

**Läkarinformation* och
behandlingsanvisningar för
patienter med multipel skleros som får
behandling med TYSABRI®**

Version 17: 14 augusti 2017

Behandling med *TYSABRI® ska initieras och övervakas av specialistläkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av neurologiska sjukdomar på kliniker med tillgång till MRT inom rimlig tid.

Innehållsförteckning

1 INLEDNING	3
2 OPPORTUNISTISKA INFEKTIONER INKLUSIVE PROGRESSIV MULTIFOKAL LEUKOENCEFALOPATI (PML)	4
2.1 Definition	4
2.2 Infektioner inklusive opportunistiska infektioner i samband med TYSABRI®	4
2.3 Herpesinfektioner	4
2.4 Behandling av möjliga opportunistiska infektioner	4
2.5 Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)	4
2.5.1 Epidemiologi	4
2.5.2 Etiologi	5
2.5.3 Patologi	5
2.5.4 Diagnos	5
2.6 PML hos TYSABRI-behandlade patienter	5
2.7 Riskfaktorer för PML	6
2.8 Rekommenderad patientövervakning	8
3 DIAGNOS AV PML	11
3.1 Allmänna principer	11
3.2 Klinisk differentiering mellan PML och MS-skov	11
3.3 MRT-differentiering mellan PML och MS-skov	14
3.4 Laboratoriemässig differentialdiagnostik mellan PML och MS-skov	17
4 BEHANDLING AV PML	19
4.1 Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS)	19
5 PROGNOSE	20
6 PML SOM DIAGNOSTICERAS EFTER UTSÄTTNING AV NATALIZUMAB	20
7 BIVERKNINGAR I SAMBAND MED INFUSIONER	21
7.1 Överkänslighet	21
7.2 Behandling av överkänslighetsreaktioner vid infusion i klinisk praxis	21
7.3 Andra biverkningar i samband med infusioner	21
7.4 Antikroppar mot natalizumab i klinisk praxis	21
8 RÅDGIVANDE VÄGLEDNING	22
8.1 Information till patienter om fördelar och risker	22
8.2 Patientinformationskort	22
9 REFERENSER	23
10 BILAGOR	25
Bilaga 1. Produktresumé	
Bilaga 2. Bipacksedel	
Bilaga 3. Patientinformationskort	
Bilaga 4. Formulär inför påbörjande av behandling, fortsatt behandling och utsättning av behandling	
Bilaga 5. Remiss	

1 INLEDNING

Detta vägledande dokument har utvecklats för de läkare som initierar och övervakar behandling med TYSABRI® i enlighet med villkoren för läkemedlets godkännande för försäljning, för att säkerställa säker och effektiv användning. Det innehåller information som ska användas tillsammans med TYSABRI® produktresumén (SmPC) (bilaga 1) och stöds av formulär inför påbörjande av behandling, fortsatt behandling respektive utsättning av behandling (bilaga 4).

I informationsmaterialet till läkare ingår också ett exemplar av bipacksedel (PIL) och patientinformationskort (bilagor 2 och 3).

Det rekommenderas att läkare som initierar och övervakar TYSABRI® ska meddela relevanta avsnitt i detta dokument till radiologer som är involverade i differentialdiagnostiken av PML.

Detta dokument fokuserar i första hand på PML, då det för närvarande är den viktigaste biverkningen som drabbar patienter som behandlas med TYSABRI, och för att tillhandahålla praktiska råd till läkare, råd som inte finns tillgängliga i SmPC.

Annan viktig säkerhetsinformation relaterad till TYSABRI och information om de patientpopulationer som TYSABRI-behandling är lämplig för beskrivs ingående i SmPC. Läkaren skall säkerställa att detta vägledande dokument används tillsammans med SmPC.

2. OPPORTUNISTISKA INFEKTIONER INKLUSIVE PROGRESSIV MULTIFOKAL LEUKOENCEFALOPATI (PML)

Förskrivare ska vara medvetna om möjligheten att PML och andra opportunistiska infektioner kan uppträda under behandling med TYSABRI® och ska ha dessa i åtanke vid differentialdiagnostik av alla infektioner som uppträder hos patienter som behandlas med TYSABRI®. PML fall har även rapporterats hos patienter upp till 6 månader efter sista TYSABRI® dosen. Patienter, nära anhöriga och vårdgivare måste också informeras om de symtom som kan tyda på tidig PML och fortsätta att vara uppmärksamma på PML symtom i cirka 6 månader efter avslutad behandling (se avsnitt 8.2 samt bilaga 3: Informationskort och bilaga 4: Formulären inför påbörjande av behandling, fortsatt behandling och utsättning av behandling).

Vid misstanke om en opportunistisk infektion, ska administreringen av TYSABRI® avbrytas till dess sådan infektion kan uteslutas genom ytterligare undersökningar.

2.1 Definition

En opportunistisk infektion definieras som en infektion på grund av en organism som vanligen inte orsakar sjukdom, eller endast orsakar en lindrig eller självbegränsande sjukdom hos personer med normalt fungerande immunsystem, men som orsakar allvarligare sjukdom hos personer med nedsatt immunförsvar. Exempelen omfattar PML, esofagal candidiasis, systemiska svampinfektioner, *Pneumocystis jiroveci-pneumoni*, mykobakteriella infektioner (inklusive atypiska mykobakterier och tuberkulos) kronisk intestinal kryptosporidios, disseminerade virusinfektioner (såsom disseminerade herpes- eller cytomegalovirusinfektioner), toxoplasmos, kryptosporidiuminfektioner.

2.2 Infektioner inklusive opportunistiska infektioner i samband med TYSABRI®

Ett fall av *Cryptosporidium*-diarré har rapporterats i kliniska studier på MS. I kliniska studier på Crohns sjukdom har fall av ytterligare opportunistiska infektioner rapporterats, varav några var dödliga. I dessa studier var det vanligt med samtidig användning av andra läkemedel, inklusive immunsuppressiva medel. Enstaka fall av andra opportunistiska infektioner har rapporterats under användning av TYSABRI® efter marknadsföring.

2.3 Herpesinfektioner

TYSABRI ökar risken för att utveckla encefalit, meningit och akut retinal nekros (ARN) som orsakas av virusen herpes simplex och varicella zoster:

- Encefalit, meningit: Efter marknadsföring har det förekommit rapporter av allvarliga, livshotande och ibland dödliga fall bland patienter med multipel skleros som fått TYSABRI
- Akut retinal nekros (ARN): är en sällsynt fulminant virusjukdom i näthinnan, och kan eventuellt orsaka blindhet. Efter marknadsintroduktion har sällsynta fall av ARN observerats hos patienter som behandlats med TYSABRI; vissa fall av ARN har förekommit hos patienter med herpesinfektioner i centrala nervsystemet (CNS) (t.ex. meningit orsakad av herpes och encefalit). Patienter som får ögonsymptom såsom minskad synskärpa, röda ögon och ögonsmärta ska remitteras till undersökning av näthinnan för ARN.

2.4 Behandling av möjliga opportunistiska infektioner

Alla patienter som behandlas med TYSABRI och som uppvisar symtom på infektioner ska utredas till fullo. Tidig remittering till specialistläkare med erfarenhet av utredning och behandling av opportunistiska infektioner ska övervägas.

Vid allvarliga infektioner måste alla ansträngningar göras för att fastställa den orsakande organismen. Om en opportunistisk infektion misstänks, ska behandlingen med TYSABRI® avbrytas.

2.5 Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

2.5.1 Epidemiologi

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) är en subakut utvecklande infektionssjukdom i centrala nervsystemet (CNS) orsakad av JC-virus (JCV). Den har funnits beskriven sedan 1930-talet och termen användes först 1958. Den beskrevs som en ovanlig komplikation vid lymfoproliferativa sjukdomar hos medelålders och äldre patienter (Åström, 1958). Det har även rapporterats fall som varit en följd av immunsuppressiv behandling av patienter med autoimmuna sjukdomar och mottagare av solida organtransplantat.

Incidensen av PML ökade som en följd av HIV-pandemin. Dess prevalens hos patienter med AIDS rapporterades vara 5 %. Införandet av högaktiv antiretroviral terapi (HAART) har, även om den inte minskat incidensen av PML hos HIV-patienter, förknippats med en minskad mortalitet (Koralnik, 2004).

Analys av prover med 2-steps anti-JCV-antikropps-test (STRATIFY JCV) från över 6000 MS patienter har visat att prevalensen av anti-JCV-antikroppar är ca 55 %. Prevalensen av anti-JCV-antikroppar i EU rapporterades variera mellan 48,8 % och 69,5 % i en tvärsnittsstudie av MS-patienter oavsett behandling (Bozic *et al.*, 2014). Hos MS patienter ökade prevalensen av anti-JCV-antikroppar med åldern, och den var lägre hos kvinnor än hos män i alla testade kohorter. Dessa upptäckter är i linje med de som rapporterats i litteraturen för friska vuxna vid användning av liknande metoder (Egli 2009; Kean 2009; Knowles 2003). Prevalensen av anti-JCV-antikroppar verkar inte påverkas av tidigare användning av immunosuppressiva läkemedel, tidigare TYSABRI-behandling, eller duration av TYSABRI-behandling.

2.5.2 Etiologi

Sjukdomen påverkar den subkortikala vita hjärnsubstansen (Safak & Khalili, 2003) och orsakas av reaktiveringen av JC-virus, ett humant polyomavirus (Berger *et al.*, 1998). De utlösande faktorerna för JCV-replikation är inte kända, men kan vara en följd av sammanfallande riskfaktorer, varav en är ett nedsatt cellulärt immunsystem. Detta kan vara följden av en HIV- infektion, systemisk immunosuppression eller användning av antineoplastiska medel, liksom vissa maligniteter.

2.5.3 Patologi

Replikation av JCV i hjärnan orsakar en lytisk infektion i oligodendrocyterna, vilket medför omfattande myelindestruktion. Mikroskopiska lesioner utvecklas i den subkortikala vita hjärnsubstansen, vilka utvidgas och kan växa samman till ett karakteristiskt mönster vid MRT- undersökning.

De uppvisade symtomen återspeglar demyeliniseringens multifokala mönster. Visuell, motorisk och kognitiv försämring förekommer nästan alltid i avancerade stadier av infektionen med utbredda lesioner, kortikal blindhet, uttalad svaghet såsom hemipares och beteendestörningar är vanligt.

Andra symtom omfattar sensoriska bortfall, yrsel och kramper (Berger, 1998). Dessa symtom, liksom deras utveckling, kan hjälpa till att skilja debuten av PML från de typiska symtomen vid ett MS-skov, men viss överlappning kan förekomma.

Förutom oligodendrocyter kan JCV också infektera cerebellära granulära cell neuroner som resulterar i JCV granule cell neuronopathy (GCN).

JCV GCN är associerat med mutation i C terminus av JCV VP1 genen, som kodar för det dominerande kapsidprotein. JCV GCN kan förekomma isolerat eller i kombination med PML. Mycket sällsynta fall av JCV GCN har rapporterats hos patienter som fått natalizumab (Agnihotri, 2014; Schippling, 2013). Symtom av JCV GCN liknar symtomen av PML (cerebellärt syndrom). En serie av MRI av hjärnan vid JCV GCN visar svår, progressiv cerebellär atrofi under flera månader och JCV DNA kan spåras i CSF. I likhet med när nya neurologiska symtom som tyder på att PML håller på att utvecklas, ska TYSABRI behandlingen avbrytas om JCV GCN och /eller PML misstänks och behandlingen avslutas permanent om JCV GCN och/eller PML bekräftas.

2.5.4 Diagnos

EFNS publicerade anvisningar för diagnostik och behandling av neurologiska komplikationer vid HIV-infektion inklusive PML (Portegies, 2004). De diagnostiska kriterierna återges här.

Långsamt progredierande fokala neurologiska bortfallssymtom med asymmetriska förändringar i den vita hjärnsubstansen på MRT tyder på PML. Lesionerna är vanligen subkortikala med fingerlika projektioner mot cortex och har ingen masseffekt. Lesionerna är hypointensiva på T1-viktade MRT-sekvenser, hyperintensiva på T2-viktade och FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery), hyperintensiva på DWI (diffusionsviktad avbildning) och förstärks vanligen inte med kontrastmedel.

Detektion av JCV-DNA i CSF med PCR ger ett starkt stöd för diagnosen, eftersom den har en känslighet på 72–100 % och en specificitet på 92–100 % (Cinque *et al.*, 1997). Om CSF-PCR är negativ, rekommenderas att CSF-PCR upprepas en eller två gånger. Det är viktigt att använda ett mycket känsligt PCR JCV-DNA test (t.ex. med en nedre detektionsgräns (LoD) för kvantifiering på minst 10 kopior/mL) eftersom många fastställda fall av PML har haft ett lågt antal kopior. Hjämbiopsi är fortfarande det slutliga bekräftande testet, men en positiv CSF-PCR ger acceptabelt bevis. MRT är det känsliga parakliniska verktyget för detektion av symtomatisk och asymtomatisk PML hos Tysabri-behandlade patienter (Wattjes and Barkhof, 2014). En tidigare baseline MRT-undersökning bör finnas tillgänglig som referens för att bidra till att differentiera mellan PML och andra neurologiska sjukdomar, t.ex. MS-lesioner.

En detaljerad diagnostisk algoritm har utvecklats för att hjälpa läkare med bedömningen av nya eller förvärrade neurologiska symtom hos TYSABRI®-behandlade MS-patienter. Detta beskrivs i detalj i avsnitt 3 i detta vägledande dokument.

2.6 PML hos TYSABRI-behandlade patienter

Under uppföljningsfasen av kliniska prövningar före marknadsföring rapporterades två fall av PML hos MS-patienter och en fullskalig säkerhetsutvärdering uppdagade ett ytterligare fall hos en patient i en klinisk prövning med Crohn's sjukdom (Yousry, 2006). Efter marknadsföring har risken för PML blivit väl karakteriserad över de första 6 åren av behandling med identifiering av olika risknivåer för PML i olika patientsubgrupper (se nedan).

2.7 Riskfaktorer för PML

Följande riskfaktorer har associerats med uppkomst av PML under TYSABRI behandling:

- **Förekomst av anti-JCV antikroppar.** Patienter som är positiva för anti-JCV antikroppar löper en ökad risk att utveckla PML jämfört med patienter som är negativa för anti-JCV antikroppar. PML påvisas dock endast hos en minoritet av patienter som är anti-JCV positiva detta eftersom JCV infektion bara är ett av flera steg som krävs för att utveckla PML. Test för anti-JCV-antikroppar är till störst nytta vid stratifiering av PML-risk när ett positivt provresultat används i kombination med de andra identifierade riskfaktorer som beskrivs nedan.
- **Behandlingsduration.** Risken för PML ökar med durationen av TYSABRI-behandlingen, speciellt för patienter som har behandlats i mer än 2 år.
- **Tidigare immunosuppressiv (IS) behandling.** Patienter som har behandlats med ett immunosupprimerande läkemedel innan de startat behandling med TYSABRI har också en ökad risk att utveckla PML.

Patienter som har alla tre riskfaktorerna (dvs. är positiva för anti-JCV-antikroppar och har fått TYSABRI-behandling i mer än två år, **och** tidigare behandlats med immunosuppressiva) har en högre risk för PML. Hos TYSABRI-behandlade patienter som är positiva för anti-JCV-antikroppar och inte tidigare har behandlats med immunosuppressiva kopplas nivån av anti-JCV-antikrops svar (index) till nivån på risken för PML (dvs. att risken är högre för dem som har ett högt antikropsindex jämfört med dem som har ett lågt index). Aktuell tillgänglig evidens tyder på att risken för PML är låg vid ett index som är lika med eller lägre än 0,9 och ökar betydligt över 1,5 för patienter som har behandlats med TYSABRI i mer än 2 år.

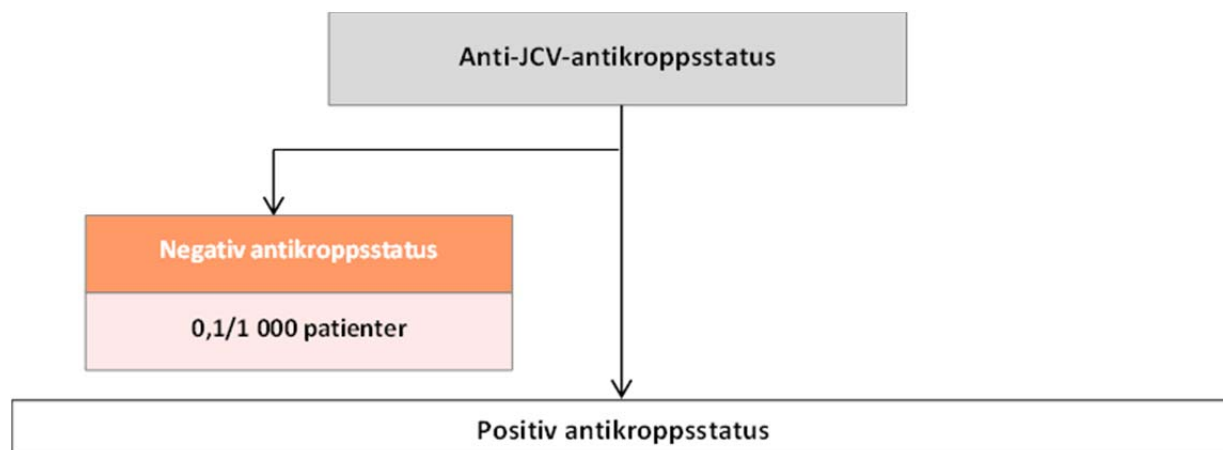
Hos alla patienter som behandlas med TYSABRI ska förhöjd klinisk vaksamhet för PML upprätthållas, oberoende av om riskfaktorer för PML förekommer eller ej, och fortsätta i 6 månader efter utsättning av behandlingen.

Algoritmen för beräkning av risken för PML (bild 1) sammanfattar PML-risken enligt anti-JCV-antikropsstatus, tidigare immunosuppressiv behandling och behandlingsduration (år av behandling) och stratifierar denna risk med hjälp av indexvärde när så är möjligt.

- För patienter som är negativa för anti-JCV-antikroppar: Beräkningen av risken för PML grundar sig på data efter marknadsintroduktion från ungefär 125 000 TYSABRI-exponerade patienter där den beräknade incidensen av PML för patienter som är negativa för anti-JCV-antikroppar är 0,1/1 000. Patienter som är negativa för anti-JCV-antikroppar kan fortfarande löpa risk för PML på grund av en ny JCV-infektion, fluktuerande antikropsstatus eller ett falskt negativt resultat
- För patienter som var positiva för anti-JCV-antikroppar beräknades risken med hjälp av Life Table-metoden baserat på den samlade kohorten av 21 696 patienter som deltog i de kliniska studierna STRATIFY-2, TOP, TYGRIS och STRATA. Riskberäkningarna utifrån Life Table-metoden är framåtblickande i årliga intervall (till exempel är riskberäkningen som motsvarar den 25–36 månader långa natalizumabexponeringsperioden lika med PML-riskberäkningen för nästa år för patienter som behandlas med TYSABRI i 24 månader). Den individuella behandlingens längden för varje patient tas i beaktande och avhoppare (t.ex. vid utsättning av behandlingen) redovisas.
- För patienter som är positiva för anti-JCV-antikroppar och inte tidigare har fått immunosuppressiv behandling: Index kan ytterligare stratifiera PML-risken hos patienter som behandlas med TYSABRI. Ett högre anti-JCV-antikropsindex associeras med en ökad risk för PML.
- För patienter som är positiva för anti-JCV-antikroppar och tidigare har fått immunosuppressiv behandling: Dessa patienter löper en ökad risk för PML eftersom tidigare immunosuppressiv behandling är en oberoende riskfaktor för PML. PML-riskberäkningar för denna patientpopulation grundar sig på data från kliniska prövningar av TYSABRI där tidigare IS innefattade följande 5 IS-behandlingar: mitoxantron, metotroxat,

azatioprin, cyklofosfamid och mykofenolatmofetil. Den exakta mekanismen som ligger bakom att dessa 5 IS-behandlingar leder till en ökad risk för PML är okänd. Hos patienter som tidigare har fått IS visar aktuella data ingen koppling mellan ett högre index och risk för PML. Den underliggande biologiska förklaringen för denna effekt är okänd.

Bild 1: Algoritm för beräkning av risken för PML

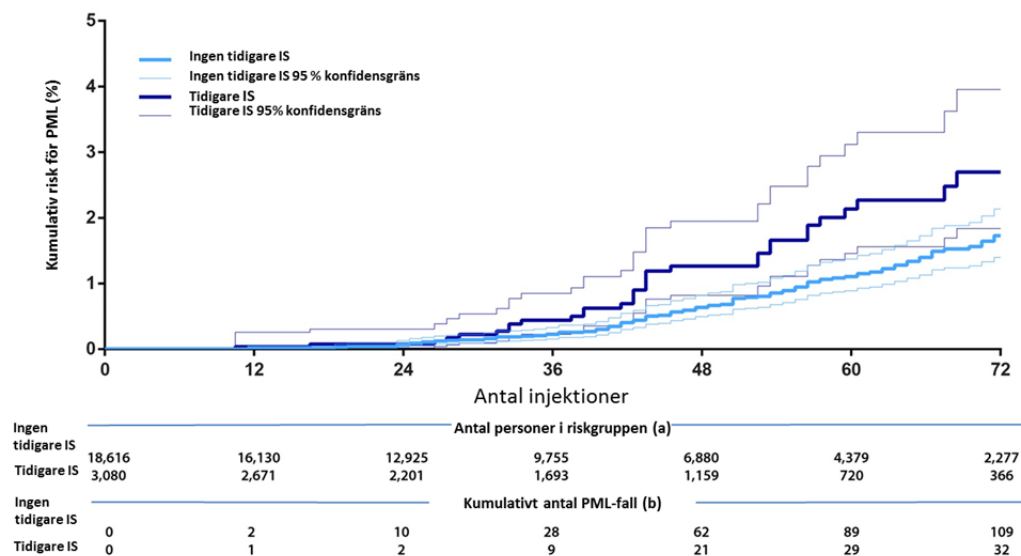


Natalizumab-exponering	Beräkning av risken för PML per 1 000 patienter				
	Patienter som inte använt immunosuppressivt läkemedel				Patienter som använt immunosuppressivt läkemedel
	Inget indexvärde	Antikroppsindex $\leq 0,9$	Antikroppsindex $> 0,9 \leq 1,5$	Antikroppsindex $> 1,5$	
1–12 mån	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13–24 mån	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25–36 mån	2	0,2	0,8	3	4
37–48 mån	4	0,4	2	7	8
49–60 mån	5	0,5	2	8	8
61–72 mån	6	0,6	3	10	6

För patienter som var positiva för anti-JCV-antikroppar beräknades risken med hjälp av Life Table-metoden baserat på den samlade kohorten av 21 696 patienter som deltog i de kliniska studierna STRATIFY-2, TOP, TYGRIS och STRATA. Ytterligare stratifiering av PML-risken med hjälp av anti-JCV-antikroppsindexintervallet för patienter som inte tidigare fått immunosuppressiv behandling erhöles genom att kombinera den totala årliga risken med antikroppsindexdistributionen. Risken för PML hos patienter som var positiva för anti-JCV antikroppar som tidigare behandlats med immunosuppressivt läkemedel baseras på kliniska data för TYSABRI där den immunosuppressiva behandlingen omfattades av följande immunosuppressiva läkemedel: mitoxantron, methotrexat, azathioprin, cyklofosfamid och mycophenolat mofetil. Risken för PML hos patienter som var negativa för anti-JCV-antikroppar estimerades grundat på data efter marknadsintroduktion från ungefär 125 000 TYSABRI-exponerade patienter.

En del läkare kan ha nytta av en Kaplan Meier (KM)-kurva för att kunna tillhandahålla en visuell representation av den kumulativa PML-risken över tid med hjälp av en tid-till-händelse-analys (bild 2). I KM-kurvan representerar beräkningen av PML-risken vid en given tidpunkt den totala kumulativa risken upp till den punkten (till exempel representerar riskberäkningen vid tidpunkten 48 månader på KM-kurvan den totala risken upp till 48 månader, inte risken mellan 24 och 48 månader). Precis som i bild 1 togs data för dessa analyser från den sammanlagda kohorten av 21 696 patienter som deltog i de kliniska prövningarna STRATIFY-2, TOP, TYGRIS och STRATA. Dessutom tog man hänsyn till varje patients behandlingstid och redovisade avhoppare (t.ex. vid utsättning av behandlingen).

Bild 2: Kumulativ risk för PML över tid för patienter som är positiva för anti-JCV-antikroppar och stratifierade av tidigare IS-behandling



NOTERING 1: Antal PML-fall efter 72 injektioner: ingen tidigare IS = 11, Tidigare IS = 4. NOTERING 2: För patienter som saknar data om anti-JCV-antikroppstatus och/eller tidigare IS-behandling används multipel imputeringsmetodologi för att imputera status. (a) Genomsnittligt antal personer som deltog i studien och som inte drabbades av händelsen i slutet av den angivna tiden över multipla imputationer. (b) Kumulativt antal PML-fall i slutet av den angivna tiden.

KÄLLA: TYSABRIMS/PRAC-ART20/POOLED/F-TTPML-KN-PRIORIS-MIS-V2.SAS

2.8 Rekommenderad patientövervakning

Anti-JCV-antikropps-testning

Anti-JCV-antikropps-testning i serum ger stödande information för riskstratifiering av TYSABRI-behandling. Att testa för anti-JCV-antikroppar i serum innan insättning av TYSABRI-behandling eller hos patienter som behandlas med TYSABRI med en okänd antikroppsstatus rekommenderas. Patienter som är negativa för anti-JCV-antikroppar kan fortfarande löpa risk för PML på grund av en ny JCV-infektion, fluktuerande antikroppsstatus eller ett falskt negativt testresultat. Förnyad provtagning av anti-JCV antikroppsnegativa patienters var 6:e månad rekommenderas. Förnyad provtagning av patienter med lågt index som inte tidigare fått immunosuppressiv behandling var 6:e månad efter 2 års behandling rekommenderas för att kunna informera om lämplig MRT-övervakning av patienten.

STRATIFY-1 studien visade att ungefär 11% av patienterna ändrade serostatus från anti-JCV antikroppsnegativ till positiv per år. Ungefär 12–16 % serostatusförändring från antikroppsnegativ till positiv i andra generationens prövning rapporterades i Unilabs icke-kliniska data under en medianduration på 12 månader. I den kliniska studien STRATIFY-2 ändrade ungefär 6 % av patienterna serostatus från antikropps-JCV-positiv till negativ per år. Patienter som testar positivt för anti-JCV-antikroppar vid någon tidpunkt ska anses löpa en ökad risk för att utveckla PML, oberoende av tidigare eller senare antikropps-testresultat. Från den tillgängliga longitudinella STRATIFY-2-studien, hos patienter som ändrade serostatus från positiv till negativ, var den sista medianindexnivån före testning av antikroppsnegativ 0,44 (25:e kvartilen = 0,34; 75:e kvartilen = 0,55), vilket var nära den avslutande indexnivån på 0,4. Dessutom visade resultat från en annan longitudinell studie att 1 av 13 seropositiva patienter återgick till att vara seronegativa, mestadels patienter med en titre på $\leq 0,6$, dvs. också nära den avslutande punkten för positiv/negativ.

Patienter som testar positivt för anti-JCV-antikroppar vid någon tidpunkt ska anses löpa en ökad risk för att utveckla PML, oberoende av tidigare och senare antikropps-testresultat.

Provtagning ska endast genomföras med ett ändamålsenligt och validerat test. T.ex. STRATIFY JCV. Provtagning av Anti-JCV antikroppar ska inte användas för att diagnostisera PML. Provtagning av Anti-JCV antikroppar bör inte utföras under, eller under de närmaste två veckor efter plasmabytte på grund av avlägsnandet av antikroppar från serum.

Rekommenderad MRT-övervakning

MRT i den kliniska behandlingen av MS har visat sig vara ett användbart verktyg för patientövervakning. Det kan bidra till att särskilja PML-lesioner från MS-plack hos patienter som utvecklar nya neurologiska symtom eller tecken under behandling. Rekommendationerna för MRT-övervakning sammanfattas nedan:

- Ny MRT (vanligtvis inom 3 månader) före påbörjandet av behandlingen med TYSABRI rekommenderas. MRT bör genomföras minst en gång årligen.** Läkare ska utvärdera det årliga MRT-resultatet hos asymtomatiska patienter som behandlas med TYSABRI för tecken på PML.
- Mer frekvent MRT-övervakning var 3:e till var 6:e månad med hjälp av ett förkortat protokoll ska övervägas hos patienter som löper högre risk för PML.** Detta innefattar:

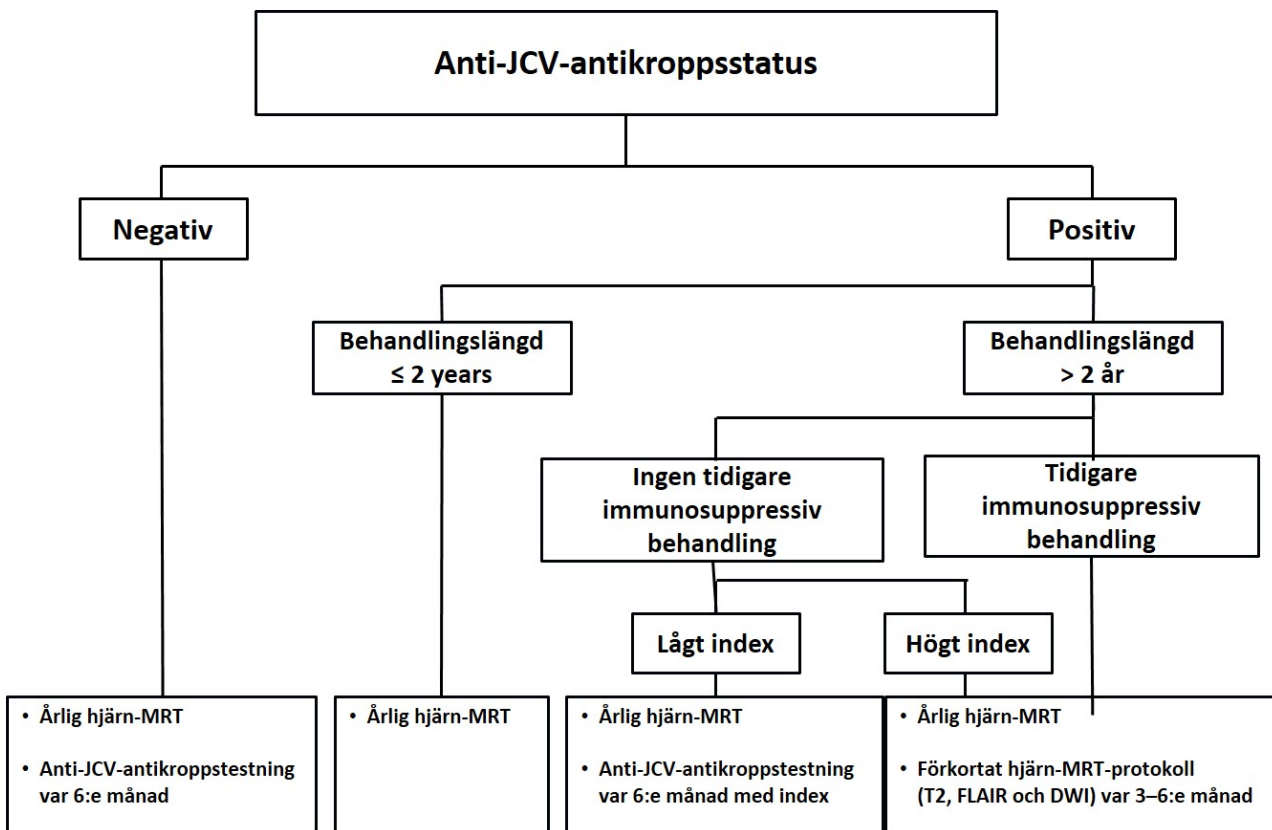
- patienter som har alla tre riskfaktorerna för PML (dvs. är anti-JCV-antikroppspositiva **och** har behandlats med TYSABRI i mer än 2 år, **och** tidigare har fått immunosuppressiv behandling
- patienter med ett högt anti-JCV-antikroppsindex som har behandlats med TYSABRI i mer än 2 år och som inte tidigare har fått immunosuppressiv behandling.

Aktuell evidens tyder på att risken för PML är låg vid ett index lika med eller lägre än 0,9 och ökar betydligt över 1,5 för patienter som har behandlats med TYSABRI i mer än 2 år. Beslut rörande MRT-övervakning ska ta denna evidens i beaktande och läkare rekommenderas fatta beslut angående de patienter med indexvärden mellan 0,9 och 1,5.

Patienter med tidigare immunosuppressiv behandling löper en ökad risk för PML. Inga studier har genomförts för att utvärdera effekten och säkerheten av TYSABRI hos patienter som byter från ett sjukdomsmodifierande läkemedel med immunosuppressiv effekt. Det är okänt om byte från dessa behandlingar till TYSABRI medför en ökad risk för PML, varför dessa patienter bör monitoreras mer frekvent (i likhet med patienter som byter från ett immunosuppressivt läkemedel till TYSABRI) (se ovan).

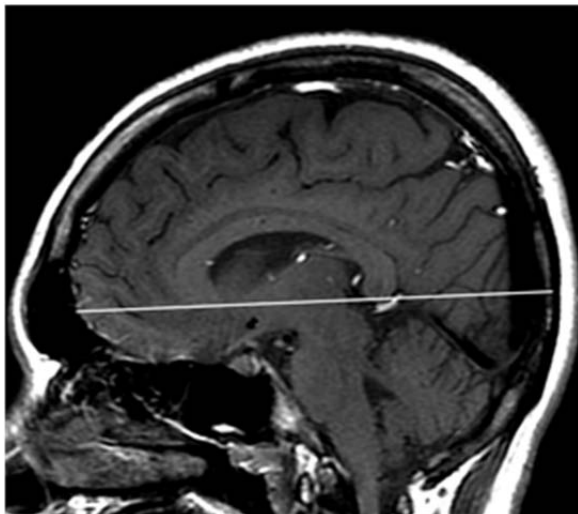
En sammanfattning av den rekommenderade övervakningen finns i bild 3.

Bild 3: Rekommenderad patientövervakning



Standardmässigt protokoll för MRT-undersökning av hjärnan (för baslinje- och årliga rutinundersökningar för alla patienter):

- **Skannerns fältstyrka > 1,0 T, snittjocklek < 5 mm utan mellanrum och med täckning av hela hjärnan**
- **Axiala bilder obligatoriska från subcallosala linjen**



Fullständigt MRT-protokoll

Sagittal och axial 2D FLAIR eller 3D FLAIR

Axial FSE PD/T2

Axial DWI

Axial T1W spin echo för och efter kontrast

Gd injektion 0,1 mmol/kg under 30 sekunder

Fem minuters fördröjning efter kontrastinjektion

Mer frekventa MRT-undersökningar på patienter med högre risk ska utföras med hjälp av ett förkortat protokoll. (FLAIR/T2-viktad och diffusionsviktad avbildning [DWI]).

Förkortat MRT-protokoll (MRT-screening) för säkerhetsövervakning hos högriskpatienter

Sagittal och axial 2D FLAIR

Axial FSE PD/T2W

Axial DWI

Om MRT-lesionerna tyder på PML ska ett fullständigt MRT-protokoll med kontrastmedel genomföras.

När MRT-lesioner som tyder på PML upptäcks ska MRT-protokollet utökas till att innefatta kontrastförstärkt T1-viktad avbildning för att detektera inflammation och en möjlig överensstämmelse mellan PML och PML-IRIS, särskilt under uppföljning. Det rekommenderas även vid förfrågan om uppföljande MRT att behandlande läkare informerar radiologer om att PML eller andra opportunistiska infektioner skall övervägas som differentialdiagnoser.

3 DIAGNOS AV PML

Inklusive klinisk och MRT differentiering mellan PML och MS symptom/lesioner

3.1 Allmänna principer

Följande punkter ska beaktas vid omhändertagandet av MS-patienter med TYSABRI®-terapi.

- Alla TYSABRI®-behandlade patienter ska genomgå regelbundna kliniska uppföljningar för att möjliggöra tidig upptäckt av förändringar i neurologisk status. Om några nya neurologiska symtom utvecklas hos patienter som behandlas med TYSABRI® ska PML alltid övervägas som diagnos.
-
- Patienter, deras partners och vårdgivare måste informeras om symtom som kan tyda på tidig PML (se avsnitt 8.2 och bilaga 3: Informationskortsamt bilaga 4: Formulär inför påbörjandet av behandling, Formulär inför fortsatt behandling samt Formulär för utsättningen av behandling) och bli informerade om behovet att vara uppmärksam på dessa symptom under TYSABRI behandling och under ytterligare 6 månader efter sista dosen av TYSABRI (PML har rapporterats upp till 6 månader efter sista dosen av TYSABRI hos patienter som inte uppvisat symtom på PML vid tiden för avbrytandet av behandlingen).
- **I alla fall där ytterligare undersökning av förändrad neurologisk status eller förändringar i MRT av hjärnan är indicerad, ska TYSABRI® avbrytas och inte startas på nytt förrän annan patologi än MS med säkerhet har uteslutits. Ett kortare avbrott av TYSABRI®-behandlingen, i dagar eller veckor, förväntas inte äventyra dess behandlingseffektivitet baserat på läkemedlets farmakodynamik.**
- **Beslutet att i något skede avbryta TYSABRI® kan baseras på den första kliniska bilden, MRT-resultat, utvecklingen av symtom eller fynd och/eller svaret på kortikosteriodbehandling.**
-
- **Om PML bekräftats ska TYSABRI®-behandlingen sättas ut permanent.**
- **TYSABRI®-administrering ska endast återupptas om en PML-diagnos har uteslutits (om nödvändigt genom upprepade kliniska, MRT- och laboratorieundersökningar om misstanke om PML kvarstår).**

3.2 Klinisk differentiering mellan PML och MS-skov

Följande vägledning och algoritm (figur 4) beskriver ett förslag till klinisk bedömning av nya eller förvärrade neurologiska symtom hos MS-patienter som behandlas med TYSABRI.

Nya eller återkommande neurologiska symtom ska föranleda noggrann utvärdering för att fastställa den bakomliggande patologin, t.ex. MS eller PML. Det är viktigt att notera att förekomsten av nya uppträdande neurologiska symtom inte krävs för att diagnosticera PML vid MRT-resultat som överensstämmer med PML och förekomsten av JC-virus i centrala nervsystemet (CSF eller i hjärnvävnaden). Fall av asymtomatisk PML har rapporterats. Hos både hög- och lågrisk asymtomatiska patienter ska eventuella nya misstänkta lesioner som upptäcks vid rekommenderad MRT-utvärdering för att övervaka PML-risken utvärderas noggrant, särskilt när ett förkortat protokoll har genomförts (se nästa avsnitt MRT-differentiering mellan PML och MS-skov). Tabell 1 belyser de kliniska kännetecken som hjälper till att differentiera mellan MS och PML. Det bör noteras att tabellen inte inkluderar allt och att det kan finnas ganska stor överlappning mellan de två sjukdomarnas symtom. Läkare ska vara medvetna om att den kliniska bilden vid PML eller andra opportunistiska infektioner kan vara svåra att skilja från MS, särskilt tidigt i förloppet. Anamnesen och mönstret på tidigare och nuvarande symtom och tecken är viktiga att notera och kommer att underlätta uppföljningen av TYSABRI-behandlade patienter.

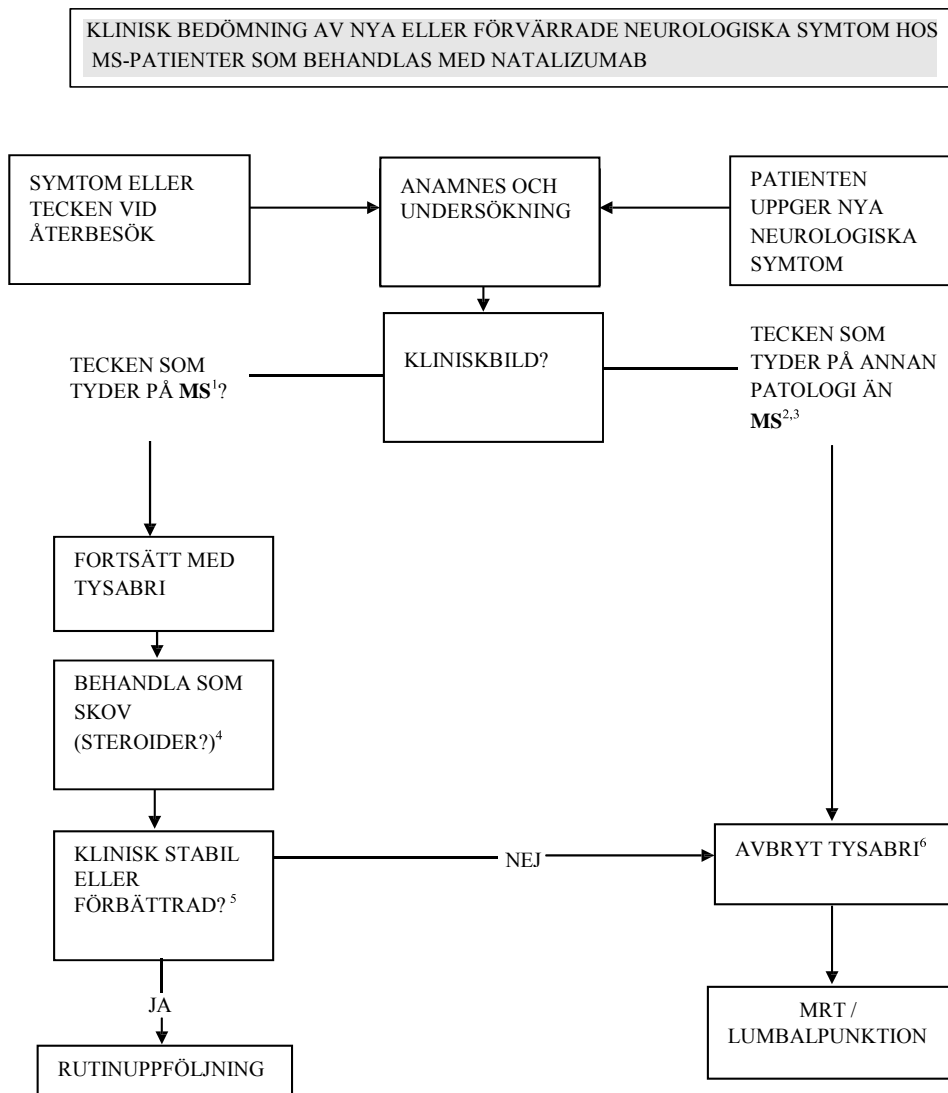
Tabell 1. Kliniska tecken på MS och PML

	Kännetecken som indikerar:	
	¹ MS	² PML
Debut	Akut	Subakut
Utveckling	<ul style="list-style-type: none"> ▪ timmar till dagar ▪ Stabiliseras vanligtvis ▪ Försvinner spontant även utan behandling 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ veckor ▪ Progredierande
Klinisk presentation	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Diplopi ▪ Parestesi ▪ Parapares ▪ Optikusneurit ▪ Myelopati 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Afasi ▪ Beteendemässig, kognitiv och neuropsykologisk förändring ▪ Retrochiasmal synpåverkan ▪ Hemipares ▪ Krampanfall ▪ Ataxi (för GCN)

Referens: Kappos *et al.*, 2011

Om den kliniska presentationen inte kan utesluta PML, ska ytterligare undersökningar som inkluderar MRT-undersökning (figur 5, tabell 2) och/eller lumbalpunktion samt utvärdering av cerebrospinalvätska (CSF) (figur 6) ske så snart som möjligt. En slutgiltig diagnos på PML ska endast ställas på grundval av den kliniska bilden eller MRT-fynd och identifiering av JC-virus DNA i centrala nervsystemet (CNS).

Figur 4. Klinisk bedömning

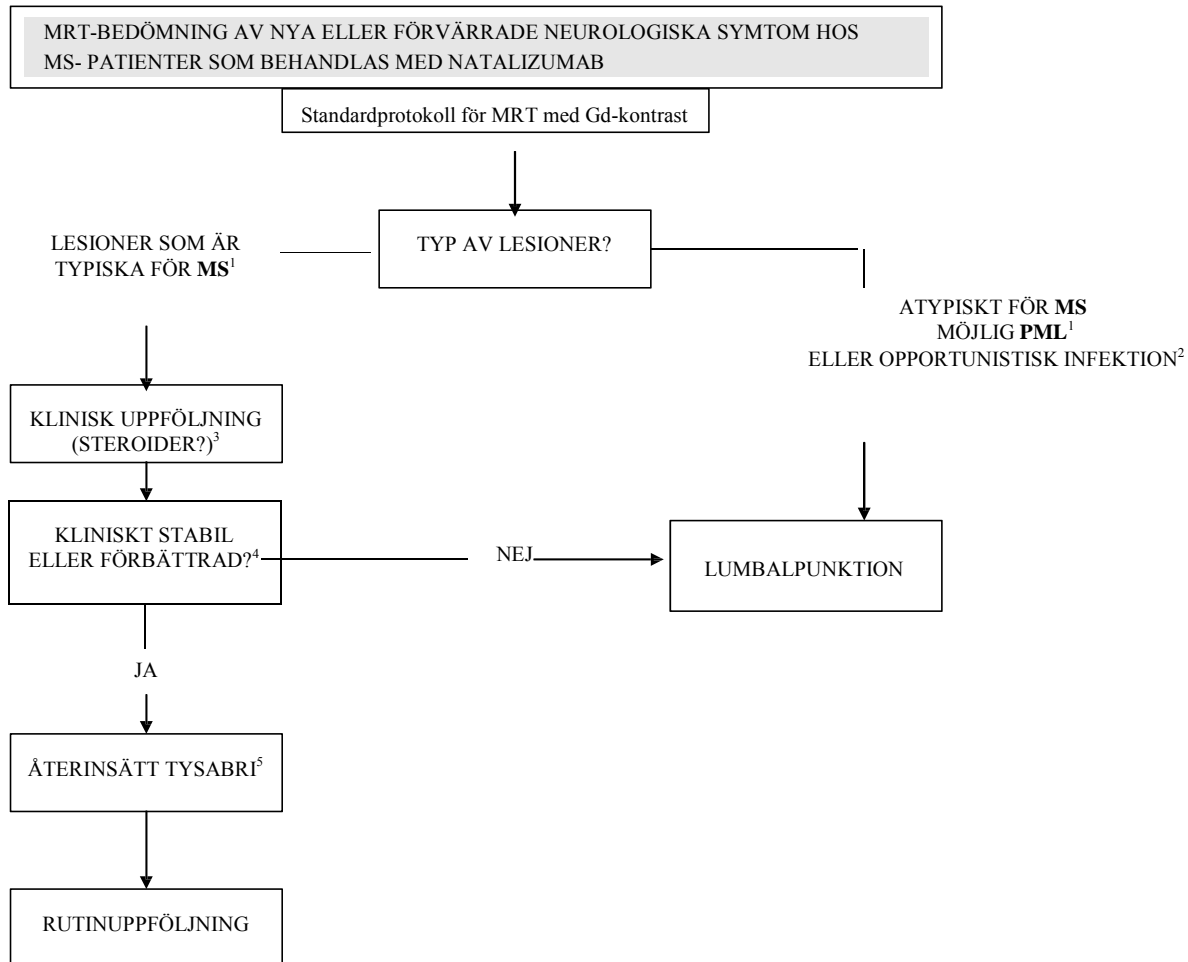
¹ Se tabell 1² Se Tabell 1³ Läkare bör överväga annan patologi än MS förutom PML, speciellt opportunistiska infektioner⁴ Skov bör behandlas i enlighet med vanlig klinisk praxis. En kort engångskur med steroider kan övervägas i fall där PML på kliniska grunder är osannolikt. Avsaknad av svar på steroidbehandling bör föranleda ytterligare undersökning.⁵ Kliniska fynd ska jämföras med de som registrerats vid början av denna episod⁶ Om någon annan patologi än MS misstänks bör **ALLA kommande infusioner** skjutas upp tills PML eller andra opportunistiska infektioner slutgiltigt har utesluts.Referens: Kappos *et al.*, 2011

3.3 MRT-differentiering mellan PML och MS-skov

Ett standardiserat protokoll för MRT, lämpligen både med och utan kontrast, vid uppföljningen av patienter som får TYSABRI, föreslås för att få bästa möjliga bilder för kliniskt beslutsfattande som hjälp vid kliniskt beslutsfattande (Yousry *et al.*, 2006. Yousry 2012). FLAIR är den känsligaste sekvensen för upptäckt av PML (Wattjes *et al.* Nat. Rev Neurol. 2015).. Diffusionsviktade avbildningssekvenser kan också vara till hjälp för att skilja nya lesioner från kronisk MS-plack och MRT-förändringar från en tidigare undersökning (Wattjes *et al.*, 2015; Mader *et al.*, 2003). Sekvensparametrarna för MRT vid varje undersökning bör väljas så att en bra återgivning av CNS-anatomin erhålls och MS-lesionerna visualiseras. Konsekvent användning av standardprotokollet för MRT kommer att underlätta igenkännandet av tidiga förändringar på MRT.

Figur 5. MRT-utvärdering (se avsnitt 3.1) Behandling med TYSABRI måste avbrytas och får inte återupptas förrän PML-patologi har uteslutits på ett övertygande sätt.

Om den kliniska bilden inger misstanke om PML och ingen MRT finns lättillgänglig, bör inte laboratorieundersökningar, t.ex. lumbalpunktion, för att utesluta PML skjutas upp.



¹ Se tabell 2. Jämförelse med en tidigare undersökning kan underlätta tolkningen av MRT-bilderna.

² Annan patologi än MS förutom PML bör övervägas, i synnerhet opportunistiska infektioner

³ Skov bör behandlas i enlighet med vanlig klinisk praxis. En kort engångskur med steroider kan övervägas i fall där PML på kliniska grunder är osannolikt. Avsaknad av respons på steroider bör föranleda ytterligare undersökning.

⁴ Kliniska fynd ska jämföras med de som registrerats vid klinisk presentation av denna episod

⁵ Återupptagande av TYSABRI®-behandling får endast övervägas när **PML och andra opportunistiska infektioner definitivt har uteslutits** på grundval av kliniska fynd och/eller ytterligare undersökningar.

Tabell 2. Kännetecken som visualiseras med MRT som ska beaktas vid differentialdiagnos av MS och PML.

Kännetecken	Multipel skleros	PML
Lesionslokalisering	Fokal, periventrikulär eller djupt liggande vit substans. Skador förekommer i alla områden av hjärnan, synnerven och ryggmärgen.	Asymmetrisk, fokal eller multifokal. Subkortikal eller diffus vit substans. Kortikal grå substans och djupt liggande grå substans, hjärnstam, mittersta cerebrala pedunklar. PML syns inte i ryggmärgen eller synnerverna.
Lesionsform och lesionsgränser	Äggformade eller flamformade; skarpa kanter, ofta perilesionala ödem.	Oregelbunden form, fingerlika projektioner mot cortex. Oskarpa kanter mot vit substans, skarp kant mot grå substans.
Utbredningssätt	Initial utvidgning inom dagar eller veckor och minskar i storlek inom månader.	Progressiv storleksökning.
Masseffekt	Stora akuta lesioner kan ha masseffekt.	Ingen masseffekt.
T2-viktade bilder	Homogen hyperintensitet med omgivande ödem.	Diffus hyperintensitet, ofta medpunktformigt mikrocystiska inklusioner. Perilesionala knutor i närheten av primärlesionen (liknande Vintergatan).
T1-viktade bilder	Akuta lesioner: hypointensiva eller isointensiva. Ökande signalintensitet med tiden.	Isointensiv till hypointensiv vid debut, med minskande signalintensitet över tid.
FLAIR-bilder	Hyperintensiv, skarpa konturer.	Hyperintensiv. Känsligaste sekvensen för upptäckt av PML.
Kontrastförstärkning i akuta lesioner	Homogen nodulär, ring- eller öppen ringförstärkning som anpassar sig efter lesionens form och storlek över 1-2 månader.	43 % av lesionerna visar förstärkning vid presentation med ett ojämnt/fläckvis eller nodulärt utseende. Förstärkning anpassar sig inte till lesionens storlek eller form. Ökad förstärkning med IRIS.
DWI	Akuta förändringar hyperintensiva. Kroniska lesioner isointensiva.	Akuta lesioner är hyperintensiva. Särskiljer nya PML-lesioner inom områden av kronisk WM sjukdom. Inga restriktioner på ADC kartorna .
Atrofi	Diffus atrofi med progressiv MS-sjukdom.	Post PML-IRIS-encefalomalaci och diffuse hjärnatrofi på drabbade områden.

(Referens: Kappos 2011; Yoursy 2012; Wattjes & Barkhof 2014)

3.4 Laboratoriemässig differentialdiagnostik mellan PML och MS-skov

Denna algoritm är ett förslag på hur laboratorieundersökningar kan integreras med kliniska bedömningar och MRT-utvärderingar hos patienter som behandlas med TYSABRI (figur 6).

Detektion av JCV-DNA med PCR i cerebrospinalvätskan hos en patient med eller utan symtom med MRT-resultat som överensstämmer med PML bekräftar diagnosen på PML. Ett negativt fynd av JCV med PCR-teknik bör emellertid inte utesluta en möjlig diagnos av PML. Beroende på den kliniska bilden och tillgängligheten till MRT-resurser kan analysen av CSF mycket väl genomföras tidigt. Om JCV-DNA inte kan detekteras i CSF och/eller om den kliniska misstanken på PML fortfarande är stark, bör en förnyad lumbalpunktion genomföras. Hjärnbiopsi för att detektera JCV skall övervägas om JCV-DNA inte kan hittas i CSF efter upprepade tester, speciellt om resultatet baseras på en metod med en detektionsgräns (LoD) som är högre än det rekommenderade 10 kopior/mL (se nedan) och misstankarna är fortsatt starka efter klinisk bedömning och MRT.

CSF analys för JCV DNA

CSF prover ska analyseras så snabbt som möjligt för att underlätta diagnos av PML.

Analysen ska baseras på kvantitativ Realtids-PCR-metodik för att maximera känslighet och specificitet för detektion, och det rekommenderas att använda en analys med ett lägsta detektionsgränsvärde (LoD) på minst 10 kopior/mL. Denna detektionsgräns är diagnostiskt relevant då PML har bekräftats hos patienter med låg mängd kopior i CSF.

Om fortsatt klinisk eller MRT-baserad misstanke om PML kvarstår trots att ett lokalt eller referenslaboratoriums resultat är negativt (dvs. icke detekterat) för JCV DNA med PCR, och särskilt om resultatet är baserat på en analys med ett LoD som ger lägre känslighet än det rekommenderade 10 kopior/mL, så rekommenderas vidare test för JCV DNA (samma CSF prov eller ett nytt likvärdigt prov).

Marknadstillståndsinnehavaren certifierar inte några laboratorier. För närvarande, vid skrivandet av denna information, känner dock marknadstillståndsinnehavaren till ett centralt laboratorium (Focus Diagnostics, Cypress, Kalifornien och Unilabs, Köpenhamn, Danmark) som kan erbjuda Realtids PCR specifik analys för detektion av JCV DNA i cerebrospinalvätskan.

Realtidsanalysen hos Unilabs utvecklades och kvalificerades vid marknadsföringstillståndsinnehavarens translationsvetenskapliga avdelning och överfördes till Unilabs för validering och klinisk användning. Realtidsanalysen vid Unilabs har en detektionsgräns (LoD) på 10 kopior/mL. En head-to-head jämförelse av känsligheten av analysen mellan Unilabs och NIH (National Institute of Health i USA) har ej genomförts. Dock har dessa känslighetsbedömningar beskrivits som likvärdiga i litteratur som publicerats av NIH då liknande virala standarder och kontroller har används under utvecklingen av analysen,

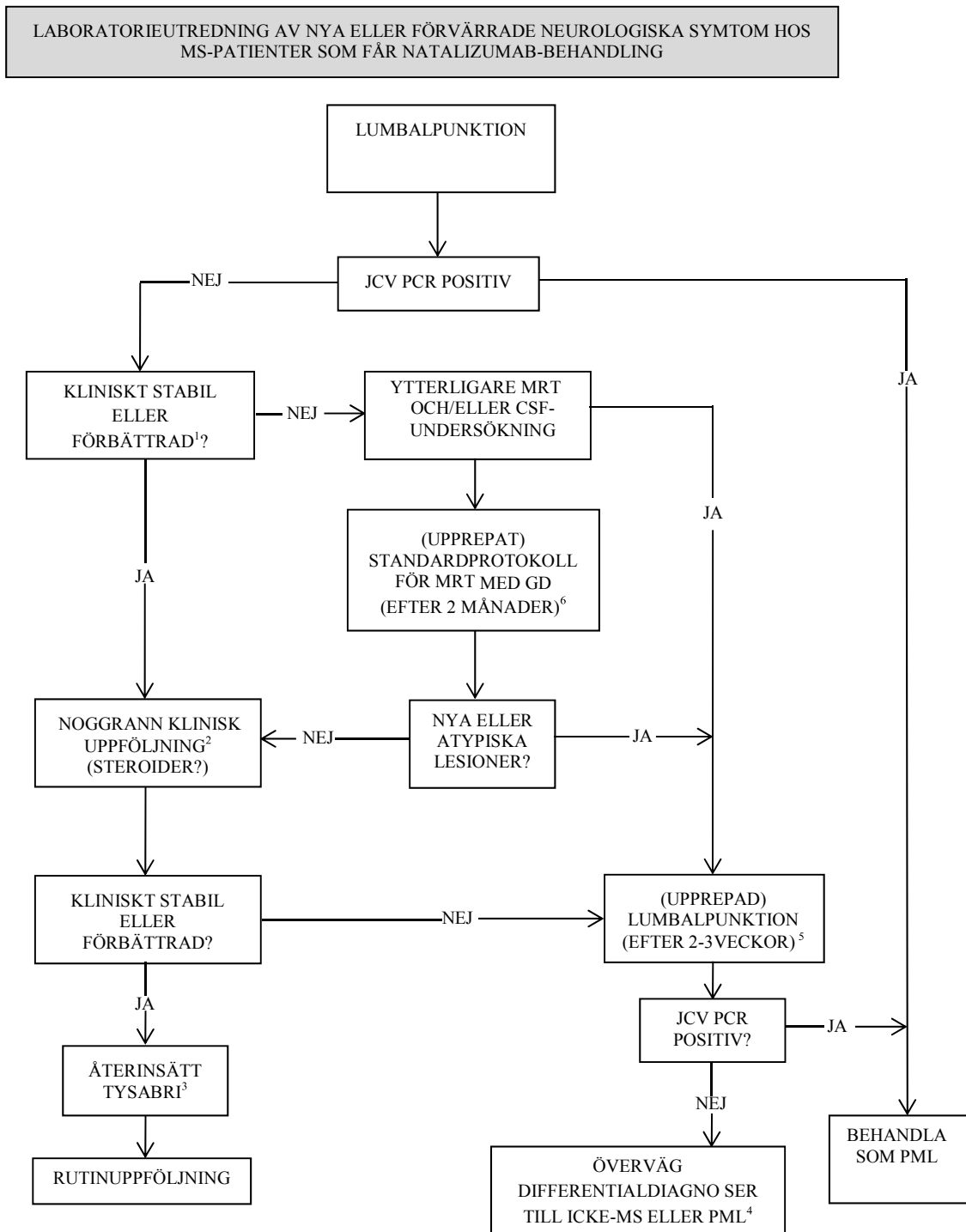
Testlaboratorium:

Unilabs a.s.
Nygaardsvej 32
DK-2100 Copenhagen, Denmark

<http://www.stratifyjcv.com>
Phone: +45 3374 3077
Fax: +45 3374 3075
E-mail: helpdesk@unilabs.com

För detaljer om insamling, hantering och transport av prover till centrallaboratoriet (Unilabs) kontakta den medicinska avdelningen i Biogen Finland Oy eller se webbsidan www.stratifyjcv.com.

Figur 6. Laboriemässig differentialdiagnostik (se avsnitt 3.1, behandling med TYSABRI måste upphöra och inte återupptas förrän PML-patologi har uteslutits på ett övertygande sätt).



¹ Kliniska fynd ska jämföras med dem som noterats i början av denna episod.

² Noggrann klinisk uppföljning torde vara bedömningar minst varannan vecka. Skov bör behandlas i enlighet med vanlig klinisk praxis. En kort engångskur med steroider kan övervägas i fall där PML på kliniska grunder är osannolikt. Uteblivet svar på steroidbehandling bör föranleda ytterligare undersökning.

³ Återupptagande av TYSABRI®-behandling får endast övervägas när PML och andra opportunistiska infektioner definitivt har uteslutits på grundval av kliniska fynd och/eller ytterligare undersökningar.

⁴ Annan patologi än MS förutom PML bör övervägas, speciellt opportunistiska infektioner, eller överväg hjärnbiopsi för att konfirmera/utesluta förekomsten av JCV.

⁵ Påskynda omtest om progressiva kliniska symtom kvarstår.

⁶ Eller tidigare, om nödvändigt.

4 BEHANDLING AV PML

Totalt sett har användningen av antivirala medel, såsom cidofovir och cytarabin, för behandling av PML visat sig vara ineffektiva när det gäller att förbättra utfallet hos patienter med PML (Hall 1998; Aksamit 2001; Marra 2002; Gasnault 2001).

Immunrekonstitution (återställande av normal immunfunktion) tycks vara den effektivaste behandlingen på grundval av bevis som härrör från undersökningar inom två områden. Det första är vid HIV där insättandet av HAART-behandling kan vända sjukdomen och förbättra utfallet om PML inträffar hos en obehandlad person. Det andra gäller om PML inträffar hos transplanterade patienter och där utfallet förbättras om immunsuppressionen kan reduceras.

Tillgängliga data tyder på att tidigt PML-igenkännande och -åtgärd kan förbättra utfallet (Antinori *et al.*, 2003; Berenguer *et al.*, 2003; Clifford *et al.*, 1999; Crowder *et al.*, 2005; Geschwind *et al.*, 2001; Shitrit *et al.*, 2005). Det är möjligt att det tidiga igenkännandet av PML och avbrytandet av behandlingen med TYSABRI möjliggör immunrekonstitution, vilket bidrog till att den MS-patient som rapporterades av Langer-Gould och medarbetare (2005) överlevde. Effekten av plasmabyte (PLEX) på TYSABRI's clearance och farmakodynamik utvärderades i en studie med 12 MS-patienter. En skattning av total läkemedelseliminering efter 3 plasmabyten (under ett tidsintervall på 5–8 dagar) var ca 70–80 % (Khatri *et al.*, 2009). Detta kan jämföras med ca 40 % minskning som observerades efter endast utsättning av läkemedlet (utan plasmabyte) under en likartad observationsperiod. Dessa data tyder också på att extra plasmabyten (upp till totalt 5 över en 10-dagars period) skulle kunna krävas för att mer varaktigt reducera

TYSABRI-koncentrationerna till under subterapeutiska nivåer. Detta kan vara till nytta för att snabbare återställa immunkompetens och därför möjligen kontrollera JC-virusinfektionen. Den kliniska nyttan med plasmabyte (PLEX) eller immunoabsorption (IA) för att avlägsna TYSABRI och påskynda immunrekonstitution är inte känd. En genomgång av ytterligare fall tillsammans med utvärdering av långsiktig klinisk status hos patienter efter PLEX eller IA är nödvändig innan några säkra slutsatser kan dras om den kliniska nyttan med dessa åtgärder. Dessutom bör läkaren vara medveten om en konsekvens av immunrekonstruktion, när denna vidtagits för tillfrisknande från PML; IRIS (se nedan) med klinisk associerad försämring kan uppträda innan någon förbättring kan ses. Detta kliniska tillstånd har så här långt efter marknadsföring observerats i majoriteten av PML-fallen

4.1 Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS)

Klinisk neurologisk försämring hos patienter med PML och/eller JCV GCN kan orsakas av JCV-medierad förstörelse av CNS-vävnad, eller efter återskapad immunologisk funktion, en intracerebral immunologisk inflammatorisk reaktion känd som Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS). Vanligen uppkommer misstanke om IRIS när patienter med PML uppvisar tecken på klinisk försämring oftast, men inte alltid, tillsammans med gadoliniumförstärkning av PML-lesioner med eller utan masseffekt på hjärn-MRT. Den kliniska försämringen beror på en lokal inflammatorisk reaktion, inkluderande ödem, och manifesterar en försämring av neurologiska symtom inklusive hemipares, ataxi, talrubbingar, synrubbingar, kognitiva/beteendeförändringar och krampanfall (beroende på lokaliseringen av IRIS). Allvarliga sequelae kan uppträda, bland dem komatillstånd och död. Även om JC-virusnivåerna i CSF kan förväntas sjunka vid IRIS, är det också möjligt att en ökning noteras pga nedbrytning av blod- hjärnbarriären och frisättning av JCV från celler som lyseras i samband med IRIS.

Hos HIV-patienter uppkommer vanligen IRIS inom 2 till 3 månader efter att HAART påbörjats. Hos patienter behandlade med TYSABRI har IRIS uppkommit inom dagar till veckor efter att TYSABRI avlägsnats genom plasmabyte (PLEX) eller immunoabsorption (IA). Även om den inflammatoriska reaktionen som följer av immunrekonstitutionen kan vara ett nödvändigt steg för att avlägsna JCV-infekterade celler, kan det bli nödvändigt att behandla den aktiva

immunologiska reaktionen för att förebygga potentiella skador orsakade av IRIS (Talan 2009; Elston and Thacker, 2009) och den kan vara livshotande och därför kräva behandling på intensivvårdsavdelning. Av denna anledning kan, efter PLEX eller IA, återkommande klinisk kontroll av patienter, inklusive MRT-utvärdering, vara till hjälp för att upptäcka IRIS på ett tidigt stadium. Diagnos och behandling av IRIS är ett kontroversiellt ämne och det finns ingen konsensus gällande behandlingen. Det har dock under senare tid föreslagits att kortikosteroider är användbara för behandling av IRIS, speciellt hos patienter med svår till livshotande IRIS (Tan *et al.*, 2009, Clifford *et al.*, 2010). Följande steroidregimer har rapporterats vid behandling av IRIS i litteraturen:

- 1) Peroralt prednisolon 1,5 mg/kg/dag under 2 veckor med nedtrappning under 2 månader.
- 2) Intravenöst metylprednisolon (1 g/dag under 3 eller 5 dagar) med peroral nedtrappning under 2 månader.

Om ytterligare försämring sker under steroidnedtrappningen och detta bedöms vara orsakat av fortsatta eller nya inflammatoriska reaktioner, kan en ytterligare behandlingsomgång med steroider i högre doser bli nödvändigt.

Profylaktisk steroidbehandling rekommenderas inte för tillfället. Eftersom den vetenskapliga och medicinska kunskapen, inklusive diagnoskriterierna och behandlingen av IRIS, utvecklas snabbt så uppmanas till kontakt med den medicinska avdelningen i ert land för att få tillgång till den mest uppdaterade informationen om behandlingsrekommendationerna.

5 PROGNOSEN

Tidig diagnos, klinisk övervakning och MRT-övervakning, avslutad TYSABRI behandling samt plasmabytning (PLEX) kan förbättra prognosen vid PML för patienter behandlade med TYSABRI. Av de 582 bekräftade PML fall efter marknadsföring (rapporterade globalt fram till 7 augusti 2015) var 173 fall från kliniska- eller observationsstudier och 409 spontant rapporterade fall. Överlevnaden för dessa patienter är 77 % (448 av 582) och mortaliteten är 23 % (134 av 582).

Asymtomatisk PML (jämfört med symtomatisk PML)

Fall av asymtomatisk PML har rapporterats som initialt misstänktes på grund av MRT-fynd och senare bekräftades av positiva JCV-DNA-tester i CSF. Fram till 4 juni 2015 var 62 av 566 konfirmerade PML fall (10,9 %) kliniskt asymtomatiska vid PML diagnos och identifierades initialt med MRI. 48 av 62 fall följdes upp 12,4 och 11,8 månader (1 till 33,6 månader). Vid tidpunkten för den sista uppföljningen var 95 % (59/62) av patienterna i livet och tre hade avlidit. Vid tidpunkten för analysen hade 63 % (39/62) av patienterna med asymtomatisk debut minst 6 månaders uppföljningsdata tillgängliga. Av de 48 patienter för vilka uppföljande information fanns tillgänglig förblev majoriteten (70,8 %; 34/48) fri från kliniska symtom, medan 29,1 % (14/48) blev symtomatiska efter PML-diagnosen. För de patienter som blev symtomatiska var medianlängden från första misstanken vid MRT-undersökning till debut av symtom 17 dagar (i genomsnitt 32,2 dagar i intervallet 1–151 dagar).

Asymtomatiska PML patienter hade en kortare tid från misstanke om PML till PML diagnos jämfört med symtomatiska PML patienter (medianlängd 28 dagar jämfört med 53 dagar). Dessutom hade asymtomatiska PML patienter en mer lokaliserad PML på hjärn-MRT vid tiden för misstanke jämfört med symtomatiska PML-patienter. En högre andel av de asymtomatiska patienterna hade unilobulära PML lesioner på MRI vid diagnos jämfört med symtomatiska PML patienter (60 % jämfört med 37 %). Omvänt hade 16 % av de asymtomatiska patienterna utbredd PML på MRT jämfört med 40 % av de symtomatiska patienterna.

Asymtomatiska patienter tycks ha en mindre ökning av funktionshinder med tiden, vilket reflekteras av de lägre EDSS-poängen och de högre Karnofsky-poängen efter PML-diagnosen jämfört med symtomatiska patienter (de symtomatiska patienterna hade emellertid en något högre nivå av funktionshinder före PML jämfört med de asymtomatiska patienterna). Patienterna med asymtomatisk PML hade också en högre överlevnadsgrad jämfört med symtomatiska patienter (95 % jämfört med 74 %).

6 PML som diagnosticeras efter utsättning av natalizumab

Även om majoriteten av PML-fallen har inträffat under behandling med TYSABRI finns det rapporter om fall som har identifierats mer än 4 veckor efter den sista injektionen. Av de 566 bekräftade fall av PML som hade rapporterats fram till 4 juni 2015 kände man till PML-debuten för 98 % (555). Sjuttiofyra (13 %) flal hade en PML-debut som inträffade mer än 4 veckor efter sista injektionen av TYSABRI. Åtta av dessa patienter (11 %) var asymtomatiska och den initiala misstanken om PML grundade sig på MRT-fynd. Nio patienter (12 %) hade avlidit och 65 (88 %) levde när analysen genomfördes. Exponeringstiden för TYSABRI varierade mellan 8 och 90 månader (medelvärde 43 och medianvärde 42,5), och majoriteten av patienterna (81 %; 60/74) hade fått >24 månaders behandling. Perioden mellan den sista TYSABRI-injektionen och PML-debuten varierade mellan 1 och 6 månader, med ett medel- och medianvärde på 2,1 respektive 1,8 månader; majoriteten av fallen (88 %; 65/74) uppträdde inom 3 månader efter den sista injektionen med TYSABRI.

Eftersom PML har upptäckts efter utsättning av TYSABRI hos patienter som inte uppvisade några tecken på PML vid tidpunkten för utsättningen ska patienter och läkare vara uppmärksamma på eventuella nya

tecken eller symtom som kan tyda på PML, och patienterna ska fortsätta med samma MRT-övervakningsprotokoll som associeras till deras risknivå för PML i ungefär 6 månader efter utsättning. Hänsyn ska även tas till byte av läkemedel till annan MS-behandling som associeras med potentiell eller identifierad risk för PML.

7 BIVERKNINGAR I SAMBAND MED INFUSIONER

7.1 Överkänslighet

I 2-åriga kontrollerade kliniska prövningar på MS-patienter inträffade överkänslighetsreaktioner hos upp till 4 % av patienterna. Anafylaktiska/anafylaktoida reaktioner inträffade hos mindre än 1 % av de patienter som fick TYSABRI. Alla patienter återhämtade sig utan restsymtom.

Överkänslighetsreaktionerna inträffade vanligen under infusionen eller inom 1 timme efter avslutad infusion.

Risken för överkänslighet var störst vid tidiga infusioner och hos patienter som på nytt exponerats för TYSABRI efter en inledande kort exponering (en eller två infusioner) och en längre period (tre månader eller mer) utan behandling. Risken för överkänslighetsreaktioner ska emellertid beaktas vid varje infusionstillfälle

7.2 Behandling av överkänslighetsreaktioner vid infusion i klinisk praxis

Resurser för behandling av överkänslighetsreaktioner skall finnas tillgängliga.

Efter spädning skall infusionen ges under cirka en timme och patienter skall observeras under infusionen och en timme efter avslutad infusion för att eventuella tecken och symtom på överkänslighetsreaktioner skall upptäckas. Vid överkänslighet under infusion (t.ex. urtikaria med eller utan åtföljande systemiska symtom, anafylaxi), ska administrering av läkemedlet omedelbart upphöra och intravenös infart upprätthållas för akutbehandling och vätskestöd.

Omedelbara överkänslighetsreaktioner ska behandlas alltefter hur allvarlig reaktionen är och i enlighet med vårdenhetens handlingsplan. Patienter som haft en överkänslighetsreaktion måste permanent avsluta behandlingen med TYSABRI.

7.3 Andra biverkningar i samband med infusioner

I 2-åriga kontrollerade kliniska prövningar på MS-patienter definierades en infusionsrelaterad händelse som en biverkning som inträffade under infusion eller inom 1 timme efter avslutad infusion. Dessa inträffade hos 23,1 % av MS-patienter som behandlades med TYSABRI (placebo: 18,7 %). Infusionsreaktioner inträffade också mer frekvent hos patienter som på nytt exponerats för TYSABRI efter en inledande kort exponering (en eller två infusioner) och vid en längre period (tre månader eller mer) utan behandling. De händelser som rapporterades vara vanligare med TYSABRI än med placebo inkluderade, förutom överkänslighetsreaktioner, yrsel, illamående, urticaria och muskelstelhet. Dessa händelser var vanligtvis lindriga, försvann i slutet av infusionerna och medförde inte att behandlingen avbröts. Om de enskilda symtomen är besvärande, kan symtomatisk behandling hjälpa, men det finns inga tillgängliga data rörande detta.

7.4 Antikroppar mot natalizumab i klinisk praxis

Efter ungefär 6 månaders behandling, bör risken för kvarstående antikroppar beaktas om effekten minskar eller om biverkningarna i samband med infusioner kvarstår (patienter som drabbas av en överkänslighetsreaktion ska avbryta behandlingen). I dessa fall ska närvaron av antikroppar utvärderas och om de förblir positiva i ett konfirmerade test efter minst 6 veckor ska behandlingen avbrytas eftersom bestående antikroppar är förknippade med en väsentlig minskad effekt hos TYSABRI och en ökad incidens av överkänslighetsreaktioner. Patienter som erhållit en kort inledande exponering med TYSABRI (1–2 injektioner) och sedan haft en längre period utan behandling löper större risk för att utveckla anti-natalizumab-antikroppar och/eller överkänslighet vid förnyad dosering. Därför ska närvaron av anti-natalizumab-antikroppar utvärderas och om dessa förblir positiva i ett konfirmerande test efter minst sex veckor ska patienten inte få fortsatt behandling med TYSABRI.

I Finland man kan beställa analys av antikroppar mot natalizumab från lokal testlaboratorium med testförkortningen S-NatsuAb eller S-TysbrAb.

8 RÅDGIVANDE VÄGLEDNING

Läkaren måste informera patienter om fördelarna och riskerna med TYSABRI och förse dem med ett patientinformationskort (se bilaga 3) innan terapin påbörjas, samt ge fortsatt rådgivning till patienten rörande riskerna med PML fortlöpande därefter. På grund av den ökade risken att utveckla PML med ökad behandlingstid, så skall för- och nackdelar med TYSABRI-behandlingen omprövas individuellt av specialistläkaren och patienten. Patienten skall efter 24 månader åter bli informerad om riskerna för PML med TYSABRI, och skall informeras tillsammans med sin vårdgivare om tidiga tecken och symtom på PML. Patienter som avslutar behandling med TYSABRI ska också informeras om att det finns fall av PML som har uppstått hos patienter i upp till 6 månader efter sista dosen av TYSABRI. I en sådan situation ska samma övervakningsprotokoll fortsätta att användas i ungefär 6 månader efter utsättningen av TYSABRI. Mallar för formulären inför påbörjande av behandling, fortsatt behandling med respektive utsättning av behandling finns i bilaga 4.

8.1 Information till patienter om fördelar och risker

Bipacksedeln som finns i varje förpackning med TYSABRI, förklarar både fördelar och risker på ett språk som är speciellt utformat så att det kan förstås av patienter (detta har bekräftats med läsbarhetstest på MS-patienter). Ett exempel är inkluderat som en del av detta informationspaket (bilaga 2) så att läkaren kan bli bekant med bipacksedeln före rådgivning till patienter angående TYSABRI-behandling.

Läkare ska informera patienterna om vikten av oavbruten dosering, speciellt de första månaderna av behandlingen (se avsnitt 7.1, Överkänslighet).

Läkaren bör rådgöra med gravida kvinnor gällande användning av TYSABRI under graviditeten och beakta patientens kliniska tillstånd. Denna nytta/risk-diskussion bör också omfatta möjlig sjukdomsaktivering efter att TYSABRI-behandlingen avbrutits samt hos patienter som fått TYSABRI under tredje trimestern bör de nyfödda följas upp avseende potentiella hematologiska abnormaliteter.

Utöver detta så finns i bilaga 4 tillgängligt en lokalt överenskommen mall för ett formulär om att påbörja behandling och om att fortsätta behandling efter 24 månader samt ett formulär om utsättning av behandling som specifikt beskriver riskerna med PML vid behandling med TYSABRI och vikten av att övervaka patienten för PML. Dessa skall ges till patienten före påbörjad behandling, efter 24 månaders behandling och efter utsättning av behandling för att säkerställa att patienterna är fullt införstådda med riskerna med PML.

8.2 Patientinformationskort

Patientinformationskortet måste lämnas ut till patienterna.

Detta påminner patienterna om att de, på grund av riskerna för PML i samband med TYSABRI, måste kontakta sin läkare om de tror att deras MS håller på att försämrats eller att de eller deras anhöriga uppmärksammar nya symtom som humörsvingningar, ändrat beteende, minnesförluster, motorisk svaghet, tal och kommunikationssvårigheter. Anhöriga och vårdgivare bör också uppmärksammas på informationen i Patientinformationskortet. Patientinformationskortet inkluderar en rekommendation till patienter att behålla kortet i ytterligare 6 månader efter sista dosen av TYSABRI eftersom tecken och symtom på PML kan uppstå i upp till 6 månader efter utsättning av behandlingen, och patienter och deras vårdgivare ska rapportera eventuella misstänkta förändringar i neurologisk status under denna tid.

Kortet har ett utrymme för kontaktinformation så att de kan rapportera dessa problem till vårdgivaren. Läkaren ska fylla i detta avsnitt när kortet lämnas ut.

Patientinformationskortet finns inkluderat som en del av detta informationspaket. Ytterligare kort kan beställas från Biogens lokalkontor, för adress och telefonnummer se nedan.

Biogen Finland Oy
Bertel Jungin Aukio 5 C
02600 Espoo
Tel. +358 207 401 200
Fax +358 207 401 206

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Hälso- och sjukvårdspersonal ombes att rapportera alla misstänkta biverkningar till Fimea (www.fimea.fi).

9 REFERENSER

- Aksamit AJ. Treatment of non-AIDS progressive multifocal leukoencephalopathy with cytosine arabinoside. *J Neurovirol* 2001;7:386-390.
- Agnihotri SP. JCV GCN in a natalizumab-treated MS patient is associated with mutations of the VP1 capsid gene. *Neurology* 2014; 83: 727-32. Albrecht H, Hoffmann C, Degen O, *et al.*. Highly active antiretroviral therapy significantly improves the prognosis of patients with HIV-associated PML. *AIDS* 1998;12:1149-1154
- Antinori A, Cingolani A, Lorenzini P *et al.*. Clinical epidemiology and survival of progressive multifocal leukoencephalopathy in the era of highly active antiretroviral therapy: Data from the Italian registry investigative neuroAIDS (IRINA): *J Neurovirol* 2003, 9: 47-53
- Åström KE, Mancall EL, Richardson EP Jr. Progressive multifocal leukoencephalopathy, a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain* 1958;81:93-111.
- Berenguer J, Miralles P, Arrizabalanga J *et al.*. Clinical course and prognostic factors of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases* 36, 2003, 9:228-235
- Berger JR, Pall L, Lanska D *et al.*. PML in patients with HIV infection *J Neurovirol* 1998; 4: 59–68
- Bozic C, Subramanyam M, Richman S, Zhang A, Ticho B. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. *European Journal of Neurology* 2014, 21: 299–304.
- Cinque P, Scarpellini P, *et al.*. Diagnosis of central nervous system complications in HIV-infected patients: cerebrospinal fluid analysis by the polymerase chain reaction *AIDS* 1997, 11:1–17
- Clifford DB, Yiannoutsos C, Glicksman M, *et al.*. HAART improves prognosis in HIV-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology* 1999; 52:623-5.
- Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, Arendt G, Giovanonni G, Nath A. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases, *Lancet Neurology* 2010; 9: 438-46
- Crowder CD, Gyure KA, Drachenberg CB, *et al.*. Successful outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in a renal transplant patient. *Am J Transplant* 2005;5:1151-1158.
- Egli A, Infanti L, Dumoulin A, Buser A, Samaridis J, Stebler C, Gosert R, and Hirsch HH. Prevalence of Polyomavirus BK and JC Infection and Replication in 400 Healthy Blood Donors. *J Infect Dis* 2009.
- Elston JW and H Thaker. Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *International Journal of STD and AIDS* 2009, 20:221-224
- Gasnault J, Kousignian P, Kahraman M, *et al.*. Cidofovir in AIDS-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a monocenter observational study with clinical and JC virus load monitoring. *J Neurovirol* 2001;7:375-381.
- Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, Gass A, Richert ND, Radue EW, Filippi M. MRI pattern in natalizumab-associated progressive multifocal Leukoencephalopathy. *Ann. Neurol.* 2012, DOI: 10.1002/ana.23676
- Geschwind MD *et al.*. The relative contributions of HAART and alpha-interferon for therapy of progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *Journal of Neurovirology* 7(4): 353-357, 2001.
- Hall CD, Dafni U, Simpson D, *et al.*. Failure of cytarabine in progressive multifocal leukoencephalopathy associated with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trial Groups 243 Team. *N Engl J Med* 1998;338:1345-1351.
- Kappos *et al.*. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient monitoring and selection. *Lancet Neurol* 2011; 10:745-758.
- Kean JM, Rao S, Wang M, Garcea RL. Seroepidemiology of human polyomaviruses. *PLoS Pathog* 2009; 5 (3):e1000363.

- Khatri BO, Man S, Giovannoni G *et al.*. The effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology* 2009, 72
- Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, Vyse A, Minor P, Brown DWG, Miller E. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol.* 2003 Sep;71(1):115-23.
- Koralnik IJ. New insights into progressive multifocal leukoencephalopathy. *Curr Opin Neurol* 2004;17:365-370.
- Langer-Gould A, Atlas S. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient Treated with Natalizumab *N Engl J Med* 2005;353:375-81.
- Mader I, Herrlinger U, Klose U, Schmidt F, Küker W. Progressive multifocal leukoencephalopathy: analysis of lesion development with diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology.*2003; 45: 717-21
- Marra CM, Rajcic N, Barker DE, *et al.*. A pilot study of cidofovir for progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *AIDS* 2002;16:1791-1797. Erratum in *AIDS* 2002;17:281.
- Portegies P, Solod L. Guidelines for the diagnosis and management of neurological complications of HIV infection *Eur J Neurol* 2004, 11: 297–304
- Safak M, Khalili K. An overview: Human polyomavirus JC virus and its associated disorders *J Neurovirol* 2003; 9(Suppl 1): 3–9
- Schippling S, Kempf C, Büchele F, Jelcic I, Bozinov O, Bont A, Linnebank M, Sospedra M, Weller M, Budka H, and Martin R. (2013), JC virus granule cell neuronopathy and GCN–IRIS under natalizumab treatment. *Ann Neurol.*, 74: 622–626. doi: 10.1002/ana.23973
- Shitrit D, Lev N, Bar-Gil-Shitrit A, Kramer MR. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. *Transpl Int* 2005; 17:658-65.
- Talan J. HAART therapy for HIV-AIDS prompts PML and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Neurology Today*, Feb 2009, 8-9
- Tan K, Roda R, Ostrow L *et al.*. PML-IRIS in patients with HIV infection. Clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology* 2009, 72:1458-1464
- Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Current Opin Neurol* 2014 Jun; 27 (3): 260-71
- Wattjes MP, Rovira À, Miller D, Yousry TA, Sormani MP, de Stefano MP, Tintoré M, Auger C, Tur C, Filippi M, Rocca MA, Fazekas F, Kappos L, Polman C, Frederik Barkhof, Xavier Montalban; MAGNIMS study group. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol.* 2015 Oct;11(10):597-606
- Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, Fahle G, Fischer S, Hou J, Curfman B, Miszkiel K, Mueller-Lenke N, Sanchez E, Barkhof F, Radue EW, Jäger HR, Clifford DB. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy *N Engl J Med.* 2006 Mar 2;354(9): 924-33.
- Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, Gass A, Richert ND, Radue EW, Filippi M. MRI pattern in natalizumab-associated progressive multifocal Leukoencephalopathy. *Ann. Neurol.* 2012, DOI: 10.1002/ana.23676

10 BILAGOR

Bilaga 1. Produktresumé

Bilaga 2. Bipacksedel (se sektion B i produktresumé)

Bilaga 3. Patientinformationskort

Bilaga 4. Formulär inför påbörjande av behandling, fortsatt behandling respektive utsättning av behandling