

Formodede bivirkninger skal indberettes til Lægemiddelstyrelsen, Axel Heides Gade 1, 2300 København S, Websted: www.meldenbivirkning.dk. Da TYSABRI er et biologisk lægemiddel, skal sundhedspersoner anmodes om at indberette bivirkninger med produktnavn og batchnummer.

Information til lægen*
samt
retningslinjer for behandling og
overvågning
af
patienter med multipel sklerose,
som modtager
TYSABRI[™] (i.v. & s.c.)-behandling

Version 22: November 2023

***TYSABRI-behandling skal initieres og overvåges af speciallæger med erfaring i diagnosticering og behandling af neurologiske tilstande**

Indholdsfortegnelse

1.	INTRODUKTION	3
2.	PROGRESSIV MULTIFOKAL LEUKOENCEFALOPATI.....	3
2.1	Ætiologi og epidemiologi.....	4
2.2	Patologi	4
2.3	PML hos patienter i behandling med TYSABRI.....	4
2.4	PML-risikofaktorer.....	5
2.5	Forlængelse af doseringsintervallet med henblik på risikoreduktion i forhold til PML	8
2.6	Anbefalet patientovervågning.....	10
2.7	Diagnosticering af PML.....	13
2.8	Behandling af PML	18
2.9	Prognose ved PML.....	19
2.10	PML diagnosticeret efter seponering af TYSABRI.....	20
3.	RÅDGIVENDE VEJLEDNING.....	20
3.1	INFORMATION TIL PATIENTERNE OM FORDELE OG RISICI.....	21
3.2	PATIENTINFORMATIONSKORT	21
3.3	BEHANDLINGSFORMULARER	21
3.4	TJEKLISTE FOR ADMINISTRATION UDEN FOR ET SPECIALISERET HOSPITALSMILJØ	22
4.	REFERENCER.....	23
5.	BILAG	26
	BILAG 1. PRODUKTRESUMÉ	27
	BILAG 2. INDLÆGSSEDDEL	28
	BILAG 3. PATIENTINFORMATIONSKORT	29
	BILAG 4. FORMULAR TIL BEHANDLINGSSTART, FORMULAR TIL FORTSAT BEHANDLING OG FORMULAR TIL AFBRYDELSE AF BEHANDLINGEN	30
	BILAG 5. TJEKLISTE FOR ADMINISTRATION UDEN FOR ET SPECIALISERET HOSPITALSMILJØ OG YDERLIGERE OPLYSNINGER TIL SUNDHEDSPERSONER	31

Liste over tabeller

Tabel 1: MR-scanningsprotokoller	13
Tabel 2: Kliniske træk ved MS og PML	15
Tabel 3: Træk visualiseret på MR-scanning	16

Liste over figurer

Figur 1: PML-risikoestimalgoritme.....	7
Figur 2: Kumulativ PML-risiko over tid for anti-JCV-antistof-positive patienter stratificeret efter forudgående behandling med immunsupprimerende lægemidler	8
Figur 3: Kaplan-Meier-estimer for den kumulative risiko for PML for primære (A) og sekundære (B) EID-analyser.....	10
Figur 4: Anbefalet patientovervågning.....	12

1. INTRODUKTION

Dette vejledende dokument er udarbejdet til de læger, der initierer og overvåger patienter, der får behandling med TYSABRI™ (natalizumab) i overensstemmelse med betingelserne for markedsføringstilladelserne for lægemidlet. Dette med henblik på at sørge for en sikker og virkningsfuld anvendelse af lægemidlet. Dokumentet indeholder information, der skal anvendes sammen med TYSABRI produktresuméet ([Bilag 1](#)) og understøttes af Formular til behandlingsstart, Formular til fortsat behandling og Formular til afbrydelse af behandlingen ([Bilag 4](#)). Denne vejledning giver yderligere risikominimeringsforanstaltninger; for primær vejledning henvises til produktresuméet.

Lægepakken indeholder også en kopi af indlægssedlen og patientinformationskortet ([Bilag 2](#) og [Bilag 3](#)).

Det anbefales, at læger, der påbegynder og overvåger behandling med TYSABRI, skal dele oplysninger fra relevante afsnit af dette dokument med radiologer, der er involveret i differentialdiagnosticering af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

Det anbefales, at læger, der påbegynder og overvåger behandling med TYSABRI, skal dele oplysninger fra Bilag 5 af dette dokument med sundhedspersoner, der er involveret i subkutan administrationen af TYSABRI uden for et specialiseret hospitalsmiljø. Bilag 5 omfatter en tjekliste for administration uden for et specialiseret hospitalsmiljø, der skal udfyldes af sundhedspersonen, der administrerer lægemidlet, for hver patient før hver administration. Der medfølger også et tillæg med yderligere oplysninger om risikofaktorer, overvågning og diagnosticering af PML, som skal gøre det nemmere for sundhedspersoner at forstå og anvende tjeklisten for administration uden for et specialiseret hospitalsmiljø. Da behovet for undervisning kan variere hos forskellige sundhedspersoner, kan lokale sundhedspersoner læse de yderligere afsnit af dokumentet, som de skønner nødvendigt.

Det vejledende dokument fokuserer primært på PML, som fortsat er den mest betydelige bivirkning hos patienter i behandling med TYSABRI.

2. PROGRESSIV MULTIFOKAL LEUKOENCEFALOPATI

Læger, der påbegynder og overvåger behandling med TYSABRI, radiologer, der er involveret i differentialdiagnosticering af PML, og sundhedspersoner, der er involveret i administrationen af TYSABRI, bør være opmærksomme på, at der kan optræde opportunistiske infektioner, herunder PML, under behandlingen med TYSABRI. En opportunistisk infektion er en infektion forårsaget af en organisme, der generelt ikke medfører sygdom, eller som kun fører til mild eller selvbegrænsende sygdom, f.eks. øsfagal candidiasis, mykobakterielle infektioner og disseminerede virale infektioner. Opportunistiske infektioner forekommer hos personer med et svækket immunsystem. Der er rapporter om tilfælde af PML hos patienter under behandling med TYSABRI og op til 6 måneder efter, at patienten har modtaget den sidste dosis TYSABRI. Patienterne og deres omsorgsgivere skal rådgives om symptomer, der kan tyde på tidlig PML, og skal være opmærksomme på risikoen under hele behandlingsperioden og indtil 6 måneder efter, at behandlingen er ophørt (se afsnit [3.2](#), [Bilag 3](#) og [Bilag 4](#)).

Hvis der er mistanke om en opportunistisk infektion, skal dosering med TYSABRI seponeres, indtil mistanken er afkræftet ved yderligere evalueringer.

2.1 Ætiologi og epidemiologi

PML er en infektion i CNS med et subakut forløb forårsaget af John Cunningham-virus (JCV). Der er endvidere indberettet tilfælde som konsekvens af immunsuppressiv behandling af patienter med autoimmune lidelser samt patienter, der har gennemgået organtransplantation.

PML påvirker den subkortikale hvide substans og forårsages af reaktivering af JCV, et humant polyomavirus [\[Wollebo 2015\]](#). Initial infektion med JCV menes at finde sted i barndommen, hvorefter viruset primært persisterer i nyrerne. Infektion med det arketypiske virus forårsager ikke sygdom. Mutationer i den ikke-kodende region og derefter den kapsidproteinkodende region af den virale deoxyribonukleinsyre (DNA) menes at føre til en patogen form, der kan trænge ind i hjernen og inficere CNS. Når det kombineres med et kompromitteret immunsystem, kan der opstå reaktivering af det neurotrope virus, hvilket resulterer i PML.

Et seroprævalensstudie, der benyttede serum-anti-JCV-antistof-assay (STRATIFY JCV™) hos mere end 6.000 MS-patienter, har vist, at prævalensen af anti-JCV-antistoffer er ca. 55 %. Det rapporteredes, at anti-JCV-antistofprævalensen i EU lå på mellem 48,8 % og 69,5 % i et tværsnitsstudie af patienter med MS, uanset behandlingen [\[Bozic 2014\]](#). I MS-populationen steg prævalensen af anti-JCV-antistof med alderen og den var lavere hos kvinder end hos mænd i alle undersøgte kohorter. Disse fund stemmer overens med det, der er rapporteret i litteraturen hos raske voksne, der benyttede lignende metoder [\[Bozic 2014\]](#). Generelt er der ikke noget, der tyder på, at prævalensen af anti-JCV-antistof er påvirket af kendte risikofaktorer såsom forudgående behandling med immunsuppressiva, tidligere eksponering for TYSABRI eller varigheden af TYSABRI-eksponering.

2.2 Patologi

Replikation af JCV i hjernen forårsager en lytisk infektion af oligodendrocytter, som medfører en omfattende nedbrydning af myelin. Der udvikles mikroskopiske læsioner i den subkortikale hvide substans, som forstørres og kan flyde sammen i et karakteristisk mønster, som kan ses på MR-scanninger.

Foruden oligodendrocytter kan JCV også inficere cerebrale granulære celleneuroner og føre til JCV-granulær-celle-neuropati (GCN). JCV GCN er associeret til mutationer i C-terminalen af JCV VP1-genet, som koder for det store kapsidprotein. JCV GCN kan forekomme isoleret eller sammen med PML. JCV GCN er rapporteret i meget få tilfælde hos patienter i behandling med TYSABRI [\[Agnihotri 2014; Schippling 2013\]](#).

2.3 PML hos patienter i behandling med TYSABRI

PML er en ikke almindelig, men alvorlig infektion, der er blevet sat i forbindelse med anvendelse af TYSABRI. Der er rapporteret om 2 tilfælde af PML hos patienter med MS i langtidsstudier før udstedelse af markedsføringstilladelsen og en fuld

sikkerhedsundersøgelse viste yderligere 1 tilfælde i et klinisk studie hos en patient med Crohns sygdom [Yousry 2006]. Opfølgning på patienter med bekræftet PML efter markedsføring finder sted i op til 24 måneder efter diagnosen. Hos de 873 TYSABRI-behandlede patienter med bekræftet PML var overlevelseshraten frem til den 7. august 2021 76 % (662 patienter var i live), og dødelighedsraten var 24 % (211 patienter var døde).

Der er blevet foreslået to generelle mekanismer som forklaring på sammenhængen mellem natalizumab-behandling og PML. Den første er, at blokering af α 4-integrin nedsætter lymfocyttransporten, og at det deraf følgende fald i immunovervågning muliggør aktivering af en latent infektion i nervesystemet. Den anden foreslåede mekanisme er forbundet med opdagelsen af, at blokering af α 4-integrin hænger sammen med frigivelse af en øget mængde B-celler og umodne progenitor-celler fra knoglemarven. Begge disse cellepopulationer kan være reservoirer for latent JCV [Chalkias 2014; Frohman 2014; Monaco 1996; Warnke 2011].

2.4 PML-risikofaktorer

Alle data, som er tilgængelige til karakterisering af PML-risikoen, stammer fra den intravenøse administrationsvej. I betragtning af de tilsvarende PD-profiler antages det, at der er samme PML-risiko og relevante risikofaktorer for de forskellige administrationsveje. Følgende risikofaktorer er blevet forbundet med udviklingen af PML under behandling med TYSABRI:

- **Tilstedeværelse af anti-JCV-antistoffer i blod eller serum.** Infektion med JCV medfører produktion af anti-JCV-antistoffer, som kan påvises i blod eller serum. Patienter, som er anti-JCV-antistof-positive, har en øget risiko for at udvikle PML i forhold til patienter, som er anti-JCV-antistof-negative. PML forekommer dog kun blandt 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™¹) 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.

¹ DXSELECT er et varemærke tilhørende DiaSorin S.p.A.

Patienter, som har alle disse 3 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

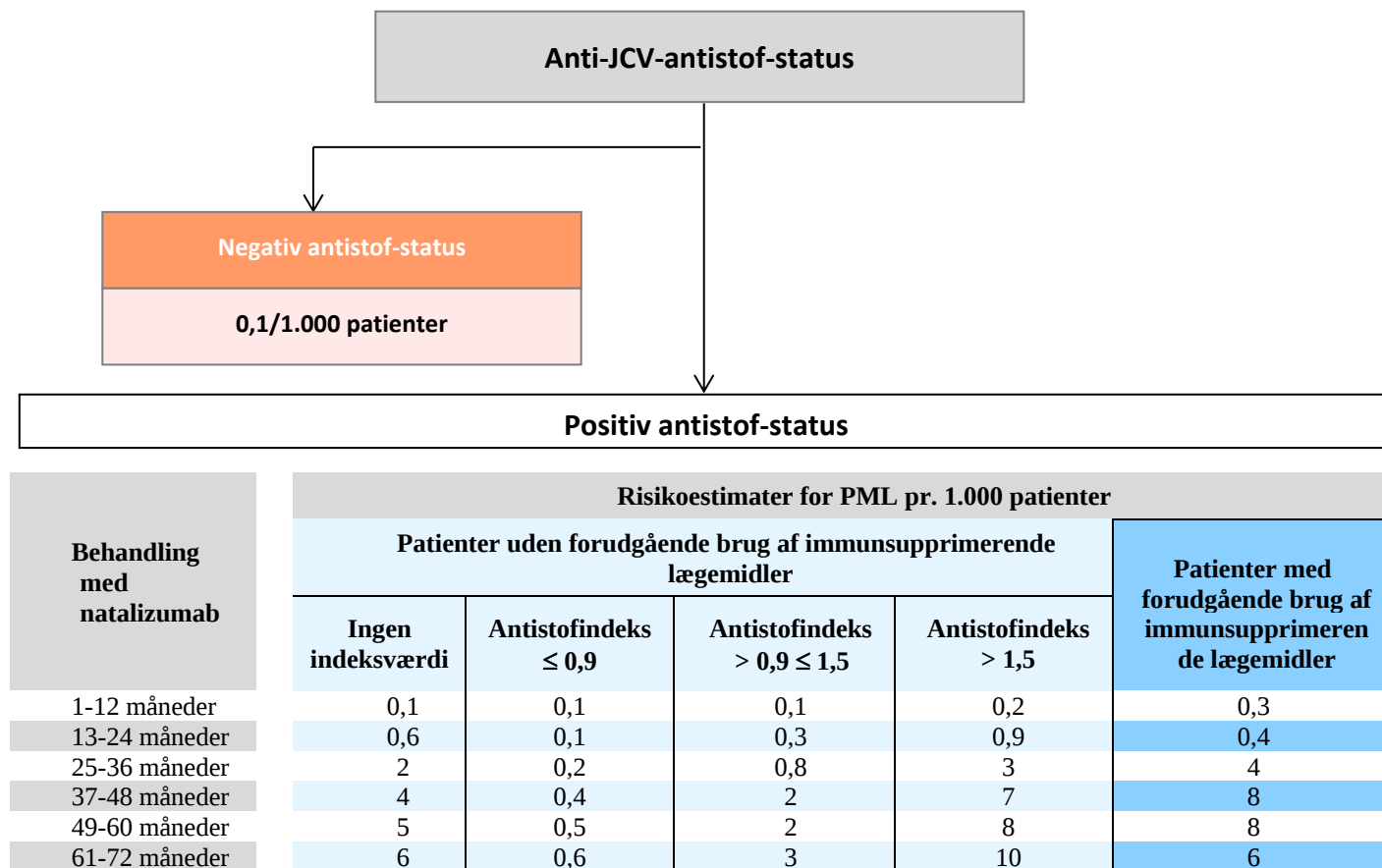
tilgængelig evidens tyder på, at risikoen for udvikling af PML er lavere end eller lig med et indeks på 0,9, og stiger betydeligt for patienter med indeks over 1,5, som har været i behandling med TYSABRI i mere end 2 år [\[Ho 2017\]](#).

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 natalizumab 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, cyklofosamid 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.

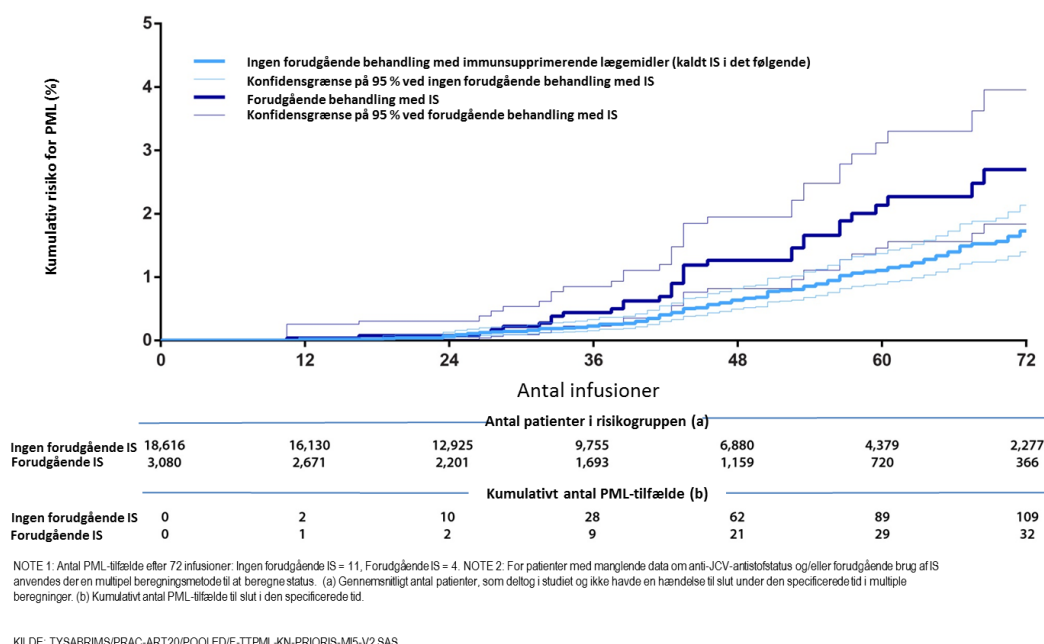
Figur 1: PML-risikoestimatalgoritme



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

Endvidere kan en Kaplan-Meier (KM)-kurve anvendes til en visuel repræsentation af den kumulative PML-risiko over tid ved brug af en *time-to-event*-analyse (Figur 2). I KM-kurven repræsenterer PML-risikoestimerne for et bestemt tidspunkt den totale, kumulative risiko indtil det pågældende tidspunkt (f.eks. repræsenterer risikoestimatet på KM-kurven ved 48 måneder den totale risiko op til 48 måneder og ikke risikoen mellem 24 måneder og 48 måneder). Ligesom for Figur 1 er data til disse analyser også baseret på den samlede kohorte af 21.696 patienter, som deltog i de kliniske studier STRATIFY-2, TOP, TYGRIS og STRATA, og hver enkelte patients individuelle behandlingsvarighed tages også i betragtning, samt frafald (f.eks. behandlingsseponering).

Figur 2: Kumulativ PML-risiko over tid for anti-JCV-antistof-positive patienter stratificeret efter forudgående behandling med immunsupprimerende lægemidler



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

Bemærk: Antal PML-tilfælde efter 72 infusioner: Ingen forudgående IS = 11, forudgående IS = 4. For patienter med manglende data for anti-JCV-antistof-status og/eller forudgående brug af IS anvendes metodologi med multiple beregningsmetoder til at beregne status. (a) Gennemsnitligt antal personer, der deltog i studiet, og som ikke havde haft hændelsen efter det specificerede tidsrum i multiple beregninger. (b) Kumulativt antal PML-tilfælde efter det specificerede tidsrum.

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

2.5 Forlængelse af doseringsintervallet med henblik på risikoreduktion i forhold til PML

Det skal bemærkes, at standarddoseringsintervallet (SID) for TYSABRI er 300 mg administreret én gang hver 4. uge.

Analysen af amerikanske anti-JVC-antistof-positive patienter behandlet med TYSABRI (TOUCH-ordinationsprogram) underbygger, at risikoen for associeret PML er signifikant lavere hos anti-JCV-antistof-positive patienter, der behandles med et gennemsnitligt TYSABRI-doseringsinterval på ca. 6 uger, det såkaldt forlængede doseringsinterval (EID), sammenlignet med det godkendte doseringsregime, som er hver 4. uge (se pkt. 5.1 i produktresuméet [Farmakodynamisk virkning]). I henhold til pkt. 4.4 i produktresuméet (Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen) skal der udvises forsigtighed, hvis der anvendes forlænget doseringsinterval, idet virkningen ved dosering med forlænget interval ikke er klarlagt, og det tilknyttede benefit/risk-forhold er ukendt.

Del 1 af studiet 101MS329 (NOVA, EudraCT-nummer: 2018-002145-11) viste, at sikkerhedsprofilen for gruppen, der fik TYSABRI 300 mg i.v. én gang hver 6. uge, var omtrent den samme som for gruppen, der fik TYSABRI 300 mg i.v. én gang hver 4. uge. Der blev ikke gjort nye sikkerhedsfund i dette studie, idet det dog erkendes, at dette

studie ikke var designet til at være informativt med hensyn til sjældne hændelser som PML. Det skal bemærkes, at der blev indberettet én hændelse med asymptomatisk PML i gruppen med dosering hver 6. uge. Dette ene tilfælde havde yderligere kendte risikofaktorer (anti-JCV-antistofindeks $> 1,5$ og > 2 års TYSABRI-behandling) [Foley 2022].

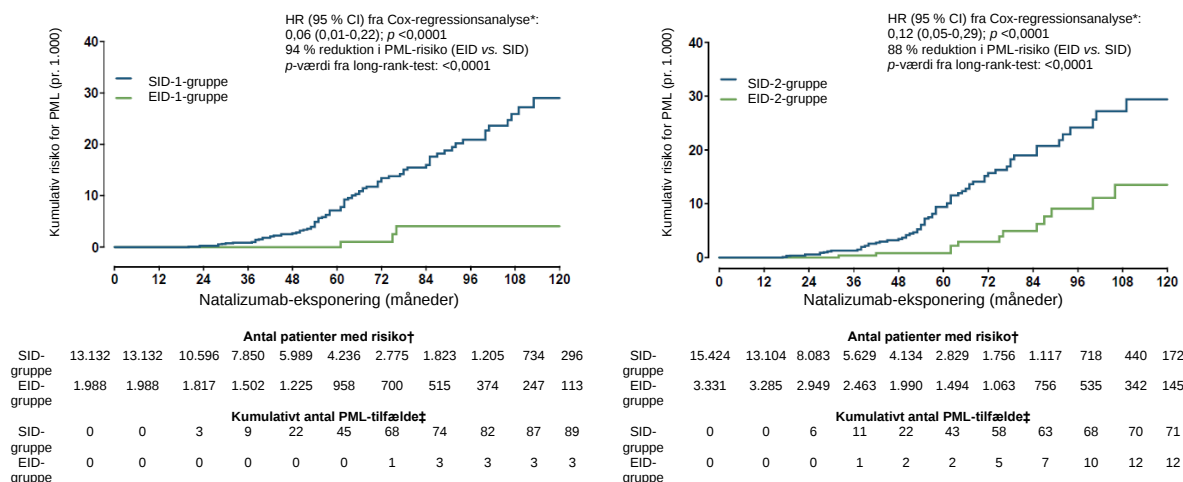
Alle tilgængelige oplysninger om virkningen og sikkerhed af EID stammer fra evaluering af den intravenøse administrationsvej. Der foreligger ingen tilgængelige data vedrørende hverken sikkerheden eller virkningen af EID ved administration med subkutan injektion. Derfor er hverken fordele eller risici med EID ved subkutan administration blevet klarlagt.

Resumé af resultaterne af data fra praktiske erfaringer (*Real World Data*) med forlænget doseringsinterval

I 2017 blev der udført en forudspecificeret, retrospektiv analyse af anti-JCV-antistof-positive patienter, der fik TYSABRI, i USA, hvor risikoen for PML blev sammenlignet mellem patienter, der fik behandling med SID, og patienter, der fik behandling med EID. Der blev udført tre forskellige analyser af EID *versus* standarddoseringsinterval. Hver analyse repræsenterede et forskelligt scenarie af praktiske erfaringer (*Real World*) med forlænget interval mellem doserne. Analyserne benyttede forskellige inklusionskriterier (definitioner) for patienter i behandling med EID på grundlag af antallet af doser administreret inden for bestemte tidsperioder til at teste forskellige hypoteser vedrørende den potentielle virkning af EID på PML-risikoen [Ryerson 2019]. Der blev kun observeret EID PML-tilfælde for den primære og sekundære definition.

Den primære definition identificerede EID på grundlag af de sidste 18 måneders eksponering for TYSABRI. Analyser viste, at størstedelen af EID-patienterne havde fået SID i de første 18 måneders eksponering for TYSABRI. I de sidste 18 måneder af behandlingen med TYSABRI, var medianen af det antal doser, som EID-patienterne havde modtaget, 13, eller ca. en dosis hver 42. dag (6 uger). Den sekundære definition identificerede EID-perioder på ≥ 6 måneder, som forekom når som helst i løbet af behandlingshistorikken, idet størstedelen af de inkluderede patienter skiftede til EID efter > 1 år med SID (median 25 infusioner). KM-estimer af tid til PML og sandsynligheden for at udvikle PML for EID *versus* SID er vist i Figur 3. Konklusionen på analyserne var, at EID-behandling efter en periode med SID-behandling er forbundet med en lavere risiko for PML end ved SID-behandling hos anti-JCV-antistof-positive patienter. Der var ingen tilgængelige virkningsdata inden for dette datasæt, og det er derfor ikke muligt at drage en konklusion vedrørende benefit/risk-forholdet for EID. Selvom risikoen for PML hos EID-patienter ifølge denne analyse kan være lavere, skal patienter, der behandles med EID, overvåges for PML i henhold til den samme vejledning som patienter, der behandles med SID.

Figur 3: Kaplan-Meier-estimer for den kumulative risiko for PML for primære (A) og sekundære (B) EID-analyser



CI = konfidensinterval; EID = dosering med forlænget interval; HR = hazard ratio; PML = progressiv multifokal leukoencefalopati; SID = standarddoseringsinterval.

*Cox-modellen for EID *versus* SID omfatter alder, køn, forudgående brug af immunsuppressiv behandling, EID/SID-gruppe og kalenderår ved starten af TYSABRI-behandlingen som kovariater.

†Antal patienter, der stadig var i studiet og ikke havde PML ved afslutningen af det specificerede tidsrum.

‡Kumulativt antal PML-tilfælde ved afslutningen af det specificerede tidsrum.

Resultater fra modelleringsdata for virkning

Virkning er blevet modelleret for patienter, der er skiftet til længere dosering efter ≥ 1 år med den godkendte dosering af dette lægemiddel ved intravenøs administration, og som ikke oplevede et recidiv i året op til skiftet. Nuværende farmakokinetisk/farmakodynamisk statistisk modellering og simulation tyder på, at risikoen for MS-sygdomsaktivitet for patienter, der skifter til længere doseringsintervaller, kan være højere hos patienter med doseringsintervaller på ≥ 7 uger. Der er ikke gennemført prospektive kliniske studier til validering af disse fund.

2.6 Anbefalet patientovervågning

2.6.1 Test for anti-JCV-antistoffer

Test for anti-JCV-antistoffer i serum understøtter risikostratificering af TYSABRI-behandling. Test af patienter for anti-JCV-antistoffer i serum inden behandling med TYSABRI påbegyndes, anbefales. Anti-JCV-antistof-negative patienter kan stadig have risiko for udvikling af PML af grunde, som f.eks. en ny JCV-infektion, svingende antistofstatus eller et falsk negativt testresultat. Det anbefales at genteste anti-JCV-antistof-negative patienter hver 6. måned. Gentestning af patienter med lavt indeks, som ikke tidligere har været i immunsuppressiv behandling, hver 6. måned, når de når 2-års behandlingspunktet, anbefales for at kunne evaluere passende patientovervågning i form af MR-scanninger.

I det kliniske studie STRATIFY-1 skiftede serostatus fra anti-JCV-antistof-negativ til anti-JVC-antistof-positiv hos 11 % af patienterne hver år. Cirka 12-16 % af patienterne skifter serostatus fra antistof-negativ til antistof-positiv i andengenerationsassayet rapporteret i Unilabs "real world"-data over en median varighed på 12 måneder. I det kliniske studie STRATIFY-2 skiftede cirka 6 % af patienterne serostatus fra anti-JCV-antistof-positiv til anti-JVC-antistof-negativ hvert år.

Patienter, som testes positive for anti-JCV-antistoffer på et vilkårligt tidspunkt, skal regnes for at have en øget risiko for at udvikle PML, uafhængigt af eventuelle tidligere eller efterfølgende testresultater for antistof.

Der bør kun udføres tests med et passende og valideret assay f.eks. STRATIFY JCV™ DXSELECT™² [\[Lee 2013\]](#). Anti-JCV-antistof-assayet bør ikke anvendes til at diagnosticere PML. Brugen af plasmaferese/plasmaudveksling (PLEX) eller intravenøs immunglobulin (IVIg) kan påvirke en meningsfuld fortolkning af serum-anti-JCV-antistof-test. Patienter bør ikke testes for anti-JVC-antistoffer inden for 2 uger efter PLEX, som fjerner antistofferne fra serum, eller inden for 6 måneder efter IVIg-behandling (dvs. 6 måneder = 5 × halveringstiden for immunglobuliner).

² DXSELECT er et varemærke tilhørende DiaSorin S.p.A.

2.6.2 Anbefalet overvågning ved MR-scanninger for tidlig detektion af PML

I klinisk praksis har MR-scanning vist sig at være et nyttigt værktøj til overvågning af patienter med MS. Den kan hjælpe med at skelne mellem PML-læsioner og MS-læsioner hos patienter, der udvikler nye neurologiske symptomer eller tegn, mens de bliver behandlet. Hyppig MR-overvågning af patienter med høj risiko for PML kan medføre en tidlig diagnosticering af PML og bedre kliniske udfald [\[Prosperini 2016; Scarpazza 2019; Wattjes 2015\]](#). Anbefalinger for overvågning i form af MR-scanning opsummeres nedenfor:

1. Før behandlingen med TYSABRI startes (sædvanligvis inden for 3 måneder) skal komplet MR-scanning ([Tabel 1](#)) være tilgængelig som reference og denne skal gentages mindst en gang om året. Læger skal evaluere den årlige fulde MR-scanning hos alle patienter, der får TYSABRI, for ethvert tegn på PML.
2. Hyppigere MR-scanninger (f.eks. hver 3. til 6. måned) ved brug af en forkortet MR-protokol ([Tabel 1](#)) skal overvejes hos patienter med højere risiko for PML. Dette inkluderer følgende:
 - Patienter, som har alle 3 risikofaktorer for PML (dvs. er anti-JCV-antistof-positiv **og** har været i behandling med TYSABRI i mere end 2 år **og** tidligere har været i immunsuppressiv behandling)

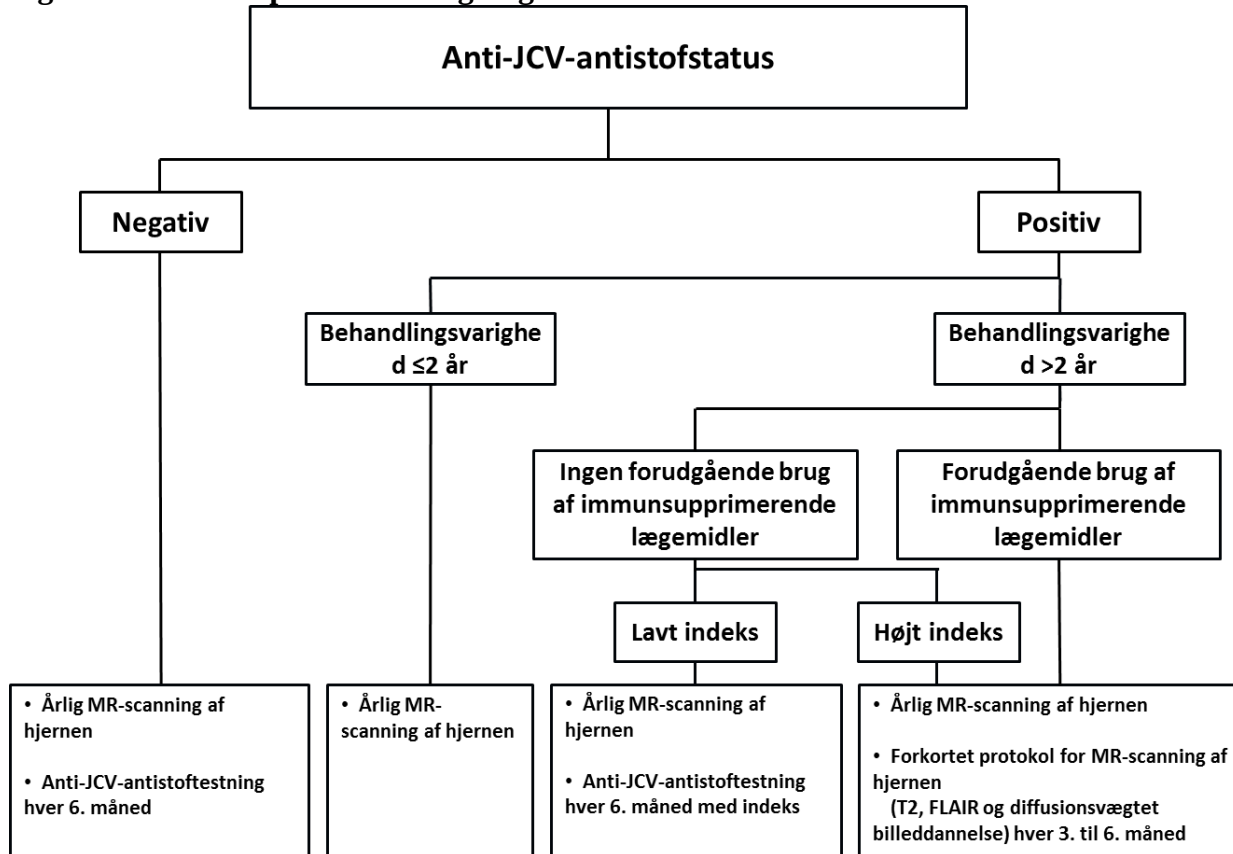
eller

- Patienter med et højt anti-JCV-antistof-indeks, som har været i behandling med TYSABRI i mere end 2 år og som ikke tidligere har været i immunsuppressiv behandling.
3. MR-scanning bør udføres ved det første tegn på symptomer, der kan tyde på muligheden for PML.

Aktuel viden tyder på, at risikoen for PML er lavere end eller lig med en indekssværdi på 0,9, og stiger betydeligt ved værdier over 1,5 hos patienter, der har været i behandling med TYSABRI i mere end 2 år. Beslutning om overvågning i form af MR-scanninger skal tage denne information i betragtning. Lægens individuelle vurdering anbefales i de tilfælde, hvor patienternes indekssværdier ligger mellem 0,9 og 1,5.

Oversigt over den anbefalede overvågning kan ses i [Figur 4](#).

Figur 4: Anbefalet patientovervågning



FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery; JCV = John Cunningham-virus; MR = magnetisk resonans.

Tabel 1: MR-scanningsprotokoller

Scanner-feltstyrke $\geq 1,5$ T, snittykkelse ≤ 5 mm uden åbning og med komplet hjernedækning. Aksialbilleder ordineret fra den subcallosale linje.

Fuld MR-scanningsprotokol		Forkortet MR-scanningsprotokol
- Sagittal og aksial 2D FLAIR eller 3D FLAIR - Aksial FSE protondensitet/T2 - Aksial DWI med ADC - Aksial SE T1-vægtet før og efter kontrast eller 3D T1-vægtet før og efter kontrast* - Gd-injektion 0,1 mmol/kg over 30 sekunder 5 minutters forsinkelse efter kontrastinjektion	•	- Sagittal og aksial 2D FLAIR eller sagittal 3D FLAIR med aksial og koronal reformat - Aksial FSE protondensitet/T2 - Aksial DWI med ADC

1 *Baseline*- og årlige rutinescanninger for alle patienter.

2 Overvågning af sikkerhed hos højrisikopatienter.

2D = 2-dimensional; 3D = 3-dimensional; ADC = tilsyneladende diffusionskoefficient;

DWI = diffusionsvægtet billeddannelse; FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery; FSE = fast spin-ekko; Gd = gadolinium; MR = magnetisk resonans; SE = spin-ekko.

* Brugen af gadoliniumbaserede kontraststoffer anbefales ikke til PML-screening. Brugen af gadoliniumbaserede kontraststoffer anbefales ved yderligere vurdering af PML-suspekterte læsioner ved standardmonitorering eller screening-MR for at monitorere PML og for at detektere og monitorere PML-immunrekonstitutionssyndrom [\[Wattjes 2021\]](#).

Hvis der opdages læsioner på MR-scanningen, der tyder på PML, skal den komplette MR-scanningsprotokol udvides til at inkludere T1-vægtet billede med kontrast til påvisning af inflammation og det mulige sammentræf mellem PML og PML-immunrekonstitutionssyndrom (IRIS), især under opfølgning. Ved anmodning om opfølgning i form af MR-scanninger anbefales det også, at den behandlende læge informerer radiologerne om, at PML eller andre opportunistiske infektioner overvejes i differentialdiagnosen.

2.7 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 overflødiggør 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 [\[Dong-Si 2014\]](#) (se afsnit 2.7.4).

Ved en PML-diagnose skal Lægemiddelstyrelsen orienteres skriftligt, samt en repræsentant for Biogen Danmark, e-mail: medinfo.denmark@biogen.com.

2.7.1 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 omsorgsgivere skal rådgives om tidlige symptomer, der kan tyde på PML (se afsnit 3.2, Bilag 3 og Bilag 4), 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).

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 (se afsnit 2.5). 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.

2.7.2 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 (se afsnit 2.7.3). **Tabel 2** 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 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 2: Kliniske træk ved MS og PML

Træk peger på:		
	MS	PML
Debut	Akut	Subakut
Udvikling	• I løbet af timer til dage • Stabiliseres sædvanligvis • Aftager spontant selv uden behandling	• I løbet af uger • Progressiv
Klinisk præsentation	• Diplopi • Paræstesi • Paraparese • Optisk neuritis • Myelopati	• Afasi • Adfærdsændring eller kognitiv ændring og neuropsykologisk ændring • Synsfeltdefekt bag ved chiasma opticum • Markante svækkelser • Hemiparese • Sensoriske svækkelser • Vertigo • Krampeanfald • Ataksi (for GCN)

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. Overlapning 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 ([Tabel 3](#)) 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.

2.7.3 MR-differentiering mellem PML og MS-attak

Med henblik på at opnå de bedst mulige MR-billeder til klinisk beslutningstagen foreslås en standardiseret MR-protokol ([Tabel 1](#)), til opfølgning af patienter, der får TYSABRI [\[Wattjes 2021\]](#).

* Brugen af gadoliniumbaserede kontraststoffer anbefales ikke til PML-screening. Brugen af gadoliniumbaserede kontraststoffer anbefales ved yderligere vurdering af PML-suspekterte læsioner ved standardmonitorering eller screening-MR for at monitorere

PML og for at detektere og monitorere PML-immunrekonstitutionssyndrom [\[Wattjes 2021\]](#).

Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) er den mest følsomme sekvens til påvisning af PML [\[Wattjes 2015\]](#). Diffusionsvægtede sekvenser kan også være en hjælp til at sammenligne nye læsioner med kroniske MS-læsioner og forandringer i MR-scanningen sammenlignet med en tidligere scanning [\[Wattjes 2015\]](#). MR-sekvensparametre for den enkelte scanner bør udvælges, så man opnår en god visualisering af CNS-anatomi og visualisering af MS-læsioner. Konsekvent brug af en standard MR-protokol kan hjælpe med til at opdage tidlige ændringer på MR-scanningerne (Tabel 3).

Hvis yderligere træning i MR-differentiering mellem PML og MS-attak ønskes, så kan uddannelses-webstedet <https://ms-pml.org/> med fordel besøges. Det er designet til at give yderligere indsigt i PML diagnosticering og differentiering mellem PML og MS.

Tabel 3: Træk visualiseret på MR-scanning

Tabellen viser træk, der skal tages i betragtning ved differentialdiagnosticeringen af MS og PML

Karakteristiske træk	MS	PML
Lokalisering af læsioner	Fokal, periventrikulær eller dyb, hvid substans. Læsionerne kan ses overalt i hjernen, synsnerverne og rygsøjlen.	Asymmetrisk, fokal eller multifokal. Subkortikal eller diffus, hvid substans, kortikal, grå substans og dyb, grå substans, hjernestamme, midterste, cerebellære stilke. PML ses ikke i rygsøjlen eller synsnerverne.
Læsionsform og læsionsgrænser	Ovoid eller flammeformet; skarpe grænser, ofte perilæsionalt ødem.	Uregelmæssige former, fingerlignende fremspring mod cortex. Grænserne mod den hvide substans er ringe definerede, markerede grænser mod den grå substans.
Udbredelsesområde	Initial forstørrelse i løbet af dage eller uger og aftager i størrelse i løbet af måneder.	Progressiv stigning i størrelse.
Masseeffekt	Store akutte læsioner, som kan have masseeffekt.	Ingen masseeffekt.
T2-vægtede billeder	Homogen hyperintensitet med omgivende ødem.	Diffus hyperintensitet ofte med punktformede mikrocystiske inklusioner. Perilæsionale knuder i nærheden af den primære læsion (mælkevejen).
T1-vægtede billeder	Akutte læsioner: hypointense eller isointense. Øget signalintensitet over tid.	Isotense til hypointense ved start, med faldende signalintensitet over tid.
FLAIR-billeder	Hyperintense, skarpt afgrænset.	Hyperintense. Mest følsomme sekvens til påvisning af PML.
Kontrastforstærkning i akutte læsioner	Homogent nodulær eller åben ringformet kontrastladning svarer til læsionens form og størrelse. Forsvinder efter 1-2 måneder.	43 % af læsionerne viser opladning ved symptomdebut. Broget eller knudeformet. Forstærkningen svarer ikke til læsionens størrelse eller form. Øget forstærkning med IRIS.

DWI	Akutte hyperintense læsioner. Kroniske læsioner isointense.	Akutte læsioner hyperintense. Skelner mellem nye PML-læsioner indenfor områder af kronisk sygdom i hvid substans. Ingen begrænsning på ADC.
Atrofi	Diffus atrofi med progressiv MS-sygdom.	Post PML-IRIS-encefalomalaci og diffus hjerneatrofi i de påvirkede områder.

ADC = tilsyneladende diffusionskoefficient; DWI = diffusionsvægtet billeddannelse; FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery; IRIS = immunrekonstitutionssyndrom; MR = magnetisk resonans; MS = multipel sklerose; PML = progressiv multifokal leukoencefalopati.
Reference: [\[Kappos 2011; Wattjes og Barkhof 2014; Yousry 2012\]](#)

2.7.4 Laboratorieundersøgelse

Påvisningen af JCV DNA ved PCR i CSF bekræfter PML-diagnosen hos patienter med passende og associerede MR-fund. Et negativt JC-virus PCR-resultat kan dog ikke udelukke PML, især fordi læsioner med lille volumen forbindes med lavere virale kopiantal [\[Wijburg 2018\]](#). Hvis JCV DNA ikke påvises i CSF, og hvis der fortsat er kliniske tegn eller MR-baseret mistanke om PML til trods for, at et lokalt eller reference laboratorieresultat er negativt (dvs. ikke detekteret) for JCV DNA ved PCR, anbefales det at gentage lumbalpunkturen. Det bør overvejes at foretage en hjernebiopsi for at påvise JCV, hvis gentagne CSF-tests ikke har påvist JCV i CSF, specielt hvis resultaterne er baseret på et assay med en detektionsgrænse (*limit of detection* (LoD), som er højere end 11 kopier/ml.

Analyserne bør baseres på kvantitativreal-time-PCR med henblik på at maksimere sensitivitet og specificitet for detektering, og det anbefales at anvende en analyse med en nedre grænse (*Limit of Decection* (LoD) på mindst 11 kopier/ml. Dette detektionsniveau er diagnostisk relevant, idet PML er bekræftet hos patienter med lavt antal kopier i CSF.

CSF-prøverne bør analyseres så hurtigt som muligt for at fremskynde PML-diagnosen. Biogen har ikke mulighed for at certificere bestemte laboratorier, men har kendskab til et centralt laboratorium (Unilabs, København), som tilbyder ”real-time” PCR-assay specifikt til påvisning af JCV-DNA i CSF.

Unilabs kan kontaktes på følgende måde:
Unilabs Danmark Kundeservice København
Nygårdsvej 32
2100 København
Danmark
kundeservice.dk@unilabs.com
+45 3374 3000

Yderligere oplysninger om indsamling, håndtering og fremsendelse af prøver til det centrale laboratorium fås ved henvendelse til medicinsk afdeling, Biogen (Denmark) A/S, e-mail: medinfo.denmark@biogen.com.

2.8 Behandling af PML

Immunrekonstitution

De tilgængelige data tyder på, at tidlig diagnose af PML er vigtigt for et optimalt klinisk udfald [[Clifford 2015](#); [Kappos 2019](#)].

Der er rapporteret om hurtig udvaskning af TYSABRI fra kroppen ved anvendelse af PLEX og/eller immunadsorption (IA) med det formål at opnå accelereret genetablering af CNS-immunovervågning. På baggrund af retrospektive analyser af patienter behandlet med TYSABRI er der dog ikke observeret nogen forskel på 2-års overlevelse efter PML-diagnose hos patienter, som fik PLEX-behandling af PML og patienter, som ikke fik PLEX til behandling af PML [[Kappos 2019](#)]. Læger bør bruge deres kliniske dømmekraft ved overvejelse af brug af PLEX til behandling af PML. Og, hvis PLEX anvendes, skal patienten overvåges tæt for udvikling af IRIS (se afsnit 2.8.1), som forekommer hos næsten alle patienter, der behandles med PLEX, da IRIS lader til at opstå hurtigere hos PLEX-patienter end dem, der ikke behandles med PLEX [[Carruthers and Berger 2014](#); [Clifford 2010](#)].

Antivirale lægemidler og andre adjuvanter

Til dato har ingen kliniske studier påvist en gavnlig effekt af antivirale lægemidler til behandlingen af PML. Real world-rapporter om PML-udfald ved brugen af antivirale lægemidler, herunder mefloquin, mirtazapin og filgrastim, er blandede og ikke tilstrækkelige til, at nogen form for behandlingstilgang kan anbefales [[Kappos 2019](#); [Williamson and Berger 2017](#)].

2.8.1 Behandling af immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)

IRIS optræder hos næsten alle TYSABRI-associerede PML-patienter efter seponering eller afbrydelse af behandlingen med lægemidlet. IRIS formodes at skyldes genopretning af immunfunktionen hos patienter med PML. Dette kan føre til alvorlige neurologiske komplikationer og kan være fatalt. Overvågning for udvikling af IRIS og passende behandling af associeret inflammation skal iværksættes under patienternes bedring af PML.

Man vil almindeligvis mistænke, at der er IRIS til stede, hvis patienter med PML udviser tegn på klinisk forværring oftest, men ikke nødvendigvis, ledsaget af gadolinium opladning af PML-læsioner, med eller uden masseeffekt på MR-scanning af hjernen. Den kliniske forværring er resultatet af en lokal inflammatorisk reaktion, inklusive ødem, og manifesterer sig som en forværring af neurologiske symptomer inklusive hemiparesis, ataxi, talevanskeligheder, synsforstyrrelser, kognitive/adfærdsmæssige ændringer og krampeanfald (afhængig af lokaliseringen af IRIS). Der kan forekomme alvorlige følgevirkninger inklusive koma og død. Selvom det kan forventes at forekomsten af JCV vil falde i tilfælde af IRIS, er det også muligt, at den kan stige, på grund af nedbrydningen af blod-hjerne-barrieren og frigivelsen af JCV fra celler lyseret under IRIS.

Det kan være nødvendigt at behandle den aktive immunreaktion for at forebygge potentiel skade forårsaget af IRIS [[Elston and Thaker 2009](#)], som kan være livstruende og

derfor kan kræve behandling på en intensivafdeling. Derfor skal man efter PLEX eller IA overvåge patienternes kliniske tilstand, også med MR-scanninger, for evt. tidlig påvisning af IRIS. Diagnosticering og behandling af IRIS er et kontroversielt emne, og der er ikke enighed om behandlingen. Det er dog for nylig blevet foreslået, at kortikosteroider kan være gavnlige til behandling af IRIS, specielt hos patienter med alvorlig eller livstruende IRIS [\[Clifford 2015\]](#). Følgende steroid-regimer er rapporteret til behandling af IRIS i litteraturen:

1. Oral prednison 1,5 mg/kg pr. dag i 2 uger efterfulgt af en udtrapning over 2 måneder.
2. Intravenøst methylprednisolon (1 g pr. dag i 3 eller 5 dage) efterfulgt af en oral udtrapning over 2 måneder [\[Williamson and Berger 2017\]](#).

Hvis der forekommer yderligere forværring under udtrapningen af steroidbehandlingen, og hvis det bedømmes, at det skyldes fortsatte eller nye inflammatoriske reaktioner, kan en ny omgang højdosis steroidbehandling blive nødvendig.

Der anbefales for nuværende ikke profylaktisk steroidbehandling [\[Antoniol 2012; Scarpazza 2017\]](#).

2.9 Prognose ved PML

Forbedret PML-overlevelse efter TYSABRI-behandling er blevet associeret med yngre alder, mindre grad af funktionsnedsættelse, lavere JCV-antal, og mere lokaliseret hjerneinvolvering på MR-scanning på PML-diagnosetidspunktet [\[Dong-Si 2015\]](#). Ifølge rapporter har patienter, der er asymptomatiske på PML-diagnosetidspunktet, desuden bedre overlevelse og mindre efterfølgende funktionsnedsættelse end patienter, der er symptomatiske på PML-diagnosetidspunktet [\[Dong-Si 2014; Prosperini 2016\]](#). For oplysninger om resultater i forbindelse med PLEX henvises til afsnit 2.8.

Asymptomatisk PML (med en sammenligning med symptomatisk PML)

Der er indberettet tilfælde af asymptomatisk PML, som indledningsvist blev mistænkt baseret på MR-scanningsfund og senere blev bekræftet ved positiv JCV DNA i CSF.

For asymptomatiske PML-patienter var der kortere tid mellem mistanke om PML til diagnose sammenlignet med PML-patienter, der udviste symptomer (medianværdi på henholdsvis 11 dage *versus* 30 dage). Desuden havde asymptomatiske patienter mere lokaliseret PML på MR-scanningen af hjernen på tidspunktet for mistanken sammenlignet med symptomatiske PML-patienter. Pr. 7. august 2021 var der en større andel af asymptomatiske PML-patienter, der havde unilobare PML-læsioner på MR-scanningen ved diagnosetidspunktet i forhold til de symptomatiske PML-patienter, (henholdsvis 54,2 % *versus* 34,0 %). Omvendt havde 22,9 % af asymptomatiske patienter udbredt PML på MR-scanningen sammenlignet med 39,9 % af de symptomatiske patienter.

Pr. 7. august 2021 havde asymptomatiske PML-patienter også højere overlevelsesfrekvens sammenlignet med symptomatiske patienter (henholdsvis 92,4 % versus 73,2 %).

2.10 PML diagnosticeret efter seponering af TYSABRI

PML er blevet indberettet efter seponering af TYSABRI. Patienter og læger skal fortsætte med at være opmærksomme på nye tegn eller symptomer i cirka 6 måneder efter seponering, samtidig med at skiftet til andre MS-behandlinger, der forbindes med en risiko for PML, tages med i betragtningen.

Pr. 7. august 2021 er i alt 112 bekræftede tilfælde af PML blevet rapporteret hos patienter, hvor PML-debut (dvs. datoen for første kliniske eller radiografiske PML-symptomer) opstod senere end 4 uger (30 dage) efter den sidste infusion med TYSABRI. Af disse 112 tilfælde, hvor tiden fra sidste infusion til PML-debut er kendt, havde størstedelen af tilfældene (91/112, 81 %) PML-debut inden for 3 måneder (90 dage) efter den sidste TYSABRI-infusion, og 20 (18 %) patienter havde PML-debut 4 til 6 måneder (91 til 180 dage) efter den sidste infusion. Én patient havde PML-debut ca. 8 måneder efter den sidste infusion. I dette tilfælde blev TYSABRI seponeret på grund af et anti-JCV-antistofindeks > 1,5, patienten havde gennemgået > 2 års TYSABRI-behandling, og patienten var skiftet til en anden MS-sygdomsmodificerende behandling, der var forbundet med en risiko for PML (ca. 4 måneder forud for PML-debut).

3. RÅDGIVENDE VEJLEDNING

På grund af den øgede risiko for at udvikle PML, jo længere behandlingen har stået på, skal fordele og risici ved TYSABRI-behandling diskuteres på individuel basis mellem lægen og patienten. Patienten skal igen informeres om risici for PML efter 24 måneders behandling med TYSABRI og skal sammen med dennes partner og omsorgsgivere informeres om tidlige tegn og symptomer på PML. Patienter, som stopper behandlingen med TYSABRI, skal også informeres om, at tilfælde med PML er opstået hos patienter op til 6 måneder efter den sidste dosis TYSABRI, og den samme overvågning skal fortsættes i cirka 6 måneder efter seponering af TYSABRI.

Patienten bør også informeres om den øgede risiko for opportunistiske infektioner.

Formular til behandlingsstart, Formular til fortsat behandling og Formular til afbrydelse af behandlingen er vedlagt som [Bilag 4](#).

Der er vedlagt en tjekliste for administration uden for et specialiseret hospitalsmiljø og et beslutningstræ, som skal anvendes af sundhedspersoner, der administrerer TYSABRI s.c. uden for et specialiseret hospitalsmiljø (f.eks. i hjemmet) som [Bilag 5](#), samt et tillæg med yderligere oplysninger til sundhedspersoner, der administrerer lægemidlet.

Patienter i behandling med natalizumab bør som øvrige MS-patienter registreres i det Danske Sclerosebehandlingsregistret. Dette sker via COMPOS.

3.1 Information til patienterne om fordele og risici

Indlægssedlen, der medfølger i hver pakke med TYSABRI, forklarer både fordele og risici i forbindelse med TYSABRI-behandlingen. Indlægssedlen er skrevet i et sprog, der er specielt målrettet til patienterne, og forståelsen er blevet bekræftet ved en afprøvning blandt MS-patienter. Et eksemplar af indlægssedlen er inkluderet som del af denne pakke ([Bilag 2](#)), således at lægen kan blive fortrolig med indlægssedlen, inden han/hun rådgiver patienterne om TYSABRI-behandlingen.

Lægerne bør vejlede patienterne om vigtigheden af uafbrudt behandling især gennem de første måneders behandling.

Lægerne bør vejlede gravide om brug af TYSABRI ved graviditet i forhold til patientens kliniske status. Denne afvejning af fordele og risiko bør også omfatte risikoen for fornyet sygdomsaktivitet ved behandlingsstop med TYSABRI og overvågning af nyfødte for potentielle hæmatologiske abnormiteter hos patienter eksponeret for TYSABRI i tredje trimester.

Derudover findes der lokalt godkendte skabeloner til en Formular til behandlingsstart, en Formular til fortsat behandling efter 24 måneders behandling og en Formular til afbrydelse af behandlingen, som specifikt beskriver risikoen for PML ved TYSABRI-behandling og vigtigheden af at overvåge for PML i [Bilag 4](#). Disse formularer bør underskrives, udleveres til og drøftes med patienterne før behandlingsstart, efter vejledning ved 24 måneders behandling og efter seponering for at sikre, at patienterne er fuldt informeret om risikoen for PML. Lægen skal opbevare 1 kopi af disse formularer, og 1 kopi skal udleveres til patienten.

3.2 Patientinformationskort

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

Partnere eller omsorgsgivere 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 omsorgsgivere 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](#)) medfølger som del af denne Lægepakke. Ekstra kort kan bestilles pr. telefon eller e-mail, se kontaktoplysninger på www.biogen.dk.

3.3 Behandlingsformularer

Behandlingsformularer (se [Bilag 4](#)) medfølger som del af denne Lægepakke. Ekstra formularer kan bestilles pr. telefon eller e-mail, se kontaktoplysninger på

www.biogen.dk. Formularerne kan også downloades på www.indlaegssedel.dk.

3.4 Tjekliste for administration uden for et specialiseret hospitalsmiljø

Der medfølger en tjekliste for administration uden for et specialiseret hospitalsmiljø og et tilhørende beslutningstræ (se **Error! Reference source not found.**), som skal anvendes af sundhedspersoner, der administrerer TYSABRI s.c. uden for et specialiseret hospitalsmiljø (f.eks. i hjemmet). Dette undervisningsværktøj er udviklet til at hjælpe sundhedspersoner med at identificere patienter med tegn og symptomer på PML før hver administration, og til at vejlede med hensyn til henvisning til og kontakt med speciallægen ved mistanke om PML. Bilag 5 indeholder også et tillæg med yderligere oplysninger til sundhedspersoner om risikofaktorer, overvågning og diagnosticering af PML, som skal gøre det nemmere for sundhedspersoner at forstå og anvende tjeklisten.

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 produktresuméet for TYSABRI s.c.

Det anbefales, at sundhedspersonen, der administrerer lægemidlet, har adgang til patientens aktuelle medicinliste med henblik på udfyldelse af en medicinafstemning i tjeklisten for administration uden for et specialiseret hospitalsmiljø ved hver aftale uden for et specialiseret hospitalsmiljø før administration af TYSABRI s.c.

Der kan bestilles flere eksemplarer af tjeklisten for administration uden for et specialiseret hospitalsmiljø fra det lokale virksomhedskontor. Se kontaktoplysninger på www.biogen.dk.

4. REFERENCER

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, Schluep M, et al. Impairment of JCV-specific T-cell response by corticotherapy: effect on PML-IRIS management? *Neurology*. 2012;79(23):2258-64. Epub 2012/11/21.

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

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 K, Campbell IN, et al. Modelling the Efficacy of Natalizumab in Multiple Sclerosis Patients Who Switch from Every-4-Weeks 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.* 2017a;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 the ECTRIMS 2019; Stockholm, Sweden.

5. BILAG

Bilag 1. PRODUKTRESUMÉ

Tysabri 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Tysabri 150 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Bilag 2. INDLÆGSSEDDEL

Tysabri 300 mg koncentrat til infusionsvæske, opløsning

Tysabri 150 mg injektionsvæske, opløsning i fyldt injektionssprøjte

Bilag 3. PATIENTINFORMATIONSKORT

**Bilag 4. FORMULAR TIL BEHANDLINGSSTART, FORMULAR TIL
FORTSAT BEHANDLING OG FORMULAR TIL AFBRYDELSE AF
BEHANDLINGEN**

**Bilag 5. TJEKLISTE FOR ADMINISTRATION UDEN FOR ET
SPECIALISERET HOSPITALSMILJØ OG YDERLIGERE OPLYSNINGER TIL
SUNDHEDSPERSONER**