

## Tilleggsinformasjon for helsepersonell

Denne tilleggsinformasjonen er utarbeidet til helsepersonell som administrerer Tysabri (natalizumab) s.c. utenfor spesialisthelsetjenesten.

Den gir relevant bakgrunnsinformasjon om progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) for å bidra til økt forståelse for og nytte av Sjekkliste til bruk før administrering, som må gjennomgås for hver pasient før hver administrering av Tysabri s.c. utenfor spesialisthelsetjenesten. Tilleggsinformasjonen er tilgjengelig sammen med Sjekkliste til bruk før administrering som vedlegg 5 i Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering av pasienter med multipel sklerose som behandles med TYSABRI.

### Risikofaktorer for PML

Alle tilgjengelige data for å karakterisere PML-risiko kommer fra intravenøs (i.v.) administrering. Ut fra de like farmakodynamikk-profilene antas det at de ulike administreringsveiene har samme PML-risiko og relevante risikofaktorer. Følgende risikofaktorer er forbundet med utvikling av PML under behandling med TYSABRI:

- **Forekomst av anti-JCV-antistoffer i blod eller serum.** Infeksjon med JCV fører til produksjon av anti-JCV-antistoffer som kan påvises i blod eller serum. 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 pasienter 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 (STRATIFY JCV™ DXSELECT™) er svært nyttig for å kategorisere risikoen for PML, når et positivt testresultat vurderes sammen 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.

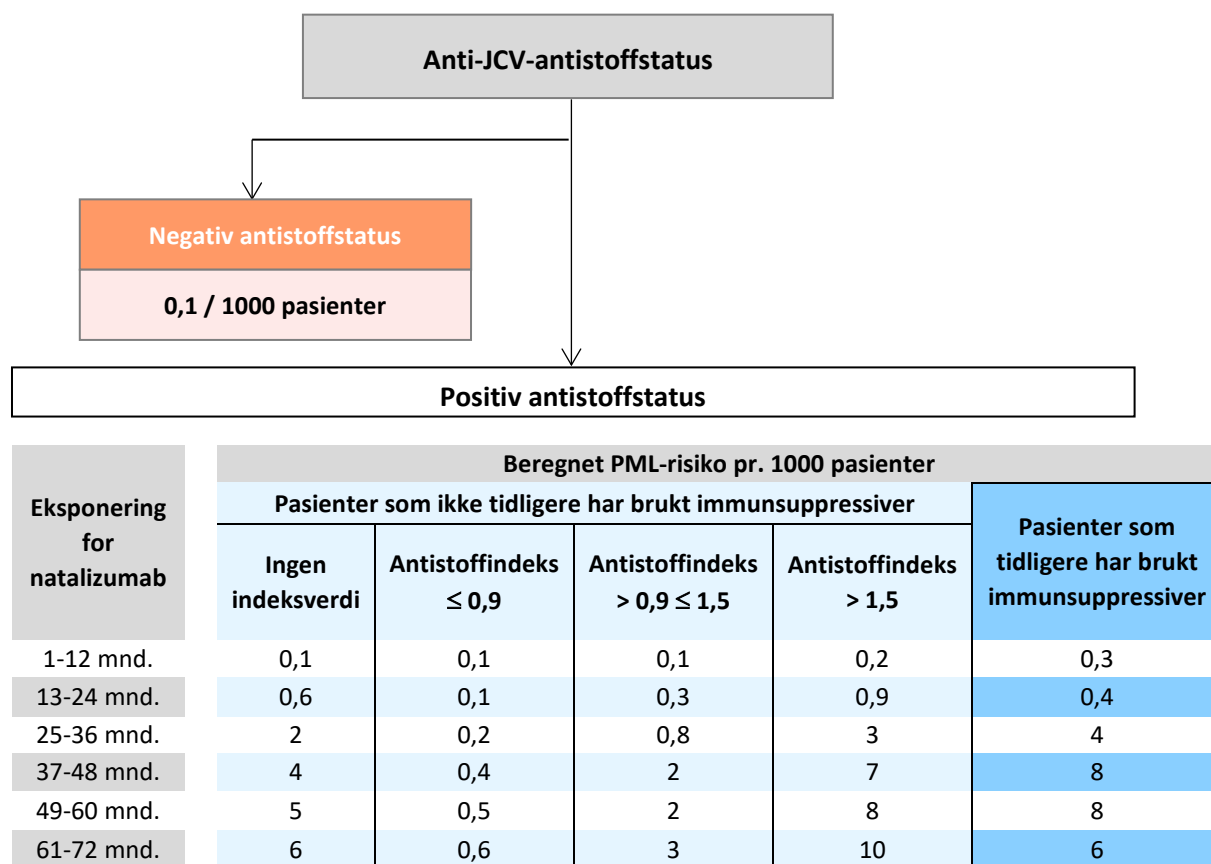
Pasienter som har alle tre risikofaktorene for PML (dvs. de er positive for anti-JCV-antistoffer, har fått behandling med TYSABRI i mer enn 2 år og har tidligere fått immunsuppressiv behandling) har en høyere risiko for PML. Hos anti-JCV-antistoffpositive pasienter som får behandling med TYSABRI og som 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 som er mindre enn eller lik 0,9, og øker betydelig ved en indeks på over 1,5 hos pasienter som har fått behandling med TYSABRI i mer enn 2 år (Ho 2017).

Uavhengig av hvorvidt risikofaktorer for PML 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 med TYSABRI (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 fra ca. 125 000 pasienter som var 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 metoden 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 TYSABRI lik beregnet PML-risiko for det påfølgende året hos pasienter som er behandlet med TYSABRI i 24 måneder. I den individuelle behandlingsvarigheten for hver pasient er pasienter som ikke fullførte medregnet (f.eks. seponering av behandlingen). 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, fordi 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, cyklofosfamid og mykofenolatmofetil. Den nøyaktige mekanismen som gjør at tidligere bruk av disse fem immunsuppressivene medfører økt PML-risiko ved behandling med TYSABRI, 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. 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.

**Figur 1:      Algoritme for beregning av PML-risiko**



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

Eksposering er bare vist opptil 72 måneder fordi data utover 6 års behandling er mangelfulle.

## Anbefalt oppfølging av pasienten

Det er legespesialistens ansvar å sørge for at tilstrekkelig overvåking med tanke på PML (inkludert risikofaktorer og magnetisk resonanstomografi (MR)-screening) opprettholdes utenfor spesialisthelsetjenesten på samme måte som når dette utføres i spesialisthelsetjenesten.

## Diagnostisering av PML

Konsensuserklæringen om diagnostiseringskriterier for PML som er publisert av American Academy of Neurology, krever kliniske, radiografiske og virologiske funn eller typiske histopatologiske funn og forekomst av JCV ([Berger 2013](#)). Disse kriteriene omfatter ikke hjernebiopsi, men krever samsvarende kliniske funn og MR-funn i tillegg til påvisning av JCV-DNA i cerebrospinalvæsken (CSF) ved polymerasekjedereaksjon (PCR) for en sikker PML-diagnose. Ut fra et alternativt klassifikasjonssystem anbefales det imidlertid at leger kan bekrefte PML-diagnosen hos TYSABRI-behandlede pasienter med MS, til tross for at det ikke foreligger kliniske symptomer ([Dong-Si 2014](#)).

## Viktige hensyn

Alle pasienter som behandles med TYSABRI bør regelmessig følges opp klinisk for å kunne påvise endringer i nevrologisk status på et tidlig tidspunkt. **Hvis nye nevrologiske symptomer utvikles hos pasienter som behandles med TYSABRI, skal PML alltid vurderes som en diagnose.**

Pasientene og deres partnere og omsorgspersoner må informeres om symptomer som kan være tidlige tegn på PML og rådes til å være årvåkne overfor disse symptomene mens pasienten behandles med TYSABRI og i ca. 6 måneder etter at den siste dosen med TYSABRI er gitt (PML er 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).

Som beskrevet i Sjekkliste til bruk før administrering må helsepersonell som administrerer TYSABRI s.c. utenfor spesialisthelsetjenesten (f.eks. hjemme) henvise til legespesialisten ved mistanke om PML, og det er legespesialistens ansvar å avgjøre om pasienten er egnet til å få TYSABRI og når dette skal skje.

**I alle tilfeller der ytterligere undersøkelse av endring i nevrologisk status eller endring på MR 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 behandlingen med TYSABRI ikke svekker den terapeutiske effekten. Administrering av TYSABRI bør bare gjenopptas når PML med sikkerhet er utelukket (om nødvendig ved gjentatte kliniske, MR- og laboratorieundersøkelser ved fortsatt mistanke om PML).**

Beslutningen om å seponere TYSABRI kan tas på grunnlag av innledende klinisk presentasjon, MR-funn, utvikling av symptomer eller tegn og/eller respons på behandling med kortikosteroider.

**TYSABRI skal seponeres permanent dersom PML er bekreftet.**

## Klinisk vurdering

Alle nye eller tilbakevendende nevrologiske symptomer bør utløse en rask og grundig utredning for å få bekreftet den underliggende patologien. Hos pasienter med MS-aktivitet som har vært stabil under bruk av TYSABRI, gir slike endringer i det kliniske bildet grunn til mistanke om PML (eller en annen opportunistisk infeksjon). Det er viktig å være klar over at forekomsten av nye nevrologiske symptomer ikke er påkrevd for å diagnostisere PML (ved andre bekreftende holdepunkter), og tilfeller av asymptomatisk PML er rapportert. Hos asymptomatiske pasienter med både høy og lav risiko skal alle nye mistenkte lesjoner på MR evalueres nøye, spesielt ved bruk av en forkortet protokoll. **Tabell 1** fremhever de kliniske trekkene som kan hjelpe til med å skille MS-lesjoner fra PML. Det gjøres oppmerksom på at tabellen ikke er fullstendig og at det kan være overlapping mellom symptomene på disse tilstandene. **Legen og annet helsepersonell må være oppmerksomme på at de kliniske tegnene på PML eller andre opportunistiske infeksjoner kan være vanskelig å skille fra MS, særlig tidlig i utviklingen av PML.** Det er viktig å være oppmerksom på forløpet og mønsteret av tidligere og nåværende symptomer og tegn. Dette vil lette håndteringen av pasientene.

**Tabell 1: Kliniske tegn ved MS og PML**

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

GCN = granulacellenevrontpati; MS = multipel sklerose; PML = progressiv multifokal leukoencefalopati.

**Merk: PML kan ha andre kliniske tegn, som ikke er spesifisert i denne tabellen. PML kan påvises ved MR før det oppstår kliniske tegn. Noe overlapping av kliniske tegn mellom MS og PML kan forekomme.**

Referanse: ([Kappos 2011](#))

Hvis PML betraktes som en differensialdiagnose, bør ytterligere undersøkelser, inkludert MR-undersøkelse og spinalpunksjon og undersøkelse av CSF utføres så snart som mulig.

Administrering av TYSABRI skal utsettes inntil PML (eller annen opportunistisk infeksjon) kan utelukkes.

Symptomene på JCV-GCN ligner symptomene på PML (dvs. cerebellart syndrom). Ved JCV-GCN viser serie-MR av hjernen alvorlig progressiv cerebellar atrofi over flere måneder, og JCV-DNA kan påvises i CSF. Behandlingen med TYSABRI skal avbrytes ved mistanke om JCV-GCN og/eller PML og seponeres permanent dersom en diagnose av JCV-GCN og/eller PML er bekreftet.

Ytterligere informasjon om PML er tilgjengelig i Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering av pasienter med multippel sklerose som behandles med TYSABRI, og dette kan brukes av helsepersonell etter eget skjønn.

## Veiledning for opplæring

### Pasientkort

Det skal leveres ut et pasientkort til pasienten som hen skal fylle ut og ha med seg.

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, fordi tegn og symptomer som kan tyde på opportunistiske infeksjoner, inkludert PML (f.eks. endringer i humør, atferd eller hukommelse, motorisk svekkelse, vanskeligheter med å snakke eller kommunisere) kan oppstå i opptil 6 måneder etter seponering, og pasienter og deres partnere 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 (se [Vedlegg 3](#) i Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering av pasienter med multippel sklerose som behandles med TYSABRI) i legepakken. Flere kort kan bestilles fra Biogen Norway AS pr. telefon eller e-post, se kontaktopplysninger på [www.biogen.no](http://www.biogen.no).

Pasientkortet er også tilgjengelig på Felleskatalogens nettsider: [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no). Helsepersonell som administrerer legemidlet må påse at pasienter har pasientkortet.

### Sjekkliste til bruk før administrering

Sjekkliste til bruk før administrering (se [Vedlegg 5](#) i Informasjon til legen og retningslinjer for håndtering av pasienter med multippel sklerose som behandles med TYSABRI) er vedlagt til bruk for helsepersonell som administrerer TYSABRI s.c. utenfor spesialisthelsetjenesten (f.eks. hjemme) eller for pasienter og omsorgspersoner som utfører administrering. Dette opplæringsmateriellet er ment å hjelpe helsepersonell og pasienter og omsorgspersoner med å identifisere symptomer på PML før hver administrering, og å gi veiledning for videre henvisning til legespesialist ved mistanke om PML.

Administrering av TYSABRI s.c. utenfor spesialisthelsetjenesten erstatter **ikke** behovet for regelmessig kontakt med og klinisk overvåking utført av pasientens legespesialist. Det er legespesialistens ansvar å regelmessig avgjøre om pasienten er egnet til å få TYSABRI s.c. utenfor spesialisthelsetjenesten og å sørge for at tilstrekkelig overvåking med tanke på PML (inkludert risikofaktorer og magnetisk resonanstomografi (MR)-screening) opprettholdes

utenfor spesialisthelsetjenesten. Dette skal skje på samme måte som når det utføres i spesialisthelsetjenesten og være i samsvar med anbefalingene i preparatomtalen (SPC) for TYSABRI s.c.

Flere eksemplarer av Sjekkliste til bruk før administrering kan bestilles fra Biogen Norway AS pr. telefon eller e-post, se kontaktopplysninger på [www.biogen.no](http://www.biogen.no). Sjekklisten er også tilgjengelig på Felleskatalogens nettsider: [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

#### **REFERANSER:**

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.

Helsepersonell bes melde nye, uventede og alvorlige mistenkte bivirkninger på elektronisk meldeskjema: [www.dmp.no/meldeskjema](http://www.dmp.no/meldeskjema).