samlede, årlige risiko med antistof-indeksfordelingen.

**Figur 1: PML-risikoestimat algoritme**



JCV = John Cunningham-virus; PML = progressiv multifokal leukoencefalopati.  
 Eksponering er kun vist i op til 72 måneder, da data ud over 6 års behandling er sjældne.

## Anbefalet patientovervågning

Det er speciallægens ansvar at sikre passende overvågning for PML (herunder risikofaktorer og MR-screening) uden for et specialiseret hospitalsmiljø ligesom inden for et specialiseret behandlingsmiljø.

## Diagnosticering af PML

Konsensuserklæringen om diagnostiske kriterier for PML, der er publiceret af American Academy of Neurology, kræver kliniske, radiografiske og virologiske fund eller typiske histopatologiske fund og tilstedeværelse af JCV [Berger 2013]. Disse kriterier overflødigger behovet for en hjernebiopsi, men kræver kompatible kliniske fund og MR-scanningsfund plus påvisning af JCV-DNA i cerebrospinalvæsken (CSF) ved polymerasekædereaktion (PCR) for en definitiv PML-diagnose. På baggrund af et alternativt klassificeringssystem adviseres læger dog om, at diagnosen PML kan anses for at være bekræftet hos MS-patienter, der behandles med TYSABRI, i fravær af kliniske symptomer [Dong-Si 2014].

## Vigtige overvejelser

Alle TYSABRI-behandlede patienter bør gennemgå regelmæssig klinisk opfølgning med henblik på tidlig påvisning af ændringer i den neurologiske status. **Hvis der opstår nye neurologiske symptomer hos patienter i TYSABRI-behandling, bør diagnosen PML altid tages i betragtning.**

Patienterne og deres partnere og omsorgspersoner skal rådgives om tidlige symptomer, der kan tyde på PML, og skal modtage vejledning om nødvendigheden af at være opmærksom på disse symptomer, mens patienten er i TYSABRI-behandling, og i ca. 6 måneder efter den sidste dosis TYSABRI (der er rapporteret om PML-tilfælde op til 6 måneder efter den sidste dosis TYSABRI hos patienter, som ikke havde tegn på PML ved behandlingens ophør).

Som nævnt i præ-administrationstjeklisten skal sundhedspersoner, som administrerer TYSABRI s.c. uden for et specialiseret hospitalsmiljø (f.eks. i hjemmet), underrette speciallægen ved mistanke om PML, mens det er speciallægens ansvar at bestemme de næste trin i forhold til, om administration af TYSABRI er hensigtsmæssigt, og timingen af den.

**I alle tilfælde hvor yderligere undersøgelse af ændring i neurologisk status eller forandringer i hjernen set ved MR-scanning er indikeret, skal TYSABRI afbrydes og ikke genoptages, før det med sikkerhed er blevet udelukket, at der er tale om ikke-MS-sygdomsaktivitet. Baseret på lægemidlets PD forventes suspension af TYSABRI-behandlingen i en kortere periode (dage eller uger) ikke at kompromittere dets effekt. Behandlingen med TYSABRI bør kun genoptages, hvis PML med sikkerhed udelukkes (om nødvendigt ved gentagelse af kliniske undersøgelser, MR-scanning og/eller laboratorieundersøgelser, så længe der er mistanke om PML).**

Beslutningen om at afbryde TYSABRI kan baseres på den indledende kliniske præsentation, MR-scanningsfund, udviklingen af symptomer eller tegn og/eller responset på kortikosteroidbehandling.

**Hvis PML bekræftes, skal behandling med TYSABRI seponeres permanent.**

### **Klinisk vurdering**

Alle nye eller tilbagevendende neurologiske symptomer bør omgående foranledige omhyggelig evaluering med henblik på at konstatere den underliggende patologi. Hos en patient, hvis MS sygdomsaktivitet har været stabil ved behandling med TYSABRI, skal ny sygdomsaktivitet foranlede en klinisk mistanke om PML (eller anden opportunistisk infektion). Det er vigtigt at bemærke, at tilstedeværelsen af nye, neurologiske symptomer ikke er nødvendig for at diagnosticere PML (i forbindelse med anden bekræftende evidens), og tilfælde af asymptomatisk PML er blevet rapporteret. Hos både høj- og lavrisiko asymptomatiske patienter skal enhver ny mistænkelig læsion på MR-scanningen taget ifm. overvågning af PML evalueres, især når en forkortet MR-protokol er blevet brugt. **Tabel 1** fremhæver de kliniske symptomer, der kan hjælpe med til at skelne MS-læsioner fra PML. Det skal bemærkes, at tabellen ikke er altomfattende, og at der kan være symptomatisk sammenfald mellem disse tilstande. **Læger og andre sundhedspersoner bør være opmærksomme på, at det kliniske billede af PML eller andre opportunistiske infektioner kan være vanskeligt at skelne fra MS. Dette gælder især tidligt i PML-udviklingen.** Det er vigtigt at være opmærksom på forløbet og mønstret af tidligere og aktuelle symptomer og tegn, da dette vil lette behandling og overvågningen af patienter.

**Tabel 1: Kliniske træk ved MS og PML**

Træk peger på:		
	MS	PML
Debut	Akut	Subakut
Udvikling	<ul style="list-style-type: none"><li>• I løbet af timer til dage</li><li>• Stabiliseres sædvanligvis</li><li>• Aftager spontant selv uden behandling</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• I løbet af uger</li><li>• Progressiv</li></ul>
Klinisk præsentation	<ul style="list-style-type: none"><li>• Diplopi</li><li>• Paræstesi</li><li>• Paraparese</li><li>• Optisk neuritis</li><li>• Myelopati</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Afasi</li><li>• Adfærdsændring eller kognitiv ændring og neuropsykologisk ændring</li><li>• Synsfeltdefekt bag ved chiasma opticum</li><li>• Markante svækkelser</li><li>• Hemiparese</li><li>• Sensoriske svækkelser</li><li>• Vertigo</li><li>• Krampeanfald</li><li>• Ataksi (for GCN)</li></ul>

GCN = granularcelle-neuronopati; MR = magnetisk resonans; MS = multipel sklerose; PML = progressiv multifokal leukoencefalopati.

**Bemærk: PML kan vise sig ved andre kliniske træk/symptomer, der ikke er angivet i denne tabel. PML kan påvises ved MR-scanning forud for debut af kliniske træk/symptomer. Overlaping af visse kliniske træk/symptomer ved MS og PML kan forekomme.**

Reference: [Kappos 2011]

Hvis PML tages i betragtning som en differentialdiagnose, bør yderligere undersøgelser, herunder evaluering af MR-scanning og lumbalpunktur samt CSF-evaluering foretages så hurtigt som muligt. TYSABRI-dosering skal afbrydes, indtil PML (eller en anden opportunistisk infektion) kan udelukkes.

Symptomerne på JCV GCN ligner symptomerne på PML (dvs. cerebellart syndrom). Ved JCV GCN viser gentagne MR-scanninger af hjernen svær progressiv cerebellar atrofi over flere måneder, og JCV-DNA kan påvises i cerebrospinalvæsken. TYSABRI-behandlingen skal afbrydes, hvis der er mistanke om JCV GCN og/eller PML og seponeres permanent, hvis diagnosen JCV GCN og/eller PML bekræftes.

Der findes yderlige oplysninger om PML i Information til lægen samt retningslinjer for behandling og overvågning af patienter med multipel sklerose, som modtager TYSABRI™ (i.v. & s.c.)-behandling, som sundhedspersoner efter eget valg kan konsultere.

## Rådgivende vejledning

### Patientinformationskort

Der skal udstedes et patientinformationskort til patienterne, som skal udfyldes, og som patienten altid skal bære på sig.

Partnere eller omsorgspersoner bør også informeres om indholdet i patientinformationskortet. Det anbefales på patientinformationskortet at beholde kortet i 6 måneder efter den sidste dosis TYSABRI, fordi tegn og symptomer på opportunistiske infektioner, herunder PML (f.eks. ændringer i humør eller adfærd, hukommelsessvigt, besvær med at tale eller kommunikere) kan opstå op til 6 måneder efter seponering, og patienterne og deres partner og omsorgspersoner skal indberette mistanke om neurologiske forandringer i den periode.

Der er et felt på kortet til kontaktinformation, som lægen skal udfylde ved udstedelsen af kortet, så patienten ved hvor han/hun skal indberette sine observationer.

Patientinformationskortene (se [Bilag 3](#) til Information til lægen samt retningslinjer for behandling og overvågning af patienter med multipel sklerose, som modtager TYSABRI™ (i.v. & s.c.)-behandling) medfølger som del af denne Lægepakke. Ekstra kort kan bestilles pr. telefon eller e-mail, se kontaktoplysninger på [www.biogen.dk](http://www.biogen.dk). Den administrerende sundhedsperson skal sikre, at patienten har sit patientinformationskort.

### Præ-administrationstjekliste

Der medfølger en præ-administrationstjekliste (se [Bilag 5](#) til Information til lægen samt retningslinjer for behandling og overvågning af patienter med multipel sklerose, som modtager TYSABRI™ (i.v. & s.c.)-behandling), som skal anvendes af sundhedspersoner, der administrerer TYSABRI s.c. uden for et specialiseret hospitalsmiljø (f.eks. i hjemmet), og af patienter der selv administrerer, og af omsorgspersoner der administrerer. Dette undervisningsværktøj er beregnet som en hjælp til sundhedspersoner, patienter og omsorgspersoner til at identificere symptomer på

PML før hver administration og til at vejlede i forhold til henvisning til og kontakt med speciallægen ved mistanke om PML.

Administration af TYSABRI s.c. uden for et specialiseret hospitalsmiljø erstatter *ikke* behovet for regelmæssig kontakt med og klinisk overvågning fra patientens speciallæge. Det er speciallægens ansvar at afgøre patientens egnethed til administration af TYSABRI s.c. uden for et specialiseret hospitalsmiljø med jævne mellemrum og at sikre, at der opretholdes passende overvågning for PML (herunder screening for risikofaktorer og magnetisk resonans-scanning [MR-scanning]) uden for et specialiseret hospitalsmiljø, ligesom inden for et specialiseret hospitalsmiljø, i overensstemmelse med anbefalingerne i produktresumeeet for TYSABRI s.c.

Der kan bestilles flere eksemplarer af præ-administrationstjeklisten fra det lokale virksomhedskontor. Se kontaktoplysninger på [www.biogen.dk](http://www.biogen.dk).

## REFERENCER:

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

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

Ho PR, Koendgen H, Campbell N, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol*. 2017 Epub 2017/09/29.

Kappos L, Bates D, Edan G, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol*. 2011;10(8):745-58.

Lee P, Plavina T, Castro A, et al. A second-generation ELISA (STRATIFY JCV™ DxSelect™) for detection of JC virus antibodies in human serum and plasma to support progressive multifocal leukoencephalopathy risk stratification. *J Clin Virol*. 2013;57(2):141-6.

Prosperini L, de Rossi N, Scarpazza C, et al. Natalizumab-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: Findings from an Italian Independent Registry. *PLoS One*. 2016;11(12): e0168376. Epub 2016/12/20.

Scarpazza C, Signori A, Cosottini M, et al. Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate. *Mult Scler*. 2019:1352458519854162. Epub 2019/05/30.

Wattjes MP, Rovira À, Miller D, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(10):597-606. Epub 2015/09/15.