

**Informasjon til legen*
og
retningslinjer for håndtering
av
pasienter med multippel sklerose
som behandles med
▼ TYSABRI**

Versjon 17: 08/2017

*Behandling med TYSABRI skal igangsettes og overvåkes av spesialist med erfaring fra diagnostisering og behandling av nevrologiske lidelser, ved sykehus med rask tilgang til MRI.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning til sitt regionale legemiddelinformasjons-senter (RELIS). Dette gjøres via meldeskjema som finnes på www.relis.no/meldeskjema eller på www.legemiddelverket.no/meldeskjema. Se også s. 26 for informasjon om bivirkningsrapportering.

Innholdsfortegnelse

1	INNLEDNING	3
2	OPPORTUNISTISKE INFEKSJONER, INKLUDERT PROGRESSIV MULTIFOKAL LEUKOENCEFALOPATI (PML)	4
2.1	Definisjon	4
2.2	Infeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner forbundet med TYSABRI	4
2.2.1	Herpesinfeksjoner	4
2.3	Håndtering av potensielle opportunistiske infeksjoner	4
2.4	Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)	5
2.4.1	Epidemiologi	5
2.4.2	Etiologi	5
2.4.3	Patologi	5
2.4.4	Diagnostisering	6
2.5	PML hos pasienter som behandles med TYSABRI	6
2.6	Risikofaktorer for PML	7
2.7	Anbefalt oppfølging av pasienten	10
3	DIAGNOSTISERING AV PML	13
3.1	Generelle prinsipper	13
3.2	Klinisk differensiering mellom PML og MS-anfall	13
3.3	Differensiering mellom PML og MS-anfall ved bruk av MRI	16
3.4	Laboratorieundersøkelser for differensiering mellom PML og MS-anfall	19
4	BEHANDLING AV PML	22
4.1	”Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome” (IRIS)	22
5	PROGNOSE	23
6	PML DIAGNOSTISERT ETTER SEPONERING AV NATALIZUMAB	24
7	BIVIRKNINGER FORBUNDET MED INFUSJON	25
7.1	Overfølsomhet	25
7.2	Behandling av infusjonsrelaterte overfølsomhetsreaksjoner i klinisk praksis	25
7.3	Andre bivirkninger forbundet med infusjon	25
7.4	Anti-natalizumab-antistoffer i klinisk praksis	25
8	VEILEDNING	26
8.1	Informasjon til pasienter om fordeler og risikoer	26
8.2	Pasientkort	27
9	REFERANSER	28
10	VEDLEGG	31
	<i>Vedlegg 1. Preparatomtale (SPC)</i>	31
	<i>Vedlegg 2. Pakningsvedlegg</i>	31
	<i>Vedlegg 3. Pasientkort</i>	31
	<i>Vedlegg 4. Skjemaer for oppstart, fortsettelse og avslutning av behandling</i>	31

1 INNLEDNING

Denne veiledningen er utarbeidet til leger som igangsetter og overvåker behandling med TYSABRI i overensstemmelse med vilkårene for markedsføringstillatelsen for legemidlet, for å sørge for at det brukes sikkert og effektivt. Den inneholder informasjon som skal brukes sammen med preparatomtalen (SPC) for TYSABRI (Vedlegg 1), samt skjemaer til bruk ved oppstart, fortsettelse og avslutning av behandlingen (Vedlegg 4).

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

Det anbefales at leger som igangsetter og overvåker behandling med TYSABRI videreformidler relevante deler av dette dokumentet til radiologer som er involvert i differensialdiagnosen av PML.

Denne veiledningen fokuserer først og fremst på PML, som nå er den viktigste bivirkningen som berører pasienter som behandles med TYSABRI, og gir praktiske råd som ikke er gitt i preparatomtalen.

Andre viktige sikkerhetsproblemer som er forbundet med TYSABRI og informasjon om hvilke pasientgrupper som er egnet til behandling med TYSABRI, er fullstendig beskrevet i preparatomtalen, og leger bør sørge for at denne veiledningen brukes sammen med preparatomtalen.

2 OPPORTUNISTISKE INFEKSJONER, INKLUDERT PROGRESSIV MULTIFOKAL LEUKOENCEFALOPATI (PML)

Forskrivende lege bør være klar over muligheten for at PML og andre opportunistiske infeksjoner kan oppstå under behandling med TYSABRI og bør inkludere disse i differensialdiagnosen av alle infeksjoner som oppstår hos pasienter som behandles med TYSABRI. Tilfeller av PML er også rapportert hos pasienter opptil 6 måneder etter at siste dose av TYSABRI er gitt. Pasienter og deres partnere og omsorgspersoner må også informeres om symptomer som kan tyde på tidlig PML og fortsette å være årvåkne i ca. 6 måneder etter seponering (se pkt. 8.2, Vedlegg 3: Pasientkort og Vedlegg 4: Skjemaer for oppstart, fortsettelse og avslutning av behandling).

Ved mistanke om en opportunistisk infeksjon må TYSABRI seponeres til en slik infeksjon kan utelukkes gjennom ytterligere evaluering.

2.1 Definisjon

En opportunistisk infeksjon defineres som en infeksjon som forårsakes av en mikroorganisme som vanligvis ikke gir sykdom, eller bare gir mild eller selvbegrensende sykdom hos personer med normalt fungerende immunsystem, men som gir klinisk signifikant sykdom hos personer med svekket immunitet. Eksempler på opportunistiske infeksjoner er PML, øsofageal candidiasis, systemiske soppinfeksjoner, *Pneumocystis jiroveci*-pneumoni, mykobakterielle infeksjoner (inkludert atypiske mykobakterier og tuberkulose), kronisk intestinal cryptosporidiose, disseminerte virusinfeksjoner (f.eks. disseminert herpes eller cytomegalovirus-infeksjoner), toksoplasmose og cryptosporidium-infeksjoner.

2.2 Infeksjoner, inkludert opportunistiske infeksjoner forbundet med TYSABRI

Ett tilfelle av *Cryptosporidium*-diaré ble rapportert i kliniske studier med MS-pasienter. I kliniske studier med pasienter med Crohns sykdom er det rapportert tilfeller av ytterligere opportunistiske infeksjoner, noen med dødelig utfall. I disse studiene var det vanlig med samtidig bruk av andre legemidler, inkludert immunsuppressive midler. Andre opportunistiske infeksjoner er i enkelte tilfeller rapportert ved bruk av TYSABRI etter markedsføring.

2.2.1 Herpesinfeksjoner

TYSABRI øker risikoen for å utvikle encefalitt, meningitt og akutt retinal nekrose (ARN) forårsaket av herpes simplex- og varicella zoster-virus.

- Encefalitt, meningitt: Etter markedsføring er det rapportert alvorlige, livstruende og enkelte fatale tilfeller hos MS-pasienter som får TYSABRI.
- Akutt retinal nekrose: Er en sjelden virusinfeksjon i retina som kan utvikle seg svært raskt og potensielt føre til blindhet. Etter markedsføring er det sett sjeldne tilfeller av ARN hos pasienter som bruker TYSABRI. Enkelte tilfeller har oppstått hos pasienter med herpesinfeksjon (f.eks. herpesmeningitt eller -encefalitt) i sentralnervesystemet. Pasienter med øyesymptomer som redusert skarpsyn og røde og smertefulle øyne bør henvises til undersøkelse av retina med tanke på ARN.

2.3 Håndtering av potensielle opportunistiske infeksjoner

Alle pasienter som er behandlet med TYSABRI og viser symptomer på infeksjon, bør undersøkes grundig. Tidlig henvisning til spesialist med erfaring fra undersøkelse og behandling av opportunistiske infeksjoner bør overveies.

Ved alvorlige infeksjoner må alle mulige tiltak iverksettes for å identifisere organismen som forårsaker infeksjonen. Dersom en opportunistisk infeksjon mistenkes, må behandlingen med TYSABRI stoppes.

2.4 Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML)

2.4.1 Epidemiologi

Progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) er en subakutt, utviklende infeksjonssykdom i sentralnervesystemet (CNS), forårsaket av JC-virus (JCV). Den har vært beskrevet siden 1930-tallet, og nåværende betegnelse ble først brukt i 1958. Den ble først beskrevet som en sjelden komplikasjon ved lymfoproliferativ sykdom hos middelaldrende og eldre pasienter ([Astrom, 1958](#)). Det har også vært rapportert tilfeller som en konsekvens av immunsuppressiv behandling hos pasienter med autoimmune sykdommer og pasienter som har fått transplantert solide organer.

Insidensen av PML økte som følge av HIV-pandemien. Prevalensen hos pasienter med AIDS var 5 %. Introduksjonen av høyaktiv antiretroviral HIV-behandling (HAART) har vært forbundet med en reduksjon i dødelighet, selv om det ikke har redusert insidensen av PML hos HIV-pasienter. ([Koralnik, 2004](#)).

En analyse av en to-trinns anti-JCV-antistofftest (STRATIFY JCV) hos mer enn 6000 MS-pasienter har vist at prevalensen av anti-JCV-antistoffer er ca. 55 %. Prevalensen av anti-JCV-antistoffer ble rapportert å være i området 48,8-69,5 % i en tverrsnittsstudie av MS-pasienter i EU, uavhengig av behandling ([Bozic et al., 2014](#)). I MS-populasjonen økte prevalensen av anti-JCV-antistoffer med alder, og var lavere hos kvinner enn hos menn i alle kohorter som ble testet ([Gorelik, 2010](#)). Disse funnene er i overensstemmelse med funn som er rapportert i litteraturen for friske voksne ved bruk av lignende metoder ([Egli, 2009](#); [Kean, 2009](#); [Knowles, 2003](#)). Generelt ble prevalensen av anti-JCV-antistoffer verken påvirket av tidligere bruk av immunsuppressive midler før eksponering for TYSABRI eller av varigheten av eksponeringen for TYSABRI.

2.4.2 Etiologi

Sykdommen påvirker den subkortikale hvite substansen ([Safak og Khalili, 2003](#)) og forårsakes av reaktivering av JC-virus, et humant polyomavirus ([Berger et al., 1998](#)). Det er ikke kjent hva som utløser JCV-replikasjon, men det kan skyldes sammenfall av risikofaktorer, der den ene er et svekket cellulært immunsystem. Dette kan skyldes HIV-infeksjon, systemisk immunsuppresjon eller bruk av antineoplastiske midler, samt visse maligniteter.

2.4.3 Patologi

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

Symptomene gjenspeiler det multifokale mønsteret ved demyelinisering. Visuell, motorisk og kognitiv svekkelse forekommer nesten alltid ved fremskredne stadier av infeksjon med omfattende lesjonsstørrelse, og kortikal blindhet, markerte svekkelser slik som hemiparese og atferdsforstyrrelser, er vanlig. Andre symptomer omfatter svekkelse av sanser, vertigo og krampeanfallet ([Berger, 1998](#)). Disse symptomene og utviklingen av dem, kan bidra til å skille

mellom utbrudd av PML og typiske symptomer på et MS-anfall, men noe overlapping kan forekomme.

I tillegg til å infisere oligodendrocytter, kan JCV også infisere cerebellare granulaceller som fører til JCV-granulacellenevrontopati (GCN). JCV-GCN er forbundet med mutasjoner i C-terminal ende av JCV-VP1-genet, som koder for hovedkapsidprotein. JCV-GCN kan forekomme isolert eller i kombinasjon med PML. Det er rapportert svært sjeldne tilfeller av JCV-GCN hos pasienter som får behandling med natalizumab ([Agnihotri, 2014](#); [Schippeling, 2013](#)). Symptomer på JCV-GCN ligner symptomene på PML (dvs. cerebellart syndrom). Ved JCV-GCN viser serie-MRI av hjernen alvorlig progressiv cerebellar atrofi over flere måneder, og JCV-DNA detekteres i cerebrospinalvæske (CSF). Som når nye neurologiske symptomer som tyder på PML oppstår, skal behandlingen med TYSABRI avbrytes ved mistanke om JCV-GCN og/eller PML, og avsluttes permanent dersom JCV-GCN og/eller PML er bekreftet.

2.4.4 Diagnostisering

EFNS (European Federation of Neurological Societies) har publisert retningslinjer for diagnostisering og håndtering av neurologiske komplikasjoner ved HIV-infeksjon, inkludert PML ([Portegies, 2004](#)). Kriteriene for diagnostisering følger nedenfor.

Langsamt progredierende, fokale neurologiske utfall med asymmetriske forandringer i hvit substans ved MRI tyder på PML. Lesjonene er vanligvis lokalisert subkortikalt med fingeraktige projeksjoner mot cortex, og har ingen masseeffekt. Lesjonene er hypointense på T1W MRI-sekvenser, hyperintense på T2W og FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery), hyperintense på DWI (diffusjonsvektet avbildning), og blir vanligvis ikke kontrastladende.

Påvisning av JCV-DNA i CSF ved bruk av PCR (polymerase chain reaction) er en sterk bekreftelse av diagnosen, fordi den har en sensitivitet på 72-100 % og en spesifisitet på 92-100 % ([Cinque et al., 1997](#)). Dersom CSF-PCR er negativ, anbefales det at CSF-PCR gjentas. Det er vist lavt kopitall ved mange bekreftede PML-tilfeller, og bruk av en ultrasensitiv PCR JCV-DNA-test er derfor viktig (f.eks. med en deteksjonsgrense (LoD) på 10 kopier/ml). Hjernebiopsi er den endelige bekreftelsen, men en positiv CSF-PCR gir akseptabelt bevis. MRI er det mest følsomme parakliniske verktøyet for deteksjon av symptomatisk og asymptomatisk PML hos pasienter som behandles med TYSABRI ([Wattjes og Barkhof, 2014](#)). Et tidligere MRI-skann av hjernen før behandling, vanligvis innen 3 måneder før oppstart med TYSABRI, bør være tilgjengelig som referanse, for å bidra til å differensiere mellom PML og andre neurologiske sykdommer, f.eks. MS-lesjoner.

Det er utarbeidet en detaljert prosedyre for diagnostisering for å hjelpe leger med vurdering av nye eller forverrede neurologiske symptomer hos MS-pasienter som får behandling med TYSABRI. Dette er nærmere beskrevet under punkt 3 i denne veiledningen.

2.5 PML hos pasienter som behandles med TYSABRI

I utvidede studier før markedsføring ble det rapportert to tilfeller av PML hos MS-pasienter, og en full sikkerhetsevaluering avslørte ytterligere ett tilfelle hos en studiepasient med Crohns sykdom ([Yousry, 2006](#)). Etter markedsføring er risikoen for PML blitt godt karakterisert i de første 6 årene av behandlingen, med bestemmelse av ulike nivåer for PML-risiko hos ulike undergrupper av pasienter (se nedenfor).

2.6 Risikofaktorer for PML

Følgende risikofaktorer er forbundet med utvikling av PML under behandling med TYSABRI:

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

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

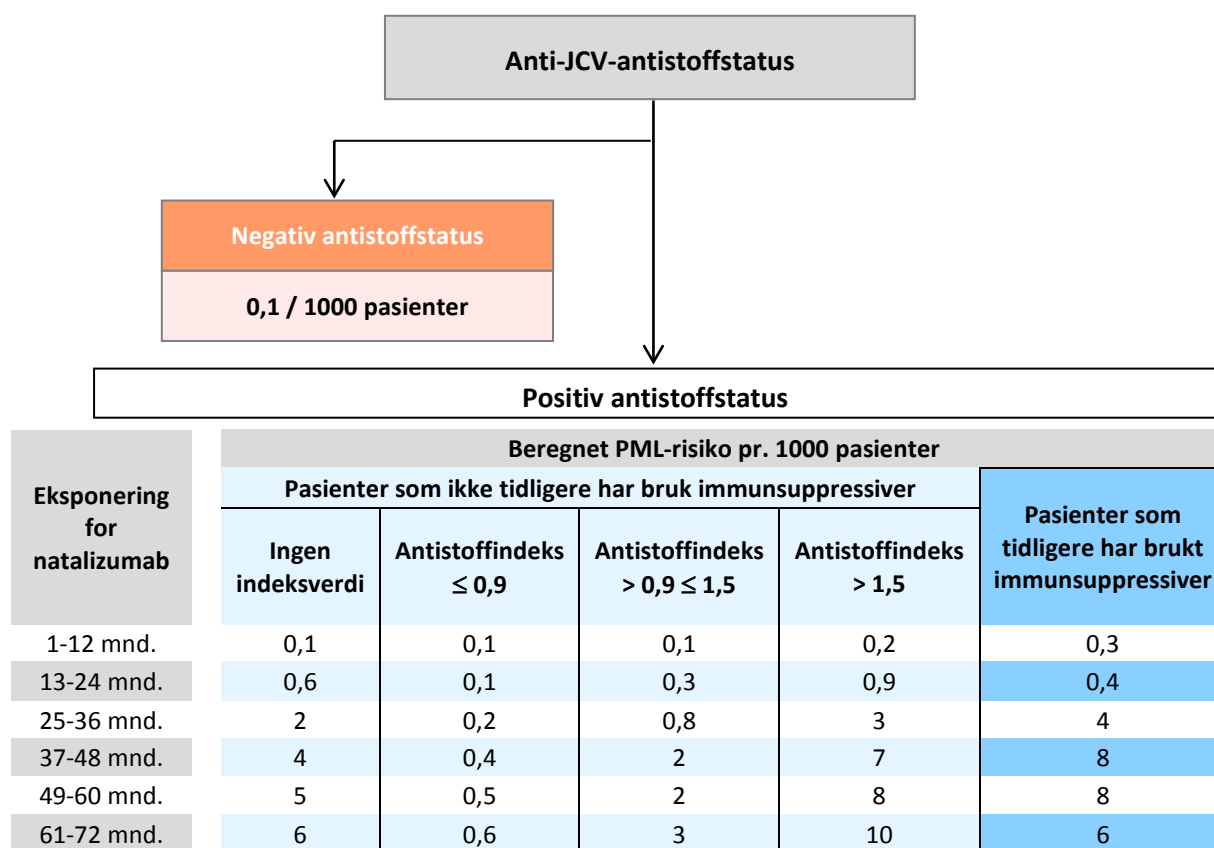
Uavhengig av hvorvidt PML-risikofaktorer er til stede eller ikke, bør det utvises økt klinisk årvåkenhet med tanke på PML hos alle pasienter som behandles med TYSABRI og i 6 måneder etter seponering av behandlingen.

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

- Anti-JCV-antistoffnegative pasienter: Beregnet risiko for PML er basert på data etter markedsføring fra ca. 125 000 pasienter som er eksponert for TYSABRI, der beregnet insidens av PML hos anti-JCV-antistoffnegative pasienter er 0,1/1000. Anti-JCV-antistoffnegative pasienter kan likevel ha risiko for PML, f.eks. på grunn av ny JCV-infeksjon, svingninger i antistoffstatus eller et falskt negativt testresultat.
- Anti-JCV-antistoffpositive pasienter: Risikoberegninger er utledet ved bruk av en metode som involverer dødelighetstabeller («Life Table Method»), basert på den sammenslåtte kohorten med 21 696 pasienter som deltok i de kliniske studiene STRATIFY-2, TOP, TYGRIS og STRATA. Ved bruk av denne metoden beregnes risiko for årlige intervaller fremover i tid (f.eks. er beregnet risiko som tilsvarer 25–36 måneders eksponering for natalizumab lik beregnet PML-risiko for det neste året for pasienter som er behandlet med TYSABRI i 24 måneder). Den individuelle behandlingsvarigheten for hver pasient tas i betraktning, og pasienter som ikke fullførte er medregnet (f.eks. seponering av behandlingen).

- Anti-JCV-antistoffpositive pasienter som ikke tidligere har brukt immunsuppressiver: Indeks kan ytterligere stratifisere PML-risiko hos pasienter som behandles med TYSABRI. En høyere anti-JCV-antistoffindeks er forbundet med økt risiko for PML.
- Anti-JCV-antistoffpositive pasienter som tidligere har brukt immunsuppressiver: Disse pasientene har økt risiko for PML, siden tidligere bruk av immunsuppressiver er ansett som en uavhengig risikofaktor for PML. Risikoberegninger for PML for denne pasientpopulasjonen er basert på data fra kliniske studier med TYSABRI, der tidligere immunsuppressiv behandling omfattet følgende fem immunsuppressiver: mitoksantron, metotreksat, azatioprin, cyklofosamid og mykofenolatmofetil. Den nøyaktige mekanismen som gjør at disse fem immunsuppressivene medfører økt PML-risiko, er ukjent. Hos pasienter som tidligere har fått behandling med immunsuppressiver, viser gjeldende data ingen sammenheng mellom høyere indeks og PML-risiko. Den underliggende biologiske forklaringen på denne effekten er ukjent.

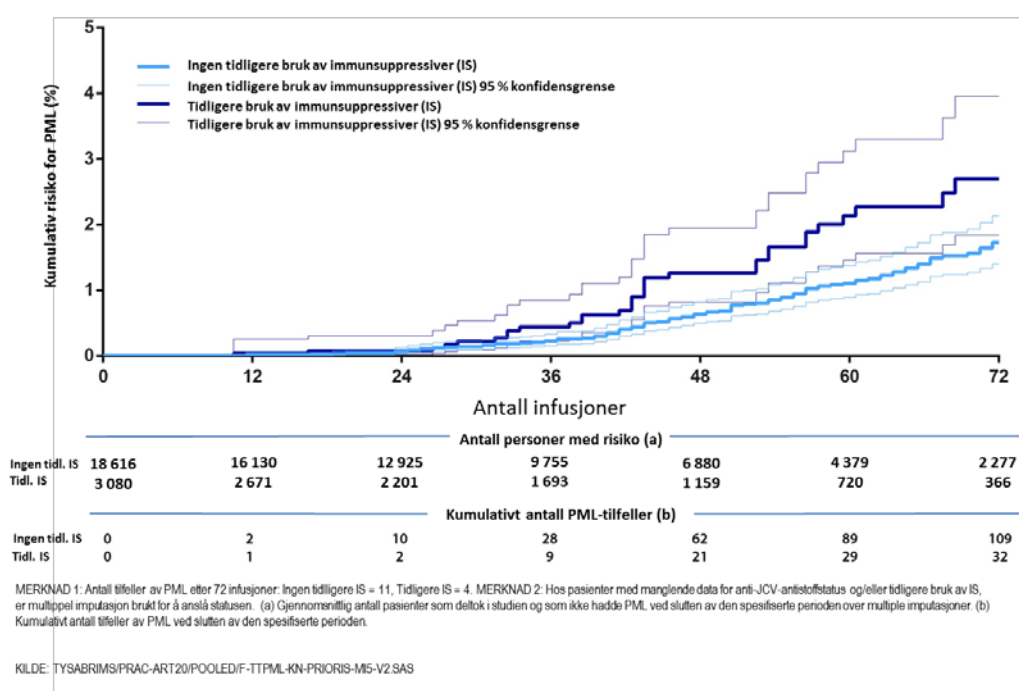
Figur 1: Algoritme for beregning av PML-risiko



Beregninger av PML-risiko hos anti-JCV-antistoffpositive pasienter ble utledet ved bruk av en metode som involverer dødelighetstabeller («Life Table Method»), basert på den sammenslåtte kohorten med 21 696 pasienter som deltok i de kliniske studiene STRATIFY-2, TOP, TYGRIS og STRATA. Ytterligere stratifisering av PML-risiko ved bruk av intervaller for anti-JCV-antistoffindeks for pasienter som ikke tidligere har brukt immunsuppressiver, ble utledet ved å kombinere den totale årlige risikoen med antistoffindeksfordelingen. Beregninger av PML-risiko hos anti-JCV-antistoffpositive pasienter som tidligere har fått behandling med immunsuppressiver er basert på kliniske data fra bruk av TYSABRI, der tidligere bruk av immunsuppressiver omfattet behandling med følgende legemidler: mitoksantron, metotreksat, azatioprin, cyklofosamid og mykofenolatmofetil. Risikoen for PML hos anti-JCV-antistoffnegative pasienter ble beregnet ut fra data etter markedsføring fra ca. 125 000 TYSABRI-eksponerte pasienter.

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

Figur 2: Kumulativ PML-risiko over tid for anti-JCV-antistoffpositive pasienter stratifisert ut fra tidligere immunosuppressiv behandling



2.7 Anbefalt oppfølging av pasienten

Testing for anti-JCV-antistoffer

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

I den kliniske studien STRATIFY-1 endret ca. 11 % av pasientene serostatus fra anti-JCV-antistoffnegativ til -positiv per år. En endring i serostatus fra antistoffnegativ til -positiv ble rapportert hos ca. 12-16 % i 2. generasjonsassayet i Unilabs "real world data" med en median varighet på 12 måneder. I den kliniske studien STRATIFY-2 endret ca. 6 % av pasientene serostatus fra anti-JCV-antistoffpositiv til -negativ per år. Pasienter som tester anti-JCV-antistoffpositivt på et eller annet tidspunkt, skal anses å ha økt risiko for å utvikle PML, uavhengig av tidligere eller påfølgende antistofftestresultater. Hos pasienter som endret serostatus fra positiv til negativ i den longitudinelle STRATIFY-2-studien, var median av siste indeknsnivå før det ble testet antistoffnegativt 0,44 (25. kvartil = 0,34; 75. kvartil = 0,55), som var nær cut-off-nivået for indeks på 0,4). I tillegg viste funn fra en annen longitudinell studie at 1 av 13 seropositive pasienter gikk tilbake til å bli seronegativ, som regel var dette pasienter med en indeks på $\leq 0,6$, dvs. også nær cut-off-punktet for positiv/negativ (Raffel *et al.*, 2015).

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

Testing bør bare gjøres ved bruk av egnede og validerte tester, f.eks. STRATIFY JCV. Tester for anti-JCV-antistoffer skal ikke brukes for å diagnostisere PML. Testing av anti-JCV-antistoffer skal ikke utføres i løpet av eller mindre enn to uker etter plasmautskifting, fordi antistoffer er blitt fjernet fra serum.

Anbefalt oppfølging ved bruk av MRI

Det er vist at MRI i klinisk praksis ved MS er et nyttig verktøy for oppfølging av pasienten. Dette kan bidra til å skille mellom PML-lesjoner og MS-plakk hos pasienter som utvikler nye nevrologiske symptomer eller tegn etter at behandlingen er startet. Anbefalinger for MRI-overvåking er oppsummert nedenfor:

- a) **Det bør foreligge resultater fra en nylig gjennomført MRI-undersøkelse (vanligvis ikke eldre enn 3 måneder) før oppstart av behandling med TYSABRI. MRI skal utføres minst én gang i året.** Legen skal vurdere det årlige MRI-resultatet hos asymptotiske pasienter som får TYSABRI med tanke på tegn på PML.
- b) **Hyppigere MRI-undersøkelser hver 3.–6. måned ved bruk av en forkortet protokoll bør vurderes hos pasienter med høyere risiko for PML.** Dette omfatter:

- Pasienter som har alle tre risikofaktorer for PML (dvs. er anti-JCV-antistoffpositive **og** har fått behandling med TYSABRI i mer enn 2 år **og** har tidligere fått immunsuppressiv behandling)

eller

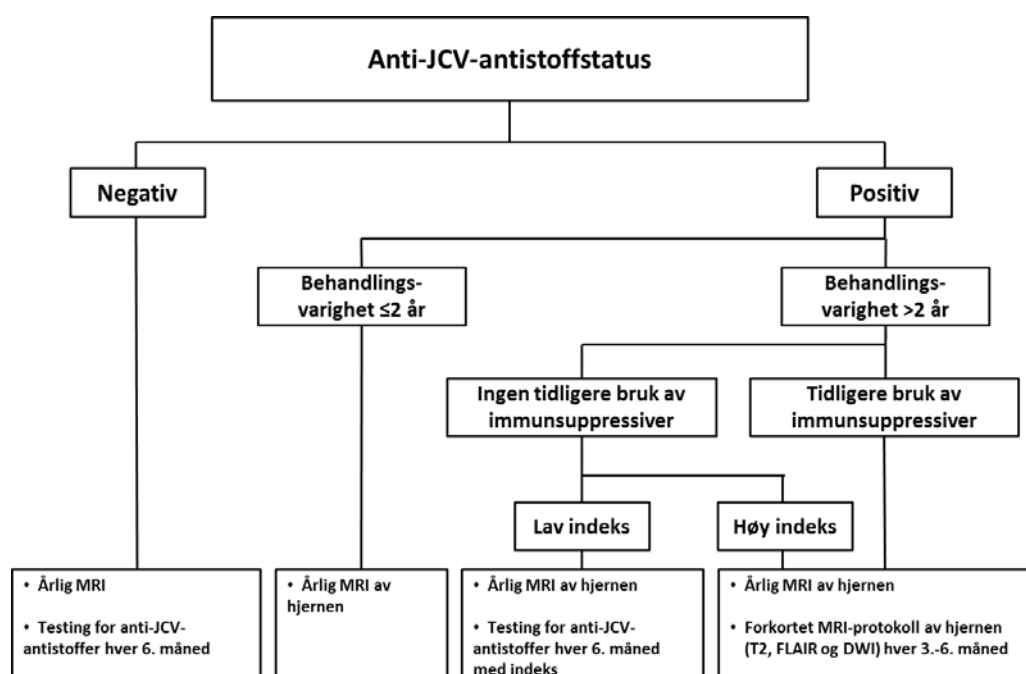
- Pasienter med en høy anti-JCV-antistoffindeks som har fått behandling med TYSABRI i mer enn 2 år og som ikke tidligere har fått immunsuppressiv behandling.

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

Pasienter som tidligere har fått behandling med immunsuppressiver har økt risiko for å utvikle PML. Det er ikke utført studier for å evaluere effekt og sikkerhet av TYSABRI ved bytte fra sykdomsmodifiserende behandling med immunsuppressiv effekt. Det er ikke kjent om pasienter som bytter fra slik behandling til TYSABRI har økt risiko for PML, og disse pasientene bør derfor overvåkes hyppigere (dvs. på samme måte som pasienter som bytter fra immunsuppressiver til TYSABRI) (se ovenfor).

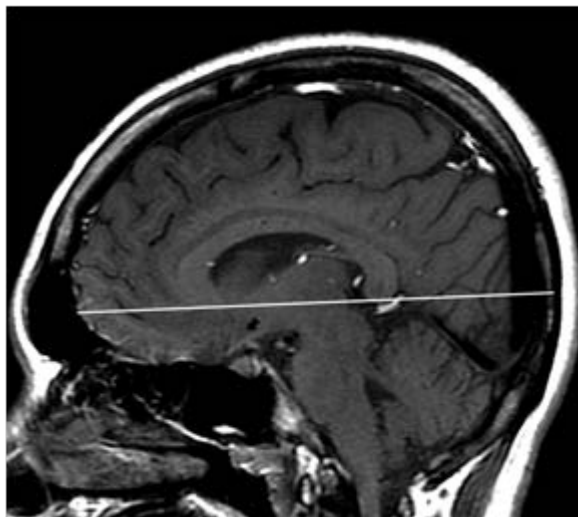
Et sammendrag av anbefalt oppfølging er gitt i Figur 3.

Figur 3: Anbefalt oppfølging av pasienten



Standardprotokoll for MRI av hjernen (for baseline og rutinemessige årlige skann for alle pasienter):

- Skannerfeltstyrke >1,0 T, snittykkelse <5 mm uten mellomrom. Omfatter hele hjernen
- Aksialbilder foreskrevet fra den subkallosale linjen



Full MRI-protokoll

Sagittal og aksial 2D FLAIR eller 3D FLAIR

Aksial FSE PD/T2

Aksial DWI

Aksial T1W-spinnekk før og etter kontrast

Gadolinium (Gd)-injeksjon 0,1 mmol/kg i løpet av 30 sekunder

5 minutters forsinkelse etter kontrastinjeksjon

Hyppigere MRI-undersøkelser hos pasienter med høyere risiko skal utføres ved bruk av en forkortet protokoll. (FLAIR/T2-vektet og diffusjonsvektet avbildning (DWI)).

Forkortet MRI-protokoll (screening MRI) for oppfølging av sikkerhet hos pasienter med høy risiko

Sagittal og aksial 2D FLAIR

Aksial FSE PD/T2W

Aksial DWI

Hvis MRI-lesjoner indikerer PML, skal en full MRI-protokoll med kontrastopplading utføres.

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

3 DIAGNOSTISERING AV PML

Inkludert klinisk og MRI-differensiering mellom PML og MS-symptomer/lesjoner.

3.1 Generelle prinsipper

Følgende punkter bør vurderes ved klinisk håndtering av MS-pasienter som behandles med TYSABRI.

- Alle pasienter som behandles med TYSABRI bør regelmessig følges opp klinisk for tidlig å kunne påvise endringer i nevrologisk status. Hvis nye nevrologiske symptomer utvikles hos pasienter som behandles med TYSABRI, skal PML alltid vurderes som diagnose.
- Pasientene, deres partnere og omsorgspersoner må informeres om symptomer som kan være tidlige tegn på PML (se pkt. 8.2, Vedlegg 3: Pasientkort og Vedlegg 4: Skjemaer til bruk ved oppstart, fortsettelse og avslutning av behandlingen). De må rådes til å være årvåkne overfor disse symptomene mens behandlingen med TYSABRI pågår samt i ca. 6 måneder etter at den siste dosen med TYSABRI er gitt (PML er også rapportert i opptil 6 måneder etter den siste dosen med TYSABRI hos pasienter som ikke hadde funn som tydet på PML da behandlingen ble avsluttet).
- **I alle tilfeller der ytterligere undersøkelse av endring i nevrologisk status eller endring i MRI av hjernen er indisert, må TYSABRI seponeres og behandlingen ikke gjenopptas før non-MS-patologi er fullstendig utelukket. Ut fra legemidlets farmakodynamikk forventes det at et kortvarig avbrudd (dager eller uker) i TYSABRI-behandling ikke kompromitterer den terapeutiske effekten.**
- Beslutningen om å seponere TYSABRI på noe stadium i behandlingen kan tas på grunnlag av innledende klinisk presentasjon, MRI-funn, utvikling av symptomer eller tegn og/eller respons på behandling med kortikosteroider.
- **TYSABRI skal seponeres permanent dersom PML er bekreftet.**
- **Behandling med TYSABRI bør bare gjenopptas når PML er utelukket (om nødvendig ved gjentatte kliniske, MRI- og laboratorieundersøkelser ved fortsatt mistanke om PML).**

3.2 Klinisk differensiering mellom PML og MS-anfall

Følgende veiledning og prosedyre (Figur 4) er et forslag til klinisk vurdering av nye eller forverrede nevrologiske symptomer hos MS-pasienter som får behandling med TYSABRI.

Nye eller tilbakevendende nevrologiske symptomer bør utløse grundig utredning for å vurdere den underliggende patologien, f.eks. MS eller PML. Det er viktig å være klar over at forekomst av nye nevrologiske symptomer ikke er påkrevd for å diagnostisere PML ved MRI-funn som er forenlig med PML og forekomst av JC-virus i sentralnervesystemet (i CSF eller hjernevev). Tilfeller av asymptomatisk PML er rapportert. Hos asymptomatiske pasienter med både høy og lav risiko skal alle nye mistenkte lesjoner ved anbefalt MRI-undersøkelse for overvåking av PML-risiko evalueres nøye, spesielt når en forkortet protokoll er utført (se neste punkt Differensiering mellom PML og MS-anfall ved bruk av MRI). Tabell 1 fremhever de kliniske trekkene som hjelper til med å skille

MS fra PML. Det gjøres oppmerksom på at tabellen ikke er fullstendig og det kan være en del overlapping mellom symptomene på de to tilstandene. Legen må være oppmerksom på at det kliniske bildet av PML eller andre opportunistiske infeksjoner kan være vanskelig å skille fra MS, særlig tidlig i utviklingen. Det er viktig å være oppmerksom på forløpet og mønsteret av tidligere og nåværende symptomer og tegn. Dette vil lette oppfølgingen av pasienter som blir behandlet med TYSABRI.

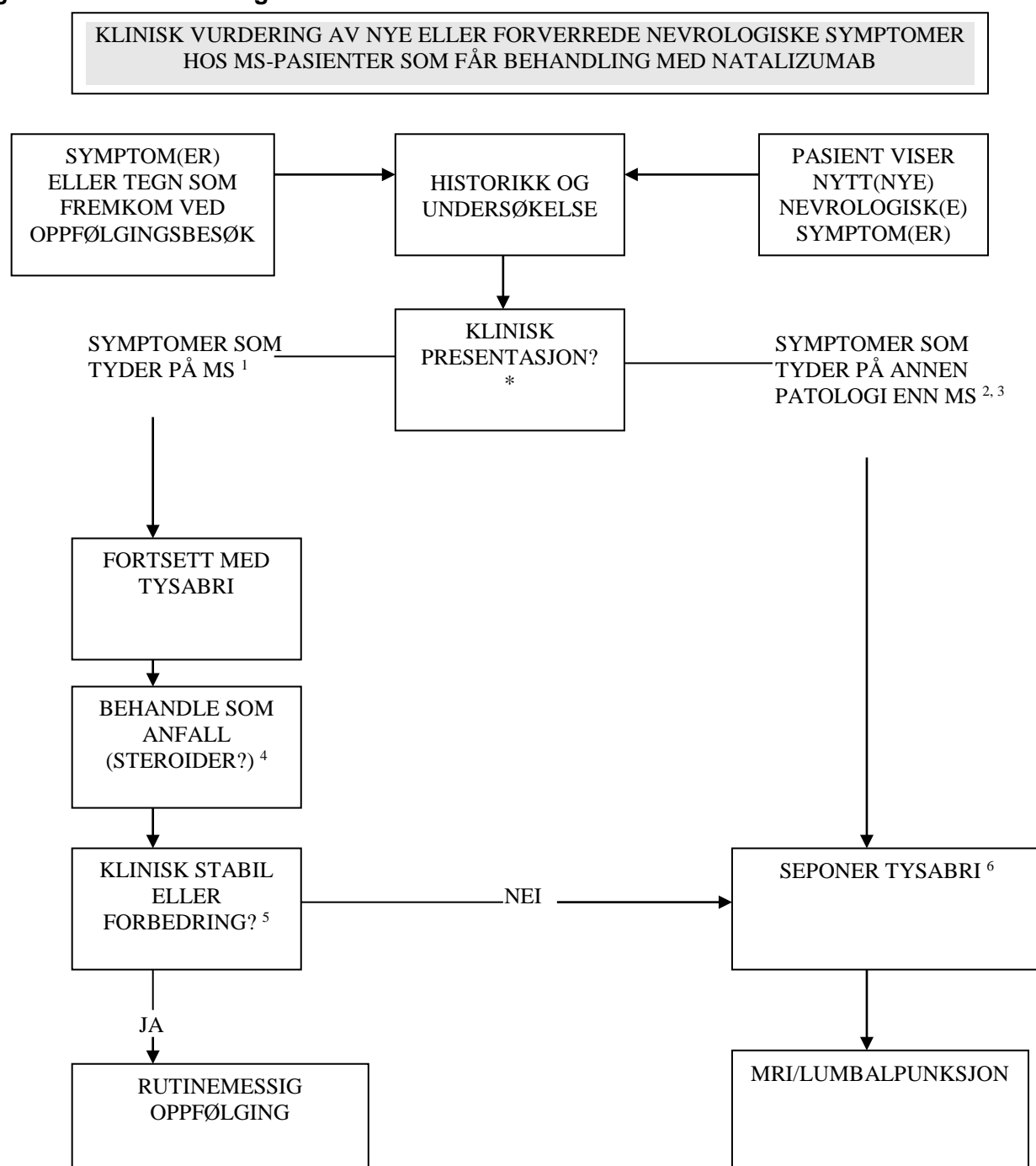
Tabell 1. Kliniske tegn ved MS og PML

	Symptomer/tegn som tyder på:	
	MS ¹	PML ²
Debut	Akutt	Subakutt
Utvikling	<ul style="list-style-type: none"> • I løpet av timer til dager • Stabiliseres vanligvis • Går over spontant, selv uten behandling 	<ul style="list-style-type: none"> • I løpet av uker • Progressiv
Klinisk presentasjon	<ul style="list-style-type: none"> • Diplopi • Parestesi • Paraparese • Optisk nevritt • Myelopati 	<ul style="list-style-type: none"> • Afasi • Atferdsmessige eller kognitive endringer, nevropsykologisk endring • Synsforstyrrelser knyttet til chiasma opticum • Hemiparese • Krampeanfoll • Ataksi (for GCN)

Referanse: Kappos *et al.*, 2011

Hvis den kliniske presentasjonen ikke kan utelukke PML, bør ytterligere undersøkelser, inkludert MRI-undersøkelse ([Figur 5](#), [Tabell 2](#)) og/eller lumbalpunksjon og undersøkelse av cerebrospinalvæsken (CSF) ([Figur 6](#)) utføres så snart som mulig. Den endelige diagnosen PML bør bare fastsettes på grunnlag av en klinisk presentasjon eller MRI-funn og identifisering av JC-virus-DNA i sentralnervesystemet.

Figur 4. Klinisk vurdering



1 Se Tabell 1

2 Se Tabell 1

3 I tillegg til vurdering av PML, bør legen vurdere annen patologi enn MS, særlig opportunistiske infeksjoner.

4 Anfall bør håndteres i henhold til vanlig klinisk praksis. En enkelt, kortvarig kur med steroider kan vurderes i tilfeller hvor PML av kliniske årsaker vurderes som usannsynlig. Manglende respons på steroider bør utløse ytterligere undersøkelser.

5 Kliniske funn bør sammenlignes med funnene registrert ved klinisk presentasjon* av denne episoden.

6 Hvis det ved den kliniske presentasjonen eller under oppfølging er mistanke om at det ikke er MS-patologi, bør **ALLE fremtidige infusjoner** utsettes inntil PML eller andre opportunistiske infeksjoner er endelig utelukket.

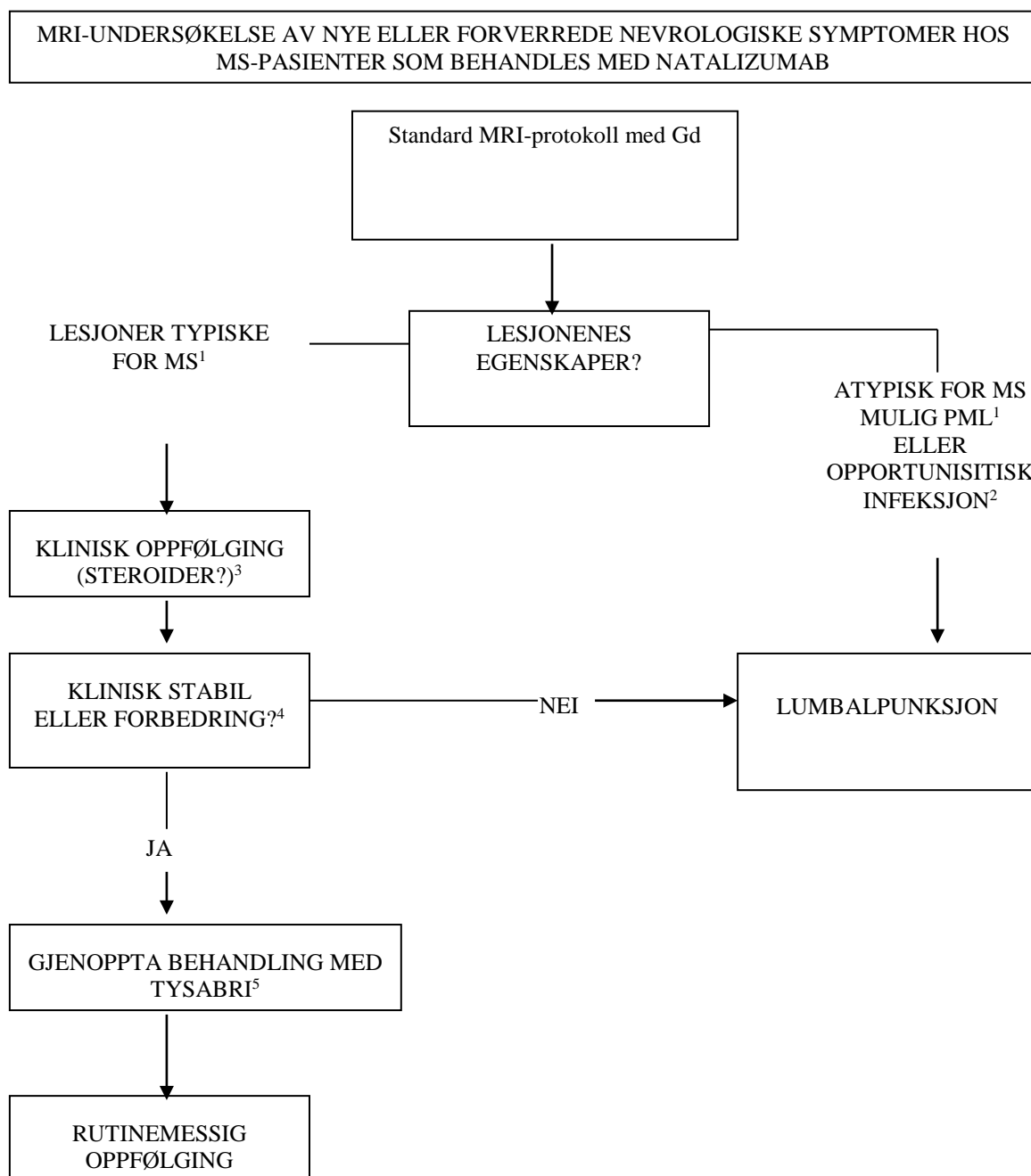
Referanse: Kappos *et al.*, 2011

3.3 Differensiering mellom PML og MS-anfall ved bruk av MRI

En standardisert MRI-protokoll fortrinnsvis med og uten kontrast anbefales for oppfølging av pasienter som behandles med TYSABRI for å oppnå best mulige bilder som kan bidra til å ta de kliniske beslutningene (Yousry *et al.*, 2006; Yousry, 2012). FLAIR er den mest følsomme sekvensen for påvisning av PML (Wattjes *et al.*, Nat. Rev. Neurol. 2015). Diffusjonsvektede avbildingssekvenser kan også være til hjelp for å skille nye lesjoner fra kroniske MS-plakk og MRI-endringer fra et tidligere skann (Wattjes *et al.*, 2015; Mader *et al.*, 2003). Det bør velges MRI-sekvensparametre for hver skanner for å få god representasjon av CNS-anatomi og visualisering av MS-lesjoner. Konsistent bruk av standard MRI-protokoll vil lette gjenkjennelse av tidlige endringer på MRI (Tabell 2).

Figur 5. MRI-undersøkelse (se pkt. 3.1) TYSABRI må seponeres og behandling ikke gjenopptas før non-MS-patologi er fullstendig utelukket.

Hvis PML mistenkes på grunnlag av klinisk presentasjon og MRI ikke er lett tilgjengelig, bør laboratorieundersøkelser, f.eks. lumbalpunksjon, gjøres så snart som mulig for å utelukke PML.



1 Se Tabell 2 Sammenligning med en skanning ved baseline kan være til hjelp i tolkingen av MRI-bildet.

2 I tillegg til PML, bør legen vurdere annen patologi enn MS, særlig opportunistiske infeksjoner.

3 Anfall bør håndteres i henhold til vanlig klinisk praksis. En enkelt, kortvarig kur med steroider kan vurderes i tilfeller hvor PML av kliniske årsaker er usannsynlig. Manglende respons på steroider bør utløse ytterligere undersøkelser.

4 Kliniske funn bør sammenlignes med funnene registrert ved klinisk presentasjon av denne episoden.

5 Gjenoptakelse av TYSABRI-behandlingen må bare overveies hvis PML eller andre opportunistiske infeksjoner er endelig utelukket på grunnlag av kliniske funn og/eller ytterligere undersøkelser.

Referanse: Kappos *et al.*, 2011

Tabell 2. Tegn avdekket ved MRI som må tas i betraktning for differensialdiagnostiseringen av MS og PML.

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

(Referanse: Kappos, 2011; Yousry, 2012; Wattjes og Barkhof, 2014)

3.4 Laboratorieundersøkelser for differensiering mellom PML og MS-anfall

Denne prosedyren er et forslag til hvordan laboratorieundersøkelser kan integreres med kliniske vurderinger og MRI-undersøkelser hos pasienter som får behandling med TYSABRI (Figur 6).

Påvisning av JCV-DNA i cerebrospinalvæsken ved bruk av PCR hos en pasient med eller uten symptomer og som har MRI-funn som er forenlig med PML, bekrefter diagnosen PML. Et negativt JCV-PCR-resultat kan imidlertid ikke utelukke muligheten for diagnosen PML. Avhengig av den kliniske presentasjonen og tilgangen til MRI-ressurser, kan gjerne analyse av CSF utføres tidlig. Hvis JCV-DNA ikke påvises i CSF og dersom kliniske holdepunkter for og/eller mistanke om PML fortsatt er sterk, bør en ny lumbalpunksjon utføres. Hjernebiopsi for å påvise JCV bør vurderes dersom JCV-DNA ikke er påvist i CSF ved gjentatte tester, spesielt dersom resultatet er basert på en analyse med en deteksjonsgrense (LoD) som er høyere enn de anbefalte 10 kopier/ml (se nedenfor), og klinisk og MRI-basert mistanke fremdeles er sterk.

Analyse av JCV-DNA i CSF

CSF-prøvene bør analyseres så raskt som mulig for å bidra til diagnostisering av PML.

Prøvene bør analyseres på grunnlag av kvantitativ real-time PCR-metodologi for å sikre maksimal sensitivitet og spesifisitet for deteksjon, og det anbefales å benytte en analyse med en deteksjonsgrense (LoD) på minimum 10 kopier/ml. Dette deteksjonsnivået er diagnostisk relevant, ettersom PML er bekreftet hos pasienter med et lavt antall kopier i CSF.

Ved vedvarende klinisk eller MRI-basert mistanke om PML til tross for at resultatet fra et lokalt eller referanselaboratorium er negativt (dvs. ikke detektert) for JCV-DNA ved PCR, og særlig hvis resultatet er basert på en analyse med en LoD som er mindre sensitiv enn de anbefalte 10 kopier/ml, anbefales det å utføre enda en test for JCV-DNA (samme CSF-prøve eller en ny aliquot).

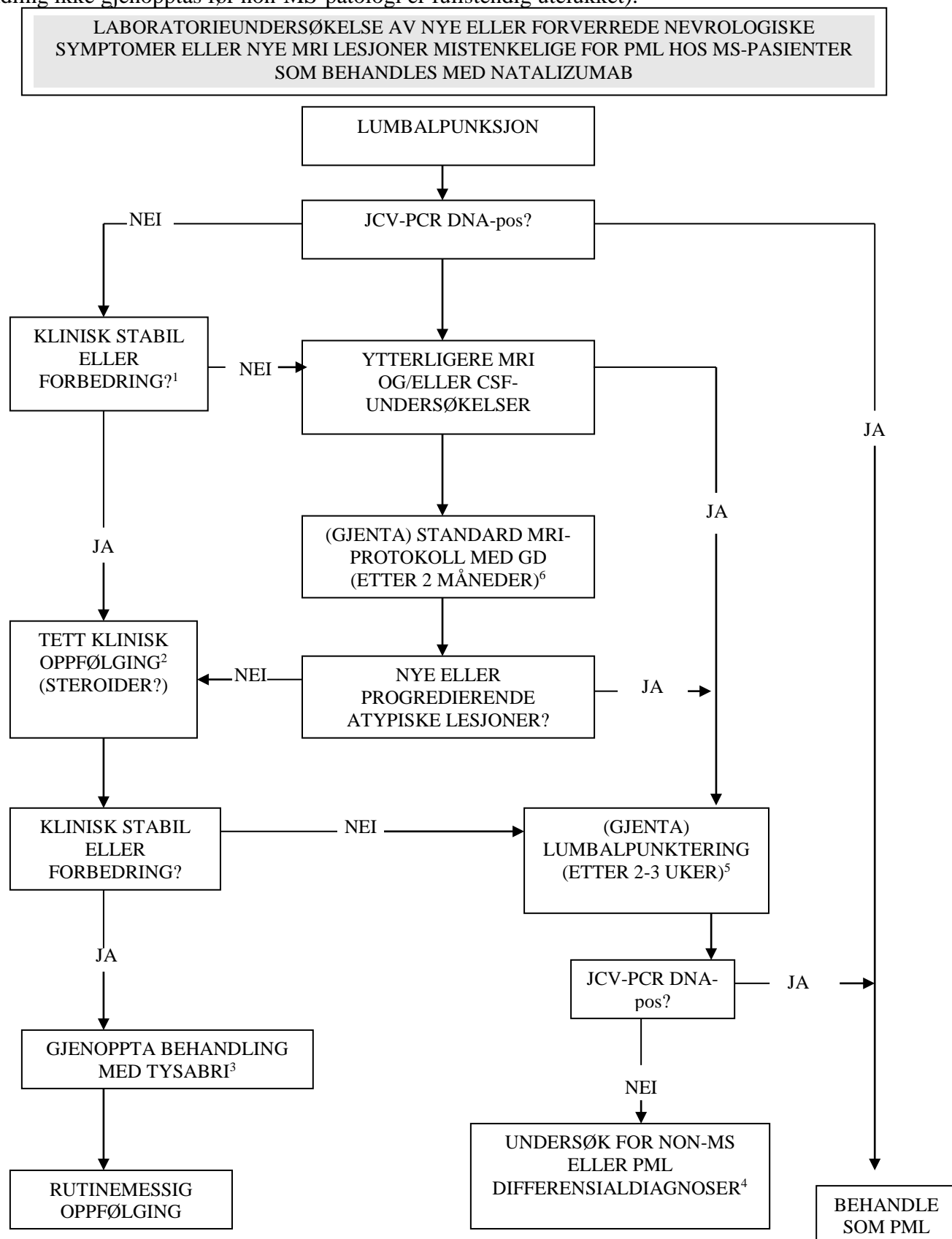
Innehaveren av markedsføringstillatelsen (MT-innehaveren) har ikke mulighet til å kunne godkjenne laboratorier. MT-innehaveren kjenner imidlertid til to sentrale laboratorier (Focus Diagnostics, Cypress, California og Unilabs, København, Danmark) som tilbyr et real time PCR-assay som er spesifikk for deteksjon av JCV-DNA i cerebrospinalvæske.

Real-time-testen ved Unilabs er utviklet og kvalifisert ved avdeling for "Translational Sciences" hos MT-innehaveren og overført til Unilabs for validering og klinisk bruk. Real-time-testen ved Unilabs har en LoD på 10 kopier/ml. Det er ikke gjennomført noen direkte sammenligning av sensitiviteten av testene som utføres ved Unilabs og ved NIH ("National Institute of Health" i USA). I litteratur som er publisert av NIH er imidlertid de to sensitivitetsvurderingene beskrevet som tilsvarende, ettersom like virusstandarder og -kontroller er brukt ved utvikling av testene.

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

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

Figur 6. Differensiering ved laboratorieundersøkelser (se pkt. 3.1, TYSABRI må seponeres og behandling ikke gjenopptas før non-MS-patologi er fullstendig utelukket).



- 1 Kliniske funn bør sammenlignes med funnene registrert ved klinisk presentasjon for denne episoden.
- 2 Tett klinisk oppfølging kan være vurdering minst annenhver uke. Anfall behandles i henhold til vanlig klinisk praksis. Én enkelt, kortvarig kur med steroider kan vurderes i tilfeller der PML av kliniske årsaker er usannsynlig. Manglende respons på steroider bør utløse ytterligere undersøkelse.
- 3 Gjenoptakelse av behandling med TYSABRI må bare overveies etter at PML eller andre opportunistiske infeksjoner er utelukket på grunnlag av kliniske funn og/eller ytterligere undersøkelser.
- 4 I tillegg til PML bør legen vurdere annen patologi enn MS, særlig opportunistiske infeksjoner, eller vurdere hjernebiopsi for å bekrefte/avkrefte tilstedeværelse av JCV.
- 5 Nye CSF prøver for JCV-DNA tester dersom aggressive kliniske symptomer vedvarer.
- 6 Eller tidligere, ved behov.

4 BEHANDLING AV PML

Stort sett er bruk av antivirale midler, slik som cidofovir og cytarabin til behandling av PML, vist å ha liten effekt for å bedre utfallet hos pasienter med PML (Hall, 1998; Aksamit, 2001; Marra, 2002; Gasnault, 2001).

Immunologisk rekonstitusjon (gjenoppretting av normal immunfunksjon) synes å være den mest effektive behandlingen. Dette er basert på resultater fra studier på to områder. Det første gjelder HIV: Dersom PML forekommer hos en ubehandlet pasient, kan introduksjon av HAART reversere sykdommen og forbedre utfallet. Det andre: Når PML forekommer hos transplantasjonspasienter, kan utfallet bedres ved å redusere immunsuppresjonen.

Data tyder på at tidlig påvisning og intervensjon av PML kan forbedre 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 er mulig at tidligere påvisning av PML og seponering av TYSABRI muliggjør immunologisk rekonstitusjon, noe som bidro til at MS-pasienten overlevde (Langer-Gould *et al.*, 2005). Effekten av plasmautskifting (PLEX) på eliminering av TYSABRI og på farmakodynamiske egenskaper ble evaluert i en studie med 12 MS-pasienter. Et estimat av total reduksjon av TYSABRI-konsentrasjon etter tre plasmautskiftinger (over et 5-8 dagers intervall) var på ca. 70-80 % (Khatri *et al.*, 2009). Reduksjonen som er observert ved kun seponering (uten plasmautskifting) over en tilsvarende observasjonsperiode, er til sammenligning på 40 %. Disse dataene antyder også at en ytterligere plasmautskifting (opptil totalt 5 over en 10-dagersperiode) kan være nødvendig for mer konsistent å kunne redusere TYSABRI-konsentrasjonen til under subterapeutisk nivå. Dette kan være nyttig for å gjenopprette immunkompetansen raskere og dermed muligvis kontrollere JC-virusinfeksjonen. Den kliniske nytten av plasmautskifting eller immunadsorpsjon for å fjerne TYSABRI og framskynde immunologisk rekonstitusjon er ikke kjent. En gjennomgang av ytterligere tilfeller sammen med en vurdering av klinisk status på lang sikt hos pasienter etter plasmautskifting eller immunadsorpsjon er nødvendig før en robust konklusjon kan trekkes med tanke på klinisk nytte av denne intervensjonen. I tillegg må leger være oppmerksomme på en konsekvens av immunologisk rekonstitusjon for å bidra til bedring etter PML. IRIS (se nedenfor) forbundet med klinisk forverring kan oppstå før bedring ses. Denne kliniske tilstanden har pr. i dag blitt observert i de fleste tilfellene av PML etter markedsføring av TYSABRI.

4.1 "Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome" (IRIS)

Klinisk neurologisk forverring hos pasienter med PML og/eller JCV-GCN kan være forårsaket av JCV-mediert ødeleggelse av CNS-vev, eller etter gjenoppretting av immunfunksjonen, ved en intracerebral immunologisk inflammatorisk reaksjon kjent som "immune reconstitution inflammatory syndrome" (IRIS). IRIS mistenkes vanligvis når pasienter med PML viser tegn på klinisk forverring og er vanligvis (men ikke alltid) fulgt av gadoliniumopplading av PML-lesjoner med eller uten masseeffekt på MRI av hjernen. Den kliniske forverringen er et resultat av lokal inflammatorisk reaksjon inkludert ødem, og manifesterer seg som en forverring av neurologiske symptomer inkludert hemiparese, ataksi, taleforstyrrelser, synsforstyrrelser, kognitive/atferdsmessige endringer og krampeanfallet (avhenger av lokalisering av IRIS). Alvorlige følgetilstander kan oppstå, inkludert koma og dødsfall. Selv om mengden JC-virus i CSF kan forventes å avta ved IRIS, er det også mulig at det kan øke på grunn av nedbrytning av blod/hjernebarrieren og frigjøring av JCV fra celler som brytes ned ved IRIS.

Hos HIV-pasienter oppstår IRIS vanligvis innen 2-3 måneder etter oppstart av behandling med HAART. Hos pasienter behandlet med TYSABRI har IRIS oppstått innen noen dager til flere uker etter at TYSABRI er fjernet ved plasmautskifting eller immunadsorpsjon. Selv om den inflammatoriske reaksjonen etter immunologisk rekonstitusjon kan være nødvendig for å fjerne JCV-infiserte celler, kan det bli nødvendig å behandle den aktive immunreaksjonen for å forhindre mulig skade forårsaket av IRIS (Talan, 2009; Elston og Thacker, 2009). Dette kan være livstruende og det kan derfor være nødvendig med oppfølging ved en intensivavdeling. Etter plasmautskifting eller immunadsorpsjon kan det derfor være nyttig med regelmessig klinisk overvåking av pasientene, inkludert MRI-overvåking, for å oppdage IRIS tidlig. Diagnostisering og håndtering av IRIS er kontroversielt, og det er ikke enighet med hensyn til behandlingen. Det er imidlertid nylig foreslått at kortikosteroider kan være nyttig for å behandle IRIS, spesielt hos pasienter med alvorlig til livstruende IRIS (Tan *et al.*, 2009; Clifford *et al.*, 2010). Følgende regimer med steroider er rapportert i litteraturen til behandling av IRIS:

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

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

Profylaktisk steroidbehandling er pr. i dag ikke anbefalt. Da vitenskapelig og medisinsk kunnskap, inkludert både diagnostiske kriterier og håndtering av IRIS utvikles raskt, ta kontakt med medisinsk ansvarlig i Biogen Norway AS for å få den sist oppdaterte informasjonen vedrørende behandlingsanbefalinger.

5 PROGNOSE

Tidlig diagnose, klinisk oppfølging og oppfølging ved bruk av MRI, avbrudd i TYSABRI-behandlingen og bruk av plasmautskifting (PLEX) kan ha forbedret utfallet av PML hos berørte pasienter ved behandling med TYSABRI.

Av de 582 bekreftede tilfellene av PML som er rapportert på verdensbasis etter markedsføring og per 7. august 2015, var 173 tilfeller fra kliniske studier eller observasjonsstudier, og 409 tilfeller var fra spontanrapportering. Overlevelsesraten for pasienter med bekreftet PML etter markedsføring er 77 % (448 av 582 pasienter er i live), og mortalitetsraten er 23 % (134 av 582 pasienter er døde).

Asymptomatisk PML (sammenlignet med symptomatisk PML)

Det er rapportert tilfeller av asymptomatisk PML som først ble mistenkt ut fra MRI-funn og senere bekreftet ved positivt JCV-DNA i CSF. Per 4. juni 2015 var 62 av 566 bekreftede PML-tilfeller (10,9 %) klinisk asymptomatiske ved tidspunktet for PML-diagnosen, og de ble først funnet ved bruk av MRI. Oppfølgingsdata var tilgjengelig for 48 av de 62 tilfellene (77,4 %), med en gjennomsnittlig og median varighet av oppfølgingen på 12,4 og 11,8 måneder (i området 1-33,6 måneder). På tidspunktet for siste oppfølging var 95 % (59/62) av pasientene i live, tre var døde. På tidspunktet for analysen hadde 63 % (39/62) av pasientene som i begynnelsen var asymptomatiske oppfølgingsdata for minst 6 måneder. Av de 48 pasientene som hadde tilgjengelige oppfølgingsdata, forble de fleste (70,8 %; 34/48) symptomfrie, mens 29,1 % (14/48) utviklet kliniske symptomer etter PML-diagnosen. Hos pasientene som utviklet symptomer, var median tid

fra første MRI med mistenkt PML til debut av symptomer 17 dager (gjennomsnitt 32,2 dager, i området 1-151 dager).

Asymptomatiske PML-pasienter hadde kortere tid fra mistanke om PML til PML-diagnose enn symptomatiske PML-pasienter (median på 28 dager vs. 53 dager). I tillegg hadde asymptomatiske pasienter mer lokalisert PML på MRI av hjernen på tidspunktet for mistanke, sammenlignet med symptomatiske PML-pasienter. En høyere andel asymptomatiske PML-pasienter hadde unilobære PML-lesjoner på MRI ved diagnosetidspunktet, sammenlignet med symptomatiske PML-pasienter (60 % vs. 37 %). Motsatt hadde 16 % av asymptomatiske pasienter utbredt PML på MRI sammenlignet med 40 % av symptomatiske pasienter.

Asymptomatiske pasienter ser ut til å ha mindre akkumulasjon av funksjonsnedsettelse over tid, gjenspeilet ved at de hadde lavere EDSS-score og høyere Karnofsky-score etter PML-diagnose sammenlignet med symptomatiske pasienter (symptomatiske pasienter hadde imidlertid et noe høyere nivå av funksjonsnedsettelse før PML sammenlignet med asymptomatiske pasienter). Asymptomatiske PML-pasienter hadde også en høyere overlevelsesrate enn symptomatiske pasienter (95 % vs. 74 %).

6 PML DIAGNOSTISERT ETTER SEPONERING AV NATALIZUMAB

Selv om de fleste tilfellene av PML har oppstått under behandling med TYSABRI, er det rapportert tilfeller som er identifisert mer enn fire uker etter siste infusjon. Av de 566 bekreftede tilfellene av PML rapportert per 4. juni 2015, var debut av PML kjent hos 98 % (555). Syttifire (13 %) hadde debut av PML mer enn 4 uker etter siste infusjon av TYSABRI. Åtte av disse pasientene (11 %) var asymptomatiske, og første mistanke om PML var basert på MRI-funn. Ni pasienter (12 %) var døde og 65 (88 %) var i live på tidspunktet for analysen. TYSABRI-eksponering varierte fra 8 til 90 måneder (gjennomsnitt 43 og median 42,5), der de fleste pasientene (81 %; 60/74) hadde fått behandling i >24 måneder. Tiden mellom siste TYSABRI-infusjon og debut av PML varierte fra 1 til 6 måneder, med gjennomsnitt og median på henholdsvis 2,1 og 1,8 måneder. De fleste tilfellene (88 %; 65/74) oppsto innen 3 måneder etter siste infusjon med TYSABRI.

Siden PML er rapportert etter seponering av TYSABRI hos pasienter som ikke viser tegn på PML ved seponeringstidspunktet, skal pasienter og leger være oppmerksom på alle nye tegn eller symptomer som kan tyde på PML. Pasientene skal fortsatt overvåkes ved bruk av den samme MRI-protokollen som ble valgt med bakgrunn i pasientens PML-risiko i ca. 6 måneder etter seponering, der eventuell overgang til annen sykdomsmodifiserende behandling for MS som er forbundet med en mulig eller identifisert risiko for PML, tas i betraktning.

7 BIVIRKNINGER FORBUNDET MED INFUSJON

7.1 Overfølsomhet

I 2-årige kontrollerte kliniske studier med MS-pasienter forekom overfølsomhetsreaksjoner hos opptil 4 % av pasientene. Anafylaktiske/anafylaktoide reaksjoner oppsto hos mindre enn 1 % av pasientene som fikk TYSABRI. Alle pasientene ble restituert uten sekvele.

Overfølsomhetsreaksjoner oppsto vanligvis under infusjonen eller i løpet av én time etter at infusjonen var avsluttet.

Risikoen for overfølsomhet var høyest i forbindelse med de første infusjonene og hos pasienter som ble reeksponert for TYSABRI etter en innledende kort eksponering (én eller to infusjoner) og en lengre periode (tre måneder eller mer) uten behandling. Risikoen for overfølsomhetsreaksjoner bør imidlertid likevel tas hensyn til ved hver infusjon.

7.2 Behandling av infusjonsrelaterte overfølsomhetsreaksjoner i klinisk praksis

Ressurser til håndtering av overfølsomhetsreaksjoner bør være tilgjengelig.

Etter fortynning skal infusjonen gis over ca. 1 time og pasientene skal observeres under infusjonen og i 1 time etter avsluttet infusjon for tegn og symptomer på overfølsomhetsreaksjoner. Ved overfølsomhet under infusjonen (f.eks. urticaria med eller uten assosierte systemiske symptomer, anafylakse), bør administreringen av legemidlet avbrytes umiddelbart, og intravenøs tilgang opprettholdes til akutt behandling og væsketilførsel.

Straksreaksjoner bør behandles i henhold til alvorlighetsgraden av reaksjonen og sykehusets standardprosedyrer. Hos pasienter som har opplevd en overfølsomhetsreaksjon må TYSABRI seponeres permanent.

7.3 Andre bivirkninger forbundet med infusjon

I 2-årige kontrollerte kliniske studier med MS-pasienter ble en infusjonsrelatert hendelse definert som en bivirkning som oppstår under infusjonen eller innen én time etter at infusjonen var avsluttet. Slike reaksjoner oppsto hos 23,1 % av MS-pasientene som ble behandlet med TYSABRI (placebo: 18,7 %). Infusjonsreaksjoner oppsto også hyppigere hos pasienter som ble reeksponert for TYSABRI etter en innledende kort eksponering (én eller to infusjoner) og en lengre periode (tre måneder eller mer) uten behandling. I tillegg til overfølsomhetsreaksjoner som er rapportert, ble svimmelhet, kvalme, urticaria og rigor hyppigere rapportert med TYSABRI enn med placebo. Disse bivirkningene var vanligvis av mild alvorlighetsgrad, forsvant etter avsluttet infusjon og krevde ikke avbrudd i behandlingen. Dersom individuelle symptomer er problematiske, kan symptomatisk behandling være nyttig, men det finnes ingen dokumentasjon på dette.

7.4 Anti-natalizumab-antistoffer i klinisk praksis

Etter ca. 6 måneders behandling bør persisterende antistoffer vurderes hvis det enten er redusert effekt eller vedvarende bivirkninger relatert til infusjon (hos pasienter som opplever en overfølsomhetsreaksjon bør behandlingen avbrytes). I slike tilfeller bør tilstedeværelse av antistoffer undersøkes. Dersom pasienten fortsatt er positiv i en bekreftende test etter minst 6 uker, bør behandlingen avbrytes, fordi persisterende antistoffer er forbundet med en vesentlig reduksjon i effekten av TYSABRI og en økt insidens av overfølsomhetsreaksjoner. Pasienter som har fått en innledende, kort eksponering for TYSABRI (1–2 infusjoner) og deretter hatt en lengre periode uten behandling har høyere risiko for å utvikle antistoffer mot natalizumab og/eller overfølsomhet ved

gjenopptak av doseringen. Tilstedeværelse av antistoffer mot natalizumab bør derfor undersøkes, og hvis resultatet fortsatt er positivt i en bekreftende test etter minst seks uker, bør ikke pasienten få ytterligere behandling med TYSABRI.

Analyse av nøytraliserende antistoffer mot natalizumab vil bli utført i serumprøver vha. ELISA ved Nasjonalt kompetansesenter for multipel sklerose, Nevro-Revma laboratorium, Nevrologisk avdeling, Haukeland Universitetssykehus, Bergen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde mistenkte bivirkninger til sitt regionale legemiddelinformasjonssenter (RELIS). Meldeskjema finnes på www.relis.no/meldeskjema eller på www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

8 VEILEDNING

Legen må informere pasientene om fordeler og risikoer ved bruk av TYSABRI og gi dem et spesielt pasientkort (se [Vedlegg 3](#)) før oppstart av behandling og deretter regelmessig fortsette å informere pasientene om risiko for PML. På grunn av økt risiko for utvikling av PML med økt behandlingsvarighet, skal fordeler og risikoer ved TYSABRI-behandling vurderes i hvert tilfelle av lege og pasient. Pasienten skal etter 24 måneder igjen informeres om risikoen for PML ved TYSABRI-behandling, og bør sammen med omsorgspersonene informeres om tidlige tegn og symptomer på PML. Pasienter som avslutter behandling med TYSABRI skal også informeres om at tilfeller av PML har oppstått hos pasienter i opptil 6 måneder etter siste dose av TYSABRI. Ved avslutning av TYSABRI bør derfor samme overvåkingsprotokoll fortsatt følges i ca. 6 måneder etter seponering. Skjemaer til bruk ved oppstart, fortsettelse og avslutning av behandling er gitt i [Vedlegg 4](#).

Se også nasjonale faglige retningslinjer fra Sosial- og helsedirektoratet for informasjon vedrørende registrering av pasientbehandlingen: "Behandling av multipel sklerose (MS) med natalizumab, Oppstart, gjennomføring og avslutning av behandling."

8.1 Informasjon til pasienter om fordeler og risikoer

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

Legene bør informere pasientene om hvor viktig det er å ikke avbryte doseringen, særlig i de første månedene av behandlingen (se [pkt. 7.1 Overfølsomhet](#)).

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

I tillegg er det i [Vedlegg 4](#) gitt et skjema for informasjon ved igangsetting av behandling, et skjema for informasjon ved fortsatt behandling etter 24 måneder og et skjema for seponering som spesifikt beskriver risiko for PML ved TYSABRI-behandling og viktigheten av å følge opp med tanke på PML. Disse skal gis til pasienter før oppstart av behandling, etter behandling i 24 måneder og ved avslutning av behandling, for å sikre at pasientene er grundig informert om risikoen for PML. Pasientinformasjonen skal signeres av både lege og pasient, hvorpå pasienten får med seg kopi og legen arkiverer original i sitt journalsystem.

8.2 Pasientkort

Det skal leveres ut et [pasientkort](#) til pasienten i forbindelse med oppstart av behandlingen.

Pasientkortet skal minne pasienten om at på grunn av risikoen for PML forbundet med TYSABRI, må de kontakte legen hvis de mener deres MS har blitt verre eller de selv eller familiemedlemmene merker nye symptomer som endret oppførsel, hukommelse, svakere motorikk, tale- og kommunikasjonsvansker. Partnere og omsorgspersoner bør også være oppmerksom på informasjonen som står i pasientkortet. I pasientkortet er det anbefalt at pasienten beholder kortet i 6 måneder etter siste dose av TYSABRI, siden tegn og symptomer som kan tyde på PML kan oppstå i opptil 6 måneder etter seponering, og pasienter og omsorgspersoner skal rapportere mistenkelige endringer i nevrologisk tilstand i denne perioden.

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

Det er vedlagt slike [pasientkort](#) i denne [legepakken](#). Flere kort kan bestilles fra det lokale kontoret til Biogen. Kontaktopplysninger finnes i pakken.

9 REFERANSER

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.

Antinori A, Cingolani A, Lorezini 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

Astrom 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.

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.

Gorelik L, Lerner M, Bixler S, *et al.* Anti-JC virus antibodies: Implications for PML risk stratification. *Ann Neurol.* 2010;69:295-303.

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: 402-409

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., Klohe, 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

Raffel J, Gafson AR, Malik O *et al.*, Anti-JCV virus antibody titres increase over time with natalizumab treatment, *Mult Scler*, 2015 Dec;21(14):1833-8

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. *Neurlogy* 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, Miszkil 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.* 2006Mar 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 VEDLEGG

Vedlegg 1. Preparatomtale (SPC)

Vedlegg 2. Pakningsvedlegg

Vedlegg 3. Pasientkort

Vedlegg 4. Skjemaer for oppstart, fortsettelse og avslutning av behandling