



**Läkarinformation\* och  
behandlingsanvisningar för  
patienter med multipel skleros som får  
behandling (i.v. och s.c.) med TYSABRI™**

**Version 22: november 2023**

\*Behandling med TYSABRI ska initieras och övervakas av specialitläkare med erfarenhet av diagnostik och behandling av neurologiska sjukdomar

## Innehållsförteckning

1.	INLEDNING .....	3
2.	PROGRESSIV MULTIFOKAL LEUKOENCEFALOPATI (PML) .....	4
2.1	Etiologi och epidemiologi .....	4
2.2	Patologi .....	5
2.3	PML hos TYSABRI-behandlade patienter.....	5
2.4	Risikfaktorer för PML.....	5
2.5	Förlängning av doseringsintervallet för minskning av PML-risk.....	9
2.6	Rekommenderad patientövervakning .....	11
2.6.1	Anti-JCV-antikroppstestning .....	11
2.6.2	Rekommenderad MRT-övervakning för tidig detektion av PML.....	13
2.7	Diagnos av PML.....	15
2.7.1	Viktiga överväganden.....	16
2.7.2	Klinisk bedömning.....	16
2.7.3	MRT-differentiering mellan PML och MS-skov .....	18
2.7.4	Laboratorieundersökning.....	20
2.8	Behandling av PML.....	20
2.8.1	Behandling av Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS).....	21
2.9	Prognos för PML .....	22
2.10	PML som diagnostiseras efter utsättning av TYSABRI .....	22
3.	UTBILDANDE RÅDGIVNING .....	23
3.1	Information till patienter om fördelar och risker .....	24
3.2	Patientinformationskort.....	24
3.3	Behandlingsformulär.....	25
3.4	Checklista för administrering utanför specialistsjukvård .....	25
4.	REFERENSER.....	26
5.	BILAGOR .....	30
<b>Bilaga 1:</b>	<b>Produktresumé (SmPC) .....</b>	<b>30</b>
<b>Bilaga 2:</b>	<b>Bipacksedel.....</b>	<b>30</b>
<b>Bilaga 3:</b>	<b>Patientinformationskort.....</b>	<b>30</b>
<b>Bilaga 4:</b>	<b>Formulär inför påbörjande av behandling, formulär inför fortsatt behandling och formulär inför utsättning av behandling .....</b>	<b>30</b>
<b>Förteckning över tabeller</b>		
<b>Tabell 1:</b>	<b>MRT-protokoll.....</b>	<b>15</b>
<b>Tabell 2:</b>	<b>Kliniska tecken på MS och PML.....</b>	<b>17</b>
<b>Tabell 3:</b>	<b>Kännetecken som visualiseras med MRT .....</b>	<b>19</b>
<b>Förteckning över bilder</b>		
<b>Bild 1:</b>	<b>Algoritm för beräkning av risken för PML på gruppnivå: .....</b>	<b>8</b>
<b>Bild 2:</b>	<b>Kumulativ risk för PML över tid för patienter som är positiva för anti-JCV-antikroppar och stratifierade för tidigare immunsuppressiv behandling .....</b>	<b>9</b>
<b>Bild 3:</b>	<b>Kaplan-Meier-uppskattningar av den kumulativa risken för PML för primära (A) och sekundära (B) EID-analyser .....</b>	<b>11</b>
<b>Bild 4:</b>	<b>Rekommenderad patientövervakning .....</b>	<b>14</b>

## 1. INLEDNING

Detta vägledande dokument har utvecklats för de läkare som initierar och övervakar behandling med TYSABRI (natalizumab) 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, formulär inför fortsatt behandling respektive formulär inför utsättning av behandling ([Bilaga 4](#)). Denna vägledning tillhandahåller ytterligare åtgärder för minskning av risker. För primär vägledning, se Produktresumé.

I informationsmaterialet till läkare ingår också exemplar av bipacksedeln och patientinformationskortet ([Bilaga 2](#) och [Bilaga 3](#)).

Det rekommenderas att läkare som initierar och övervakar behandling med TYSABRI ska meddela relevanta avsnitt i detta dokument till radiologer som är involverade i differentialdiagnostiken av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML).

Det rekommenderas att läkare som initierar och övervakar behandling med TYSABRI förmedlar bilaga 5 i detta dokument till sjukvårdspersonalen som är involverad i administrering av TYSABRI s.c. utanför specialistsjukvård. Bilaga 5 innehåller checklisten för administrering utanför specialistsjukvård, som måste fyllas i av administrerande sjukvårdspersonal för varje patient, före varje administrering. Tilläggsinformation inkluderas även om riskfaktorer för PML, övervakning och diagnos, för att göra det lättare för sjukvårdspersonal att förstå och använda checklisten. Då utbildningsbehoven hos den lokala sjukvårdspersonalen kan variera, kan det vara lämpligt att gå igenom även andra avsnitt av informationen.

Detta dokument fokuserar i första hand på PML, då det för närvarande är den allvarligaste biverkningen som drabbar patienter som behandlas med TYSABRI.

Hälso- och sjukvårdspersonal ombeds att rapportera alla misstänkta fall av PML eller andra biverkningar till:

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala  
Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

Då TYSABRI är ett biologiskt läkemedel ska hälso- och sjukvårdspersonal rapportera varje biverkning med varumärke och satsnummer.

## 2. PROGRESSIV MULTIFOKAL LEUKOENCEFALOPATI (PML)

Läkare som initierar och övervakar behandling med TYSABRI, radiologer som är involverade i differentialdiagnosen av PML och sjukvårdspersonal som är involverad i administreringen av TYSABRI ska vara medvetna om att opportunistiska infektioner, inklusive PML, kan uppträda under behandling med TYSABRI. En opportunistisk infektion är en infektion som vanligen inte orsakar sjukdom eller som endast orsakar en lindrig eller självbegränsande sjukdom, till exempel esofageal kandidos, mykobakteriella infektioner och disseminerade virusinfektioner. Opportunistiska infektioner uppträder hos personer med försvagat immunsystem.

PML-fall har rapporterats hos patienter under behandling med TYSABRI och upp till 6 månader efter den sista TYSABRI-dosen. Patienter och deras nära anhöriga och vårdgivare måste informeras om de symtom som kan tyda på tidig PML och fortsätta att vara uppmärksamma på PML-symtom i 6 månader efter avslutad behandling (se avsnitt [3.2](#) Patientinformationskort, [Bilaga 3](#) och [Bilaga 4](#)).

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

### 2.1 Etiologi och epidemiologi

PML är en subakut utvecklande infektionssjukdom i CNS orsakad av John Cunningham-virus (JCV). Det har även rapporterats fall som varit en följd av immunsuppressiv (IS) behandling av patienter med autoimmuna sjukdomar och mottagare av solida organtransplantat.

PML påverkar den subkortikala vita hjärnsubstansen och förorsakas av reaktiveringen av JCV, ett humant polyomavirus [[Wollebo 2015](#)]. Initial infektion med JCV anses uppträda under barndomen, varefter viruset finns primärt kvar i njurarna. Infektion med det arketyppiska viruset orsakar inte sjukdom. Mutationer i den icke-kodande regionen och sedan den kapsidproteinkodande regionen av virusets deoxiribonukleinsyra (DNA) anses dock leda till en patogen form som kan gå in i hjärnan och infektera CNS. Tillsammans med ett suppresserat immunsystem kan reaktivering av detta neurotrofa virus uppträda, vilket resulterar i PML.

En seroprevalensstudie som använde serumanti-JCV-antikropps-test (STRATIFY JCV™) från över 6000 patienter med MS har visat att prevalensen av anti-JCV-antikroppar är ca 55 %. Prevalensen av anti-JCV-antikroppar i Europeiska unionen (EU) rapporterades variera mellan 48,8 % och 69,5 % i en tvärsnittsstudie av MS-patienter oavsett behandling [[Bozic 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 som använde liknande metoder [[Bozic 2014](#)]. Prevalensen av anti-JCV-antikroppar verkar inte påverkas av kända riskfaktorer såsom tidigare användning av immunsuppressiv behandling, tidigare TYSABRI-behandling eller duration av TYSABRI-behandling.

## 2.2 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 magnetresonanstomografi (MRT)-undersökning.

Förutom oligodendrocyter kan JCV också infektera cerebellära granularceller som resulterar i JCV-granularcellsneuronopati (GCN). JCV GCN är associerat med mutation i C-terminus av JCV VP1-genen, som kodar för det dominerande kapsidproteinet. JCV GCN kan förekomma isolerat eller i kombination med PML. Mycket sällsynta fall av JCV GCN har rapporterats hos patienter som fått TYSABRI [Agnihotri 2014; Schippling 2013].

## 2.3 PML hos TYSABRI-behandlade patienter

PML är en ovanlig men allvarlig infektion som har förknippats med användning av TYSABRI. Under uppföljningsfasen av studierna före marknadsintroduktionen rapporterades två fall av PML hos patienter med MS och en fullskalig säkerhetsutvärdering uppdagade ett ytterligare fall hos en patient i en klinisk prövning med Crohns sjukdom [Yousry 2006]. Patienter med bekräftad PML har efter marknadsintroduktionen följts i upp till 24 månader. Av 873 TYSABRI-behandlade patienter med bekräftad PML till den 7 augusti 2021, var överlevnadsgraden 76 % (662 patienter lever) och mortaliteten var 24 % (211 patienter dog).

Två allmänna mekanismer har föreslagits för att förklara sambandet mellan natalizumab-behandling och PML. Den första är att blockering av  $\alpha 4$ -integrin minskar lymfocyttransporten och att den efterföljande minskningen av immunövervakningen gör att en latent infektion kan aktiveras i nervsystemet. Den andra föreslagna mekanismen är kopplad till upptäckten att deletion av  $\alpha 4$ -integrin förknippas med ett ökat antal B-celler och omogna progenitorceller som frisätts från benmärgen. Båda dessa cellpopulationer kan vara reservoarer för latent JCV [Chalkias 2014; Frohman 2014; Monaco 1996; Warnke 2011].

## 2.4 Riskfaktorer för PML

Alla tillgängliga data för att karaktärisera risken för PML har erhållits med intravenös administrering. Med tanke på liknande farmakodynamiska profiler, antas samma PML-risk och samma relevanta riskfaktorer gälla för de olika administreringsvägarna. Följande riskfaktorer har associerats med uppkomsten av PML under TYSABRI-behandling:

- **Förekomst av anti-JCV-antikroppar i blod eller serum.** Infektion med JCV leder till produktion av anti-JCV-antikroppar som är detekterbara i blod eller serum. 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 (STRATIFY JCV™ DXSELECT™<sup>1</sup>) 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 immunsuppressiv behandling.** Patienter som stått på immunsuppressiv behandling innan de startat behandling med TYSABRI har också en ökad risk att utveckla PML.

<sup>1</sup> DXSELECT är ett varumärke som tillhör DiaSorin S.p.A.

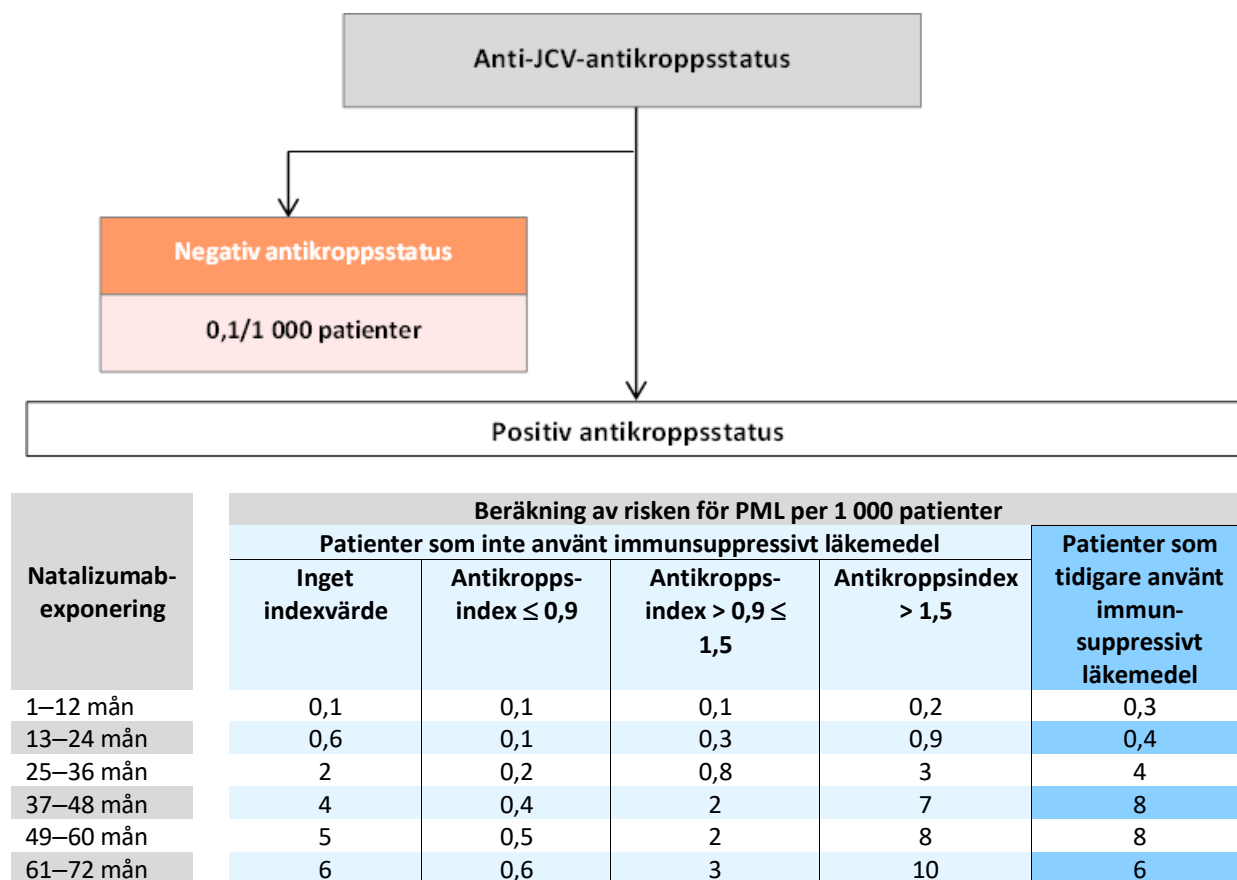
Patienter som har alla tre riskfaktorerna för PML (d.v.s. är positiva för anti-JCV-antikroppar, har fått TYSABRI-behandling i mer än två år och har tidigare fått immunsuppressiv behandling) har en högre risk för PML. Hos TYSABRI-behandlade patienter som är positiva för anti-JCV-antikroppar och inte tidigare har fått immunsuppressiv behandling kopplas nivån av anti-JCV-antikroppssvar (index) till nivån på risken för PML (d.v.s. 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 lägre än eller lika med 0,9 och ökar betydligt över 1,5 särskilt för patienter som har fått behandling med TYSABRI i mer än 2 år [Ho 2017].

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 immunsuppressiv behandling och duration av TYSABRI-behandling (antal år av behandling) och stratifierar denna risk med hjälp av indexvärde när så är möjligt (det vill säga för patienter som inte tidigare fått immunsuppressiv behandling).

- *För patienter som är negativa för anti-JCV-antikroppar:* Beräkningen av risken för PML grundar sig på data 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 är positiva för anti-JCV-antikroppar:* Risken beräknades med hjälp av Life Table-metoden baserat på den samlade kohorten av 21 696 patienter som deltog i de kliniska prövningarna 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 TYSABRI-exponeringsperioden lika med PML-riskberäkningen för påföljande år för patienter som behandlas med TYSABRI i 24 månader. Den individuella behandlingens längden för varje patient tar studieavhopp i beaktande (t.ex. vid utsättning av behandlingen). 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 immunsuppressiv behandling:* Dessa patienter löper en ökad risk för PML eftersom tidigare immunsuppressiv behandling är en oberoende riskfaktor för PML. PML-riskberäkningar för denna patientpopulation grundar sig på data från kliniska prövningar av TYSABRI där tidigare immunsuppressiv behandling innefattade följande fem immunsuppressiva behandlingar: mitoxantron, metotrexat, azatioprin, cyklofosamid och mykofenolatmofetil. Den exakta mekanismen som ligger bakom att dessa tidigare fem immunsuppressiva behandlingar leder till en ökad risk för PML vid TYSABRI-behandling 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.

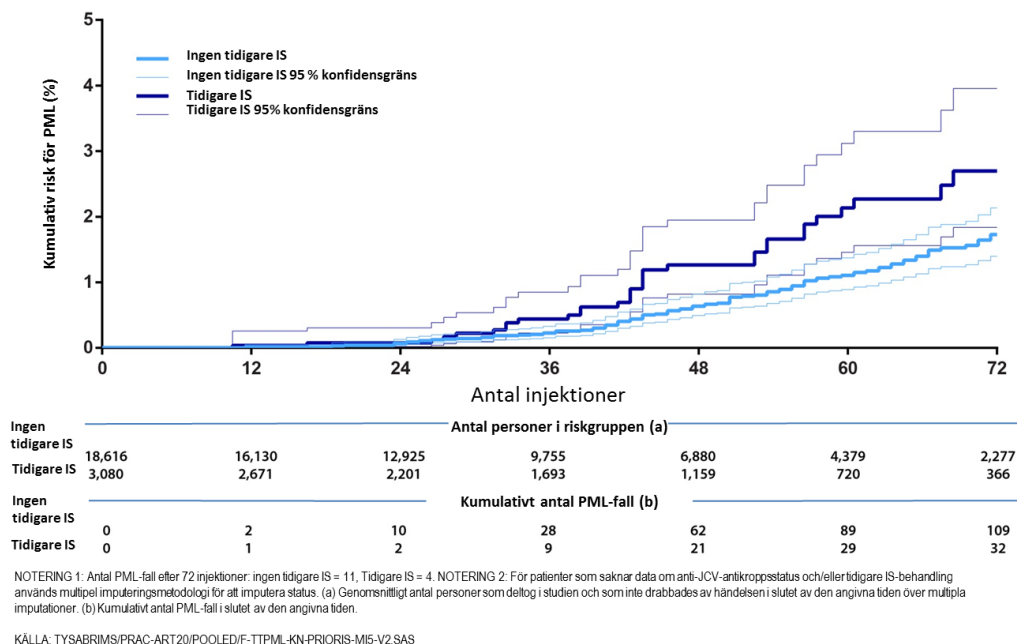
**Bild 1: Algoritm för beräkning av risken för PML på gruppnivå:**

IS = immunsuppressivt läkemedel, JCV = John Cunningham-virus, PML = progressiv multifokal leukoencefalopati. Exponeringen visas endast upp till 72 månader då data efter 6 års behandling är begränsade.

Dessutom kan en del läkare 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 tidpunkten (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 behandlingslängd 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 för tidigare immunsuppressiv behandling



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

Obs: Antalet PML-fall efter 72 infusioner: Ingen tidigare IS = 11, tidigare IS = 4.

För patienter som saknar data på anti-JCV-antikropsstatus och/eller tidigare IS-användning används multipla imputeringsmetoder för att imputera status. (a) Genomsnittligt antal patienter som ingick i studien och inte upplevde händelsen i slutet av den specificerade tiden över multipla imputeringar. (b) Kumulativt antal PML-fall i slutet av den specificerade tiden.

Källa: TYSABRIMS/PRAC-ART20/POOLED/FTTPML-KM-PRIORIS-MI5-V2-SAS

## 2.5 Förlängning av doseringsintervallet för minskning av PML-risk

Det bör noteras att standarddoseringsintervallet (Standard Interval Dosing, SID) för TYSABRI är 300 mg administrerat en gång var fjärde vecka (Q4W).

Analys av anti-JCV-antikropspositiva TYSABRI-behandlade patienter i USA (förskrivningsprogrammet TOUCH) stöder att det finns en väsentlig minskning av risken för associerad PML hos anti-JCV-antikropspositiva patienter som behandlas med ett genomsnittligt TYSABRI-doseringsintervall på cirka sex veckor (Q6W), så kallat förlängt doseringsintervall (Extended Interval Dosing, EID) jämfört med den godkända doseringsregimen, som är var fjärde vecka (se avsnitt 5.1 [Farmakodynamiska effekter] i produktresumén).

I enlighet med avsnitt 4.4 (Varningar och försiktighet) i produktresumén krävs försiktighet om förlängt doseringsintervall används, eftersom effekten av förlängt doseringsintervall inte har fastställts och nytta-riskförhållandet är okänt.

Studie 101MS329 (NOVA, EudraCT-nummer: 2018-002145-11), del 1 visade att säkerhetsprofilen för gruppen som fick TYSABRI 300 mg i.v. var 6:e vecka var ungefär samma som för gruppen som fick TYSABRI 300 mg i.v. var 4:e vecka. Inga nya säkerhetsresultat identifierades under denna studie. Dock var studien inte utformad för att ge information om sällsynta händelser som PML. Det bör noteras att ett fall av asymtomatisk PML rapporterades i Q6W-gruppen. För detta enda fall fanns ytterligare kända riskfaktorer (anti-JCV-antikroppsindex > 1,5 och > 2 års TYSABRI-behandling) [Foley 2022].

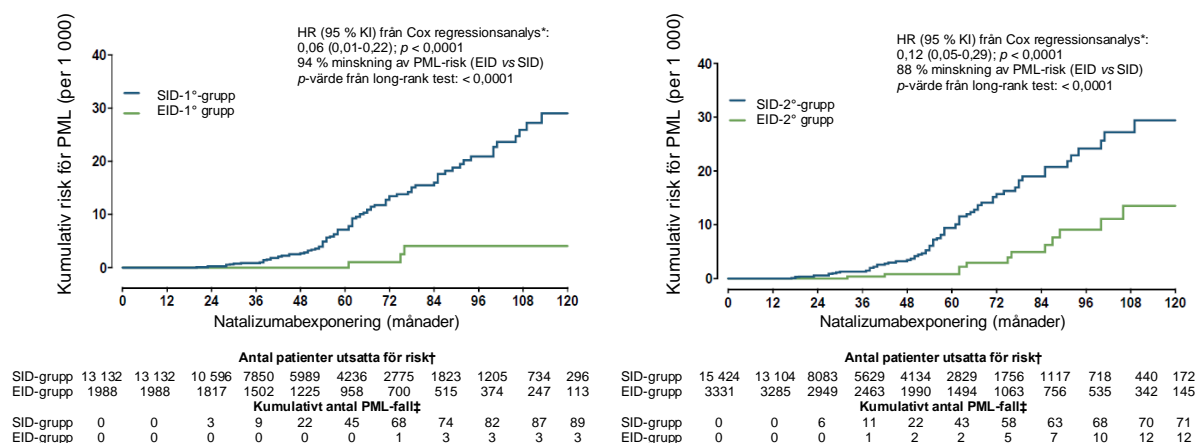
All hittills tillgänglig information om effekten och säkerheten med förlängt doseringsintervall kommer från utvärdering av intravenös administrering. Det finns inga data tillgängliga om vare sig säkerhet eller effekt för förlängt doseringsintervall med subkutan administrering och sålunda har varken fördelar eller risker med subkutan förlängt doseringsintervall kunnat fastställas.

### **Sammanfattning av resultat från observationsdata gällande förlängt doseringsintervall**

År 2017 utfördes en förspecificerad retrospektiv analys av anti-JCV-antikroppspositiva patienter i USA som fick TYSABRI, för att jämföra risken för PML mellan de patienter som fick behandling med standard doseringsintervallet (SID) och de som fick behandling med förlängt doseringsintervall (EID). Tre distinkta analyser av förlängt doseringsintervall kontra standard doseringsintervallet gjordes. Varje analys motsvarade ett eget scenario för klinisk praxis med förlängda intervall mellan doserna. I analyserna användes olika inklusionskriterier (vilka benämndes *definitioner*) för patienter med förlängt doseringsintervall baserat på antalet doser de fick under en specifik tidsperiod, för att testa olika hypoteser om potentiella effekter av förlängt doseringsintervall på risken för PML [Ryerson 2019].

*Den primära definitionen* identifierade förlängt doseringsintervall (EID) baserat på de senaste 18 månadernas exponering för TYSABRI. Analyser visade att största delen av patienterna som fick behandling med förlängt doseringsintervall (EID) hade fått behandling med standard doseringsintervall (SID) under de första 18 månaderna av exponering för TYSABRI. Under TYSABRI-behandlingens sista 18 månader var medianantalet doser som patienterna med förlängt doseringsintervall (EID) fick 13, eller ungefär en dos var 42:a dag (var 6:e vecka). *Den sekundära definitionen* identifierade perioden för förlängt doseringsintervall under minst sex månader, som uppträdde när som helst under behandlingshistorien. Största delen av de patienter som hade övergått till förlängt doseringsintervall gjorde det efter minst 1 års behandling med standard doseringsintervallet (median 25 infusioner). Kaplan Meier-uppskattningar av tiden till PML och sannolikheten att utveckla PML för patienterna som behandlats med förlängt doseringsintervall jämfört med de som behandlats med standard doseringsintervall visas i Bild 3. Analyserna konkluderade att behandling med förlängt doseringsintervall föregånget av en period med standard doseringsintervall är förknippat med en mindre risk för PML jämfört med standard doseringsintervall hos anti-JCV-antikroppspositiva patienter. Effektdata var inte tillgängliga i denna datauppsättning, vilket förhindrade att några slutsatser gällande förhållandet risk/nytta för förlängt doseringsintervall kunde fastställas. Även om risken för PML hos patienter som behandlas med förlängt doseringsintervall enligt denna analys kan vara mindre, ska patienter som behandlas med förlängt doseringsintervall övervakas för PML enligt samma riktlinjer som gäller för patienter som får behandling med standard doseringsintervall.

### Bild 3: Kaplan-Meier-uppskattningar av den kumulativa risken för PML för primära (A) och sekundära (B) EID-analyser



KI = konfidensintervall, EID = förlängt doseringsintervall, HR = riskkvot, PML = progressiv multifokal leukoencefalopati, SID = standard intervalldosering.

\*Förlängt doseringsintervall jämfört med SID Cox-modell omfattar ålder, kön, tidigare behandling med immunsuppressiva medel, EID/SID-grupp och kalenderår vid början av TYSABRI-behandling som kovarianter.

† Antal patienter som fortfarande ingick i studien och inte upplevde PML i slutet av den specificerade tiden.

‡ Kumulativt antal PML-fall i slutet av den specificerade tiden.

## Resultat från effektmodelleringsdata

Effektmodeller har tagits fram för patienter som övergår till längre doseringsintervall efter minst 1 års användning av detta läkemedel i enlighet med den godkända intravenöst administrerade doseringen och utan att ha haft något skov under året före övergången. Aktuell statistisk modell och simulering av farmakokinetik/farmakodynamik tyder på att risken för MS-sjukdomsaktivitet hos patienter som går över till längre doseringsintervall kan vara högre för patienter med doseringsintervall som är lika med eller längre än 7 veckor. Inga prospektiva kliniska studier har genomförts för att bekräfta dessa resultat.

## 2.6 Rekommenderad patientövervakning

### 2.6.1 Anti-JCV-antikroppstestning

Anti-JCV-antikroppstestning i serum ger stödande information för riskstratifiering av TYSABRI-behandling. Att testa för anti-JCV-antikroppar i serum innan insättning av TYSABRI-behandling rekommenderas. Patienter som är negativa för anti-JCV-antikroppar kan fortfarande löpa risk för PML på grund av t.ex. en ny JCV-infektion, fluktuerande antikropsstatus eller ett falskt negativt testresultat. Förnyad testning av anti-JCV-antikropsnegativa patienter var 6:e månad rekommenderas. Förnyad testning av patienter med lågt index och som inte tidigare fått immunsuppressiv behandling var 6:e månad rekommenderas när de väl uppnår 2 års behandlingstid för att kunna besluta om lämplig MRT-övervakning av patienten.

I den kliniska studien STRATIFY-1 bytte cirka 11 % av patienterna serostatus från anti-JCV-antikroppsnegativa till positiva varje år. I Unilabs *real world data* bytte cirka 12–16 % serostatus från antikroppsnegativa till antikroppspositiva med en mediantid på 12 månader. I den kliniska studien STRATIFY-2 bytte cirka 6 % av patienterna serostatus från JCV-antikroppspositiv till JCV-antikroppsnegativ varje år.

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

Provtagning ska endast genomföras med ett ändamålsenligt och validerat test t.ex. STRATIFY JCV™ DXSELECT™<sup>2</sup> [Lee 2013]. Provtagning av Anti-JCV-antikroppar ska inte användas för att diagnostisera PML. Användningen av plasmaferes/plasmautbyte (PLEX) eller intravenös immunoglobulin (IVIg) kan påverka tolkningen av serumanti-JCV-testningen. Patienter ska inte testas för anti-JCV-antikroppar två veckor efter PLEX p.g.a. borttagning av antikroppar i serum eller inom sex månader från IVIg-behandling (d.v.s. sex månader = 5 x halveringstiden för immunoglobulin).

<sup>2</sup> DXSELECT är ett varumärke som tillhör DiaSorin S.p.A.

## 2.6.2 Rekommenderad MRT-övervakning för tidig detektion av PML

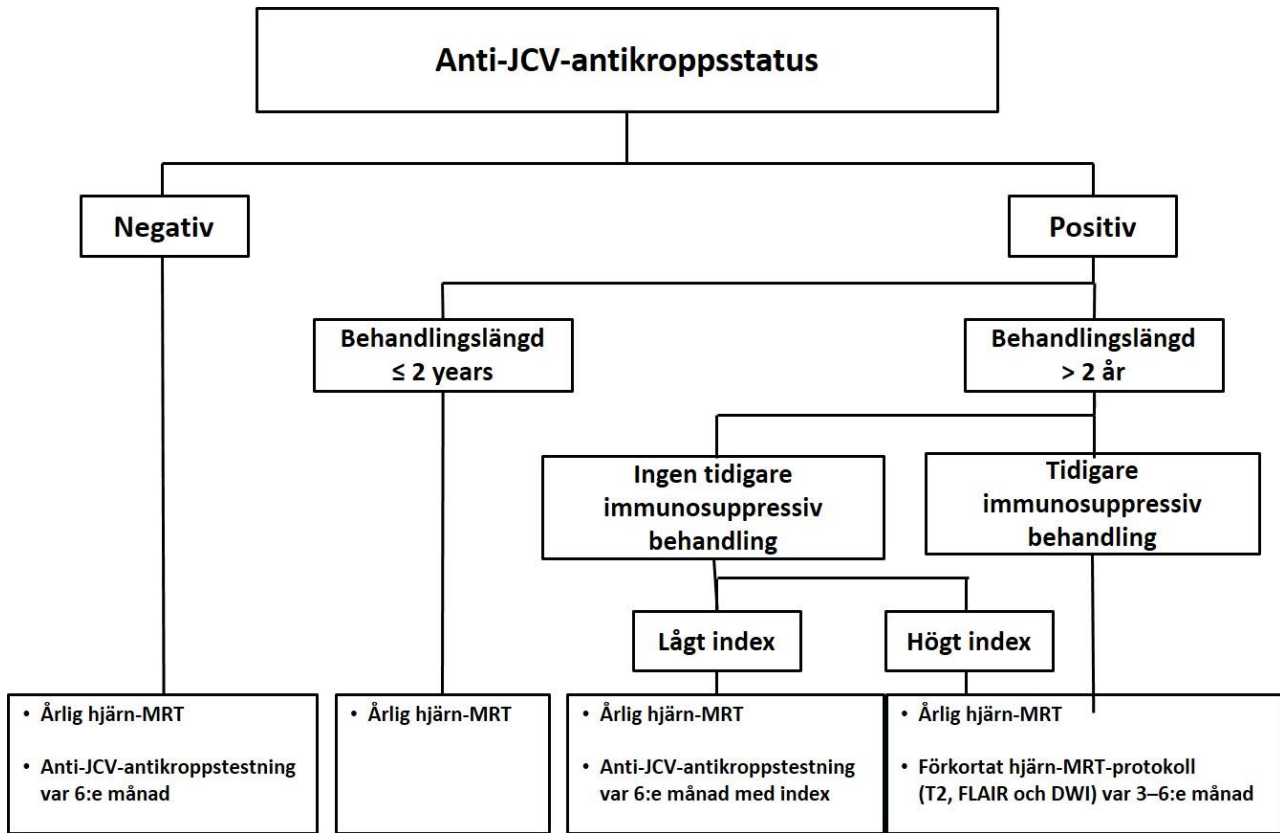
I klinisk praxis har MRT visat sig vara ett användbart verktyg för övervakning av patienter med MS. Det kan bidra till att särskilja PML-lesioner från MS-plack hos patienter som utvecklar nya neurologiska symtom eller tecken under behandling. Frekvent MRT-övervakning av patienter med hög risk för PML kan leda till en tidigare diagnos av PML och bättre kliniska resultat [Prosperini 2016; Scarpazza 2019; Wattjes 2015]. Rekommendationerna för MRT-övervakning sammanfattas nedan:

1. Före påbörjandet av behandlingen med TYSABRI ska en nyligen utförd (vanligtvis inom 3 månader) fullständig MRT (Tabell 1) finnas tillgänglig som referens och den ska upprepas minst en gång per år. Läkare ska utvärdera den årliga fullständiga MRT-undersökningen hos alla patienter som får TYSABRI för tecken på PML.
2. Mer frekventa MRT-undersökningar (t.ex. var 3:e till var 6:e månad) med hjälp av ett förkortat protokoll (Tabell 1) ska övervägas hos patienter som löper högre risk för PML. Detta innefattar följande:
  - patienter som har alla tre riskfaktorer för PML (d.v.s. är anti-JCV-antikroppspositiva **och** har behandlats med TYSABRI i mer än 2 år och tidigare har fått immunsuppressiv behandling
  - eller
  - patienter med ett högt anti-JCV-antikroppsindex\* som har behandlats med TYSABRI i mer än 2 år **och** som inte tidigare har fått immunsuppressiv behandling.
3. MRT ska genomföras vid första tecken på symtom som indikerar eventuell PML.

Nuvarande evidens tyder på att risken för PML är låg vid ett index lägre än eller lika med 0,9 och ökar betydligt vid \*index över 1,5 för patienter som har fått behandling med TYSABRI i mer än 2 år. Beslut rörande MRT-övervakning ska ta denna information i beaktande och läkare rekommenderas att använda eget omdöme gällande de patienter med indexvärden mellan 0,9 och 1,5.

*En sammanfattning av den rekommenderade övervakningen finns i Bild 4.*

**Bild 4: Rekommenderad patientövervakning**



DWI = diffusionsviktad avbildning, FLAIR = vätskedämpad inversionsåtervinning, JCV = John Cunningham-virus, MRT = magnetresonanstomografi.

**Tabell 1: MRT-protokoll**

Skannerns fältstyrka  $\geq 1,5$  T, snittjocklek  $\leq 5$  mm utan mellanrum och med täckning av hela hjärnan.

Axiala bilder obligatoriska från subcallosala linjen.

Fullständigt MRT-protokoll <sup>1</sup>	Förkortat MRT-protokoll <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sagittal och axial 2D FLAIR eller 3D FLAIR</li> <li>• Axial FSE-protontäthet/T2</li> <li>• Axial DWI med ADC</li> <li>• Axial SE T1-viktad pre och postkontrast eller 3D T1-viktad pre- och postkontrast*</li> <li>• Gd-injektion 0,1 mmol/kg under 30 sekunder</li> <li>• 5 minuters fördröjning efter injektion av kontrastmedel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sagittal och axial 2D FLAIR eller sagittal 3D FLAIR med axial och koronar reformatering</li> <li>• Axial FSE-protontäthet/T2</li> <li>• Axial DWI med ADC</li> </ul>

<sup>1</sup> Baslinje och rutinmässiga årliga skanningar för alla patienter.

<sup>2</sup> Säkerhetsövervakning för högriskpatienter

2D = 2-dimensionell, 3D = 3-dimensionell, ADC = märkbar diffusionskoefficient, DWI = diffusionsviktad avbildning, FLAIR = vätskedämpad inversionsåtervinning, FSE = snabbt spin-eko, Gd = gadolinium, MRT = magnetresonanstomografi, SE = spin-eko.

\* Användning av gadoliniumbaserade kontrastmedel rekommenderas inte för PML-screening. Användning av gadoliniumbaserade kontrastmedel rekommenderas för ytterligare bedömning av lesioner som är misstänkta för PML vid standardövervakning eller MRT-screening, för att övervaka PML och för att upptäcka och övervaka PML-immunrekonstitutionssyndrom [Wattjes 2021].

Om MRT-lesioner som tyder på PML upptäcks ska det fullständiga MRT-protokollet utökas till att omfatta kontrastförstärkt T1-viktad avbildning för att detektera inflammation och en möjlig samtidig förekomst av PML och PML-immunrekonstitutionssyndrom (IRIS), särskilt under uppföljning. Det rekommenderas även att behandlande läkare vid förfrågan om uppföljande MRT informerar radiologer om att PML eller andra opportunistiska infektioner ska övervägas som differentialdiagnoser.

## 2.7 Diagnos av PML

Konsensusutlåtandet från American Academy of Neurology gällande diagnoskriterier för PML kräver kliniska, radiografiska och virologiska fynd eller typiska histopatologiska fynd och närvaro av JCV [Berger 2013]. Dessa kriterier gör att behovet av en hjärnbiopsi kan undvikas men kräver kompatibla kliniska och MRT-fynd plus detektion av JCV-DNA i cerebrospinalvätskan (CSF) genom polymeraskedjereaktion (PCR) för en definitiv PML-diagnos. Läkare tillråds emellertid, baserat på ett alternativt klassificeringssystem, att hos TYSABRI-behandlade patienter med MS kan diagnos av PML anses vara bekräftad i frånvaro av kliniska symtom [Dong-Si 2014] (se avsnitt 2.7.4).



Landets myndigheter ska informeras om alla fall av PML.

Biogen kan ge kontaktuppgifter till lokala neurologer med särskilt intresse av PML för en ”peer-to-peer”-diskussion om ett PML-fall. Ta kontakt med avdelningen för medicinska frågor för närmare information.

### **Hälso- och sjukvårdspersonal ska att rapportera alla misstänkta fall av PML till Läkemedelsverket:**

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

#### **2.7.1 Viktiga överväganden**

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 och deras nära anhöriga och vårdgivare måste informeras om symtom som kan tyda på tidig PML (se avsnitt 3.2, [Bilaga 3](#) och [Bilaga 4](#)) och bli informerade om behovet av att vara uppmärksam på dessa symtom under tiden patienten får 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 återinsättas förrän annan patologi än MS med säkerhet har utslutits. Ett kortare avbrott i dagar eller veckor av TYSABRI-behandlingen förväntas inte äventyra dess behandlingseffekt baserat på läkemedlets PD (se avsnitt 2.5). TYSABRI-administrering ska endast återupptas om en PML-diagnos har utslutits (om nödvändigt genom upprepade kliniska, MRT- och laboratorieundersökningar om misstanke om PML kvarstår).**

Beslutet att utsätta TYSABRI kan baseras på den första kliniska presentationen, MRT-rön, utvecklingen av symtom eller tecken och/eller svaret på kortikosteroidbehandling.

**TYSABRI ska utsättas permanent om PML bekräftas.**

#### **2.7.2 Klinisk bedömning**

Alla nya eller återkommande neurologiska symtom kräver omedelbar och noggrann utvärdering för att fastställa den bakomliggande patologin. Hos en patient vars MS-sjukdomsaktivitet har varit stabil under TYSABRI-behandling kräver sådana förändringar en klinisk misstanke om PML



(eller annan opportunistisk infektion). Det är viktigt att notera att förekomsten av nya uppträdande neurologiska symtom inte krävs för att diagnostisera PML (då det finns andra bekräftande bevis) och fall av asymtomatisk PML har rapporterats. Hos asymtomatiska både hög- och lågrisk patienter ska alla nya misstänkta lesioner som upptäcks vid MRT utvärderas noggrant, särskilt när ett förkortat protokoll har genomförts (se avsnitt 2.7.3 2.7.3 MRT-differentiering mellan PML och MS-skov). **Tabell 2** belyser de kliniska kännetecken som kan hjälpa att differentiera mellan MS-lesioner och PML. Det bör noteras att tabellen inte inkluderar allt och att det förekommer symtomatisk överlappning mellan dessa sjukdomars symtom. **Läkare ska vara medvetna om att de kliniska tecknen för PML eller andra opportunistiska infektioner kan vara svåra att skilja från MS, särskilt tidigt i PML:s förlopp.** Anamnesen och mönstret på tidigare och nuvarande symtom och tecken är viktiga att notera och kommer att underlätta uppföljningen av patienter.

**Tabell 2: Kliniska tecken på MS och PML**

	Kännetecken som indikerar:	
	MS	PML
Debut	Akut	Subakut
Utveckling	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Timmar till dagar</li> <li>▪ Stabiliseras vanligtvis</li> <li>▪ Försvinner spontant även utan behandling</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Veckor</li> <li>▪ Progredierande</li> </ul>
Klinisk presentation	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Diplopi</li> <li>▪ Parestesi</li> <li>▪ Parapares</li> <li>▪ Optikusneurit</li> <li>▪ Myelopati</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Afasi</li> <li>▪ Beteendemässig, kognitiv och neuropsykologisk förändring</li> <li>▪ Retrochiasmal synpåverkan</li> <li>▪ Påtaglig svaghet</li> <li>▪ Hemipares</li> <li>▪ Sensoriska bortfallssymtom</li> <li>▪ Vertigo</li> <li>▪ Epileptiska anfall</li> <li>▪ Ataxi (för GCN)</li> </ul>

GCN = granularcellsneuronopati, MRT = magnetresonanstomografi, MS = multipel skleros, PML = progressiv multifokal leukoencefalopati.

**Obs: PML kan visa sig med andra kliniska tecken som inte specificerats i denna tabell. PML kan detekteras med MRT före debut av kliniska tecken. Visst överlappande mellan kliniska tecken på MS och PML kan förekomma.**

Referens: [Kappos 2011]

Om PML övervägs i en differentialdiagnos ska ytterligare undersökningar som inkluderar MRT-undersökning (**Tabell 3**) och lumbalpunktion samt utvärdering av cerebrospinalvätska (CSF) ske

så snart som möjligt. TYSABRI-dosering ska utsättas tills PML (eller annan opportunistisk infektion) kan uteslutas.

Symtom på JCV GCN liknar symtomen på PML (d.v.s. cerebellärt syndrom).

Vid JCV CGN visar serie-MRT av hjärnan svårartad progressiv cerebellär atrofi under flera månader och JCV DNA detekteras i cerebrospinalvätskan. TYSABRI-behandling ska utsättas om JCV CGN och/eller PML misstänks och avbrytas permanent om JCV GCN och/eller PML-diagnos bekräftas.

### **2.7.3 MRT-differentiering mellan PML och MS-skov**

Ett fullständigt protokoll för MRT ([Tabell 1](#)), rekommenderas vid uppföljningen av patienter som får TYSABRI, för att få bästa möjliga bilder för kliniskt beslutsfattande som hjälp vid kliniskt beslutsfattande [[Wattjes 2021](#)].

Användning av gadoliniumbaserade kontrastmedel rekommenderas inte för PML-screening. Användning av gadoliniumbaserade kontrastmedel rekommenderas för ytterligare bedömning av lesioner som är misstänkta för PML vid standardövervakning eller MRT-screening, för att övervaka PML och för att upptäcka och övervaka PML-immunrekonstitutionssyndrom [[Wattjes 2021](#)].

Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) är den känsligaste sekvensen för upptäckt av PML [[Wattjes 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 2015](#)]. 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 ([Tabell 3](#)).

**Tabell 3: Kännetecknen som visualiseras med MRT**

Tabellen visar kännetecknen som ska beaktas vid differentialdiagnos av MS och PML.

Kännetecknen	MS	PML
Lesionslokalisering	Fokal, periventrikulär eller djupt liggande vit substans. Lesioner 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 cerebellära 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. Oskarpar 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-viktadebilder	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. Resolution över 1-2 månader.	43 % av lesionerna visar förstärkning vid presentation. Fläckvist 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 kroniska leukoencefalopatier. Inga restriktioner på ADC kartorna.
Atrofi	Diffus atrofi med progressiv MS-sjukdom.	Post PML-IRIS-encefalomalaci och diffuse hjärnatrofi i drabbade områden.

ADC = märkbar diffusionskoefficient, DWI = diffusionsviktad avbildning, FLAIR = vätskedämpad inversionsåtervinning, IRIS = immunrekonstitutionssyndrom, MRT = magnetresonanstomografi, MS = multipel skleros, PML = progressiv multifokal leukoencefalopati.

Referenser: [Kappos 2011; Wattjes och Barkhof 2014; Yousry 2012]

## 2.7.4 Laboratorieundersökning

Detektion av JCV-DNA i cerebrospinalvätskan (CSF) med PCR bekräftar diagnosen på PML hos patienter med relevanta MRT-fynd. Ett negativt fynd av JCV med PCR-teknik bör emellertid inte utesluta en möjlig diagnos av PML, speciellt då små volymlesioner associeras med lägre antal viruskopior [Wijburg 2018]. Om JCV-DNA inte kan detekteras i CSF eller om MRT-baserad klinisk misstanke på PML kvarstår trots ett lokalt laboratorieresultat eller referenslaboratorieresultat är negativt (d.v.s. inte detekterat) för JCV-DNA med PCR, rekommenderas en förnyad lumbalpunktion. Hjärnbiopsi för att detektera JCV ska 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 11 kopior/ml.

Analyser ska baseras på kvantitativ Realtids-PCR-metodik för att maximera sensitivitet och specificitet för detektion, och det rekommenderas att använda en analys med ett LoD på minst 11 kopior/ml. Denna detektionsgräns är diagnostiskt relevant då PML har bekräftats hos patienter med låg mängd kopior i CSF.

CSF prover ska analyseras så snabbt som möjligt för att underlätta diagnos av PML. Biogen certifierar inte några laboratorier. För närvarande, vid skrivandet av denna information, känner dock Biogen till ett centralt laboratorium (Unilabs, Köpenhamn, Danmark) som kan erbjuda Realtids PCR specifik analys för detektion av JCV DNA i CSF.

Kontakta Biogens medicinska avdelning i Sverige för detaljer om insamling, hantering och transport av prover till centrallaboratoriet.

## 2.8 Behandling av PML

### Immunrekonstitution

Tillgängliga data tyder på att tidig upptäckt av PML är viktig för bästa kliniska resultat [Clifford 2015; Kappos 2019].

PLEX och/eller immunoabsorption (IA) har rapporterats för snabbt avlägsnande av TYSABRI från kroppen med syftet att snabba på återhämtningen av CNS-immunförsvar. Baserat på en retrospektiv analys av TYSABRI-behandlade patienter observerades emellertid ingen skillnad i 2 års överlevnad efter PML-diagnos mellan patienter som fick PLEX och patienter som inte fick det [Kappos 2019]. Läkare bör använda medicinskt omdöme när de överväger att använda PLEX för att behandla PML. Om PLEX används ska patienterna noga övervakas för utveckling av IRIS (se avsnitt 2.8.1), som uppträder hos nästan alla patienter som behandlas med PLEX och förefaller uppträda snabbare än hos patienter som inte behandlas med PLEX [Carruthers and Berger 2014; Clifford 2010].

### **Antivirala läkemedel och övriga adjuvanta behandlingar**

Hittills har inga kliniska prövningar visat att antivirala substanser skulle ha någon fördelaktig effekt vid behandling av PML. Rapporter från verklig användning (real-world reports) gällande PML-utfall i samband med användning av antivirala medel, inklusive meflokin, mirtazapin och filgrastim, är blandade och otillräckliga för att rekommendera någon behandlingsstrategi [Kappos 2019; Williamson and Berger 2017].

#### **2.8.1 Behandling av Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome (IRIS)**

Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS) förekommer hos nästan alla patienter med TYSABRI-associerad PML efter utsättning av läkemedlet. IRIS tros orsakas av den återställda immunfunktionen hos patienter med PML, vilken kan leda till allvarliga neurologiska komplikationer och kan vara fatal. Utveckling av IRIS ska övervakas och lämplig behandling ges mot den vid återhämtning från PML associerade inflammationen.

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 epileptiska anfall (beroende på lokaliseringen av IRIS). Allvarliga följdtilstånd kan uppträda, bland dem komatillstånd och död. Även om JCV-nivåerna i CSF kan förväntas sjunka vid IRIS, är det också möjligt att en ökning noteras p.g.a. nedbrytning av blod-hjärnbarriären och frisättning av JCV från celler som lyseras i samband med IRIS.

Det kan bli nödvändigt att behandla den aktiva immunologiska reaktionen för att förhindra potentiella skador orsakade av IRIS [Elston and Thaker 2009]. Dessa kan vara livshotande och därför kräva behandling på intensivvårdsavdelning. Därför kan det vara värdefullt att efter PLEX eller immunadsorption genomföra regelbunden kliniskbedömning, inklusive MRT-undersökning för tidig detektion av IRIS. Diagnos och behandling av IRIS är kontroversiellt och det finns ingen konsensus gällande behandlingen. Det har dock nyligen föreslagits att kortikosteroider kan hjälpa i behandlingen av IRIS, särskilt hos patienter med livshotande IRIS [Clifford 2015]. Följande steroidregimer för behandling av IRIS har rapporterats i litteraturen :

1. Peroralt prednison 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 [Williamson and Berger 2017].

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 i nuläget [Antoniol 2012; Scarpazza 2017].

## 2.9 Prognos för PML

Lägre ålder vid PML-diagnos, mindre funktionsnedsättning före PML-diagnos, ett lägre JCV-antal vid PML-diagnos och mera lokaliserade avvikelser på MRT av hjärnan vid diagnos har associerats med [bättre överlevnad vid PML efter TYSABRI-behandling \[Dong-Si 2015\]](#). Dessutom har asymtomatiska patienter vid PML-diagnos rapporterats ha bättre överlevnad och mindre funktionsnedsättning än symtomatiska patienter vid PML-diagnos [\[Dong-Si 2014; Prosperini 2016\]](#). För information om behandlingsresultat med PLEX, se avsnitt 2.82.8 Behandling av PML.

### 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.

Asymtomatiska PML-patienter hade en kortare tid från misstanke om PML till PML diagnos jämfört med symtomatiska PML-patienter (medianlängd 11 dagar respektive 30 dagar). Dessutom hade asymtomatiska PML-patienter mer lokaliserade PML-fynd på MRT av hjärnan vid tiden för PML-misstanke jämfört med symtomatiska PML-patienter. Fram till den 7 augusti 2021 hade en högre andel av de asymtomatiska patienterna unilobulära PML-lesioner på MRI vid diagnos jämfört med symtomatiska PML-patienter (54,2 % respektive 34,0 %). Omvänt hade 22,9 % av de asymtomatiska patienterna utbredd PML på MRT jämfört med 39,9 % av de symtomatiska patienterna.

Fram till den 7 augusti 2021 hade patienter med asymtomatisk PML också en högre överlevnadsgrad än symtomatiska patienter (92,4 % jämfört med 73,2 %).

## 2.10 PML som diagnostiseras efter utsättning av TYSABRI

PML har förekommit efter utsättning av TYSABRI. Patienter och läkare ska fortsätta att vara uppmärksamma på eventuella nya tecken eller symtom som kan tyda på PML i ungefär 6 månader efter utsättning, oavsett om riskfaktorer för PML finns eller inte, där byte av läkemedel till annan MS-behandling som associeras med en risk för PML också tas i beaktande.

Fram till den 7 augusti 2021 har totalt 112 bekräftade fall av PML rapporterats där PML-debuten (det vill säga datum för första kliniska eller radiografiska symtom på PML) inträffade mer än 4 veckor (30 dagar) efter den sista TYSABRI-infusionen. Av dessa 112 fall, där tiden från den senaste infusionen till PML-debut är känd, hade majoriteten (91/112; 81 %) av patienterna PML-debut inom 3 månader (90 dagar) från den senaste TYSABRI-infusionen och 20 (18 %) av patienterna hade PML-debut 4 till 6 månader (91 till 180 dagar) efter den senaste infusionen. 20 (18 %) av patienterna hade debut av PML 4 till 6 månader (91 till 180 dagar) efter den senaste infusionen. En patient hade debut av PML ungefär 8 månader efter den senaste infusionen. I detta fall sattes TYSABRI ut på grund av ett anti-JCV-antikroppsindex > 1,5; patienten hade fått TYSABRI-behandling i mer än 2 år och hade övergått till en annan sjukdomsmodifierande MS-behandling som förknippas med risk för PML (cirka 4 månader före PML-debut).

### 3. UTBILDANDE RÅDGIVNING

På grund av den ökade risken att utveckla PML med ökad behandlingstid, ska för- och nackdelar med TYSABRI-behandlingen omprövas individuellt av specialistläkaren och patienten. Patienten ska efter 24 månaders behandling åter bli informerad om riskerna för PML med TYSABRI, och ska informeras tillsammans med nära anhörig och 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, och samma övervakningsprotokoll ska fortsätta att användas i ungefär 6 månader efter utsättningen av TYSABRI.

Patienter ska även informeras om den ökade risken för opportunistiska infektioner.

Formulär inför påbörjande av behandling, inför fortsatt behandling och inför utsättning av behandling finns i [Bilaga 4](#).

[Bilaga 5](#) innehåller checklisten för administrering utanför specialistsjukvård och det medföljande beslutsträdet för sjukvårdspersonal som administrerar TYSABRI s.c. utanför specialistsjukvård (t.ex. i hemmet) samt tilläggsinformation för administrerande sjukvårdspersonal.

Svenska MS-registret är ett web-baserat nationellt kvalitetsregister. Inom ramen för svenska MS-registret finns IMSE-studier (Immunomodulation and Multiple Sclerosis Epidemiology study).

IMSE-studierna är kliniska fas-4 studier vars mål är att kartlägga och analysera betydelsen av olika demografiska och kliniska faktorer för behandlingseffekten av nylanserade immunmodulerande läkemedel för multipel skleros (MS). Ytterligare syfte med studien är att få mer kunskap om orsaker till inflammation i nervsystemet och MS samt kartlägga individfaktorer (t ex gener och/eller lösliga faktorer i blod) som kan bidra till uppkomst av mer aktiv och allvarlig MS till skillnad från godartad MS.

För information om registrering i IMSE kontakta Tysabrikoordinatorn på Karolinska Institutet  
Att: Projektsamordnare IMSE 1 (Tysabri)  
Institutionen för klinisk neurovetenskap  
Telefon: 08-524 875 64



### 3.1 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). Bipacksedeln finns som bilaga i 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 under de första månaderna av behandlingen.

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 finns i [Bilaga 4](#) lokalt godkända formulär inför påbörjande av behandling, formulär inför fortsatt behandling efter 24 månader av behandling och formulär inför utsättning av behandling, som specifikt beskriver risken för PML med TYSABRI-behandling och vikten av att övervaka för PML. Dessa formulär ska ges till och diskuteras med patienterna före behandlingen inleds, efter 24 månader av behandling och efter utsättning av behandling för att säkerställa att patienterna är fullt införstådda med risken för PML. Läkaren ska behålla ett exemplar av dessa formulär och ett exemplar ska ges till patienten.

### 3.2 Patientinformationskort

Patientinformationskortet måste lämnas ut till patienterna för att de ska fylla i det och bära det med sig.

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, då tecken och symtom på opportunistiska infektioner, inklusive PML (t.ex. förändringar i humör, beteende, minne, motorisk svaghet, tal- eller kommunikationssvårigheter) kan uppstå i upp till 6 månader efter utsättning av behandlingen, och patienter och deras nära anhöriga och vårdgivare ska rapportera eventuella misstänkta förändringar i neurologisk status under denna tid.

Kortet har ett utrymme för kontaktinformation så att de kan rapportera sådana symtom. Läkaren ska fylla i detta avsnitt när kortet lämnas ut.

Patientinformationskort (se [Bilaga 3](#)) finns inkluderade som en del av detta informationspaket. Patientinformationskort kan beställas från Biogens lokalkontor, för kontaktuppgifter se [www.biogen.se](http://www.biogen.se).



### 3.3 Behandlingsformulär

Behandlingsformulär (se [Bilaga 4](#)) finns inkluderade som en del av detta informationspaket. Formulär kan beställas från Biogens lokalkontor, för kontaktuppgifter se [www.biogen.se](http://www.biogen.se).

### 3.4 Checklista för administrering utanför specialistsjukvård

Checklistan för administrering utanför specialistsjukvård och ett medföljande beslutsträd (se [Bilaga 5](#)) medföljer för sjukvårdspersonal som administrerar TYSABRI s.c. utanför specialistsjukvård (t.ex. i hemmet). Utbildningsverktyget har tagits fram för att hjälpa sjukvårdspersonalen att före varje administrering identifiera patienter med tecken och symtom på PML och för att ge vägledning kring att konsultera specialistläkaren om PML misstänks. Tilläggsinformation för sjukvårdspersonal om riskfaktorer för PML, övervakning och diagnos, är även inkluderat i Bilaga 5 för att göra det lättare för sjukvårdspersonalen att förstå och använda checklistan.

Administrering av TYSABRI s.c. utanför specialistsjukvård är inte avsett att ersätta regelbunden kontakt med, och klinisk övervakning av, patientens specialistläkare. Det är specialistläkarens ansvar att avgöra om patienten är lämplig att få TYSABRI s.c. administrerat regelbundet utanför specialistsjukvård och att säkerställa att lämplig övervakning för PML (inklusive riskfaktorer och screening med magnetisk resonanstomografi [MRT]) utanför specialistsjukvård upprätthålls, precis som vid specialistsjukvård, i enlighet med rekommendationerna i Europeiska unionens produktresumé för TYSABRI s.c.

Det rekommenderas att sjukvårdspersonalen som administrerar injektionen har tillgång till patientens aktuella läkemedelslista för att göra en läkemedelsavstämning i checklistan för administrering utanför specialistsjukvård vid varje besök utanför specialistsjukvård innan TYSABRI s.c. administreras.

Checklistor för administrering utanför specialistsjukvård kan beställas från Biogens lokalkontor, för kontaktuppgifter se [www.biogen.se](http://www.biogen.se).

## 4. REFERENSER

- Agnihotri SP, Dang X, Carter JL, et al. JCV GCN in a natalizumab-treated MS patient is associated with mutations of the VP1 capsid gene. *Neurology*. 2014;83(8):727-32.
- Antoniol C, Jilek S, Schlupe M, et al. Impairment of JCV-specific T-cell response by corticotherapy: effect on PML-IRIS management? *Neurology*. 2012;79(23):2258-64. Epub 2012/11/21.
- Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*. 2013;80(15):1430-8.
- Bomprezzi R, Pawate S. Extended interval dosing of natalizumab: a two-center, 7-year experience. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014;7(5):227-31.
- Bozic C, Subramanyam M, Richman S, et al. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. *Eur J Neurol*. 2014;21(2):299-304. Epub 2013/11/30.
- Carruthers RL, Berger J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(4):419-30. Epub 2014/02/08.
- Chalkias S, Dang X, Bord E, et al. JC virus reactivation during prolonged natalizumab monotherapy for multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2014;75:925-34.
- Chang I, Muralidharan KK, Campbell N, et al. Modeling the Efficacy of Natalizumab in Multiple Sclerosis Patients Who Switch From Every-4-Week Dosing to Extended-Interval Dosing. *J Clin Pharmacol*. 2020 Epub 2020/09/19.
- Clifford DB. Progressive multifocal leukoencephalopathy therapy. *J Neurovirol*. 2015;21(6):632-6. Epub 2014/09/17.
- Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):438-446.
- Dong-Si T. Classification of Natalizumab Case Reports with Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Neurology*. 2012;1(78).
- Dong-Si T, Gheuens S, Gangadharan A, et al. Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol*. 2015;21(6):637-44. Epub 2015/03/14.
- Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;1(10):755-64. Epub 2014/10/09.

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

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

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

Frohman EM, Monaco MC, Remington G, et al. JC virus in CD34+ and CD19+ cells in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab. *JAMA Neurol*. 2014;71(5):596-602.

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

Kappos L, Bates D, Hartung HP, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol*. 2007;6(5):431-41.  
Kean JM, Rao S, Wang M, et al. Seroepidemiology of human polyomaviruses. *PLoS pathogens*. 2009;5(3):e1000363.

Kappos L, McGuigan C, Derguss T, et al. Determinants of Clinical Outcomes for Patients with Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Presented at theECTRIMS 2019; Stockholm, Sweden.

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

Monaco MC, Atwood WJ, Gravell M, et al. JC virus infection of hematopoietic progenitor cells, primary B lymphocytes, and tonsillar stromal cells: Implications for viral latency. *J Virol*. 1996;70(10):7004-12.

Muralidharan KK, Steiner D, Amarante D, et al. Exposure-disease response analysis of natalizumab in subjects with multiple sclerosis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2017;44(3):263-275. Epub 2017/03/01.

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

Ryerson LZ, Foley J, Chang I, et al. Reduced Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) Associated with Natalizumab Extended Interval Dosing (EID): Updated Analysis of the TOUCH® Prescribing Program Database. Presented at the American Academy of Neurology 71st Annual Meeting; 4-10 May 2019; Philadelphia, PA.

Scarpazza C, Prosperini L, De Rossi N, et al. To do or not to do? plasma exchange and timing of steroid administration in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2017a;82(5):697-705. Epub 2017/10/31.

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

Schippling S, Kempf C, Büchele F, et al. JC virus granule cell neuronopathy and GCN-IRIS under natalizumab treatment. *Ann Neurol*. 2013;74(4):622-6. Epub 2013/09/16.

Warnke C, Smolianov V, Dehmel T, et al. CD34+ progenitor cells mobilized by natalizumab are not a relevant reservoir for JC virus. *Mult Scler*. 2011;17(2):151-6.

Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(3):260-70.

Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021;20(8):653-670.

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

Wijburg MT, Kleerekoper I, Lissenberg-Witte BI, et al. Association of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Lesion Volume With JC Virus Polymerase Chain Reaction Results in Cerebrospinal Fluid of Natalizumab-Treated Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2018;75(7):827-833.

Williamson EML, Berger JR. Diagnosis and Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Multiple Sclerosis Therapies. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):961-973.

Wollebo HS, White MK, Gordon J, et al. Persistence and pathogenesis of the neurotropic polyomavirus JC. *Ann Neurol*. 2015;77(4):560-70. Epub 2015/03/06.

Yamout BI, Sahraian MA, Ayoubi NE, et al. Efficacy and safety of natalizumab extended interval dosing. *Mult Scler Relat Disord*. 2018;24:113-116. Epub 2018/07/05.

Yousry TA, Major EO, Ryschkewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2006;354(9):924-33.

Yousry TA, Pelletier D, Cadavid D, et al. Magnetic resonance imaging pattern in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2012;72(5):779-87.

Zhovtis Ryerson L, Hoyt T, Metzger R, et al. Radiographic disease activity in patients on natalizumab extended interval dosing. Presented at the ECTRIMS 2019; Stockholm, Sweden.

## 5. BILAGOR

### **Bilaga 1:     Produktresumé (SmPC)**

Tysabri 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

Tysabri 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

### **Bilaga 2:     Bipacksedel**

Tysabri 300 mg koncentrat till infusionsvätska, lösning

Tysabri 150 mg injektionsvätska, lösning i förfylld spruta

### **Bilaga 3:     Patientinformationskort**

### **Bilaga 4:     Formulär inför påbörjande av behandling, formulär inför fortsatt behandling och formulär inför utsättning av behandling**

### **Bilaga 5:     Checklista för administrering utanför specialistsjukvård och Tilläggsinformation för sjukvårdspersonal**