

Tilläggsinformation för sjukvårdspersonal

Detta tillägg är avsett att användas av sjukvårdspersonal som administrerar TYSABRI™ s.c. utanför specialistsjukvård.

Det ger relevant bakgrundsinformation om progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) och gör det lättare att förstå och använda checklistan före administrering. Checklistan före administrering måste gås igenom för varje patient före varje administrering av TYSABRI s.c. utanför specialistsjukvård. Tillägget finns tillgängligt tillsammans med checklistan före administrering som bilaga 5 till Läkarinformation och behandlingsanvisningar för patienter med multipel skleros som får behandling med TYSABRI.

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™¹) 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.

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].

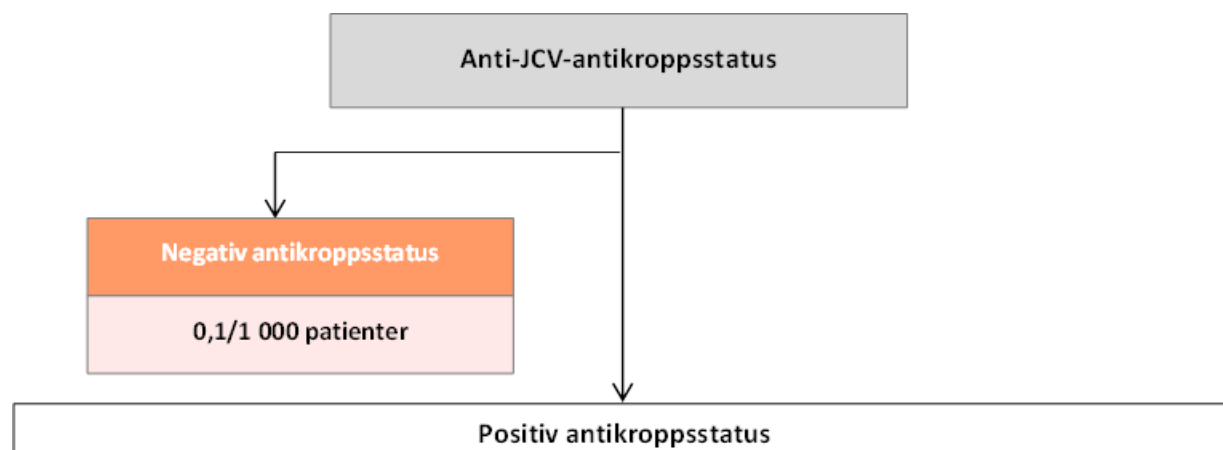
¹ DXSELECT är ett varumärke som tillhör DiaSorin S.p.A.

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-antikroppsstatus, 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 antikroppsstatus 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 behandlingslängden för varje patient tar studieavhopp i beaktande (t.ex. vid utsättning av behandlingen). Ett högre anti-JCV-antikroppsindex 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, cyklofosfamid 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 immunsuppressiv behandling visar aktuella data ingen koppling mellan ett högre index och risk för PML. Den underliggande biologiska förklaringen för denna effekt är okänd. Ytterligare stratifiering av PML-risken efter indexintervall för anti-JCV-antikroppar för patienter utan tidigare användning av immunsuppressiv behandling erhöles genom att kombinera den totala årliga risken med fördelningen av antikroppsindex.

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



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

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.

Rekommenderad patientövervakning

Det är specialistläkarens ansvar att säkerställa att lämplig övervakning av PML upprätthålls (inklusive riskfaktorer och screening med magnetisk resonanstomografi [MRT]) utanför specialistsjukvård, precis som vid specialistsjukvård.

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].

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 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).

Såsom anges i checklistan före administrering måste sjukvårdspersonal som administrerar TYSABRI s.c. utanför specialistsjukvård (t.ex. hemma) konsultera specialistläkaren om PML misstänks. Det är specialistläkarens ansvar att avgöra nästa steg avseende lämplighet och tidpunkt för administrering av TYSABRI.

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 uteslutits. Ett kortare avbrott i dagar eller veckor av TYSABRI-behandlingen förväntas inte äventyra dess behandlingseffekt baserat på läkemedlets farmakodynamik. TYSABRI-administrering ska endast återupptas om en PML-diagnos har uteslutits (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.

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 lågriskpatienter ska alla nya misstänkta lesioner som upptäcks vid MRT utvärderas noggrant, särskilt när ett förkortat protokoll har genomförts. **Tabell 1** belyser de kliniska kännetecknen 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 och sjukvårdspersonal 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 1: Kliniska tecken på MS och PML

	Kännetecknen som indikerar:	
	MS	PML
Debut	Akut	Subakut
Utveckling	• Timmar till dagar • Stabiliseras vanligtvis • Försvinner spontant även utan behandling	• Veckor • Progredierande
Klinisk presentation	• Diplopi • Parestesi • Parapares • Optikusneurit • Myelopati	• Afasi • Beteendemässig, kognitiv och neuropsykologisk förändring • Retrochiasmal synpåverkan • Påtaglig svaghet • Hemipares • Sensoriska bortfallssymtom • Vertigo • Epileptiska anfall • Ataxi (för GCN)

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 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.

Ytterligare utbildningsmaterial om PML finns tillgängligt i Läkarinformation och behandlingsanvisningar för patienter med multipel skleros som får behandling med TYSABRI, som administrerande sjukvårdspersonal kan hänvisa till.

Utbildande rådgivning

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 i Läkarinformation och behandlingsanvisningar) finns inkluderade som en del av informationspaketet för läkare. Patientinformationskort kan beställas från det lokala företagskontoret; för kontaktuppgifter se www.biogen.se. Administrerande sjukvårdspersonal måste säkerställa att patienten har sitt patientinformationskort.

Checklista före administrering

En checklista före administrering (se Bilaga 5 i Läkarinformation och behandlingsanvisningar) medföljer för sjukvårdspersonal som administrerar TYSABRI s.c. utanför specialistsjukvård (t.ex. i hemmet) eller för patienter och anhöriga/vårdgivare som administrerar injektionerna. Utbildningsverktyget är avsett för att hjälpa sjukvårdspersonalen och patienter och anhöriga/vårdgivare att före varje administrering identifiera symtom på PML och för att ge vägledning kring att konsultera specialistläkaren om PML misstänks.

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 produktresumén för TYSABRI s.c.

Checklistor före administrering kan beställas från det lokala företagskontoret. Se kontaktuppgifter på www.biogen.se.

REFERENSER:

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

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

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

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

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

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

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

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