TYRUKO
(natalizumab)

Information til lægen samt retningslinjer for behandling

Se de fuldstændige ordinationsoplysninger for TYRUKO på EMAs hjemmeside

Sandoz reference nummer NR2501070479
Godkendt af Lægemiddelstyrelsen 12-2024

Indholdsfortegnelse

I. Indledning ... 3
1. Progressiv multifokal leukoencefalopati ... 4
1.1 Generel epidemiologi for PML ... 4
1.2 PML og natalizumab ... 5
1.3 Patologi ... 5
1.4 Risikofaktorer for udvikling af PML ... 5
1.5 Patientmonitorering ... 7
1.6 Diagnosticering af PML ... 10
1.7 Differentiering mellem PML og MS-attak med MR-scanning ... 13
1.8 Behandling af PML ... 14
1.9 PML-prognose ... 16
1.10 Diagnosticering af PML efter seponering af natalizumab ... 16
II. Rådgivende vejledning ... 17
1.11 Referencer ... 19
2. Bilag 1 ... 22
Patientkort ... 22
3. Bilag 2 ... 22
Formularer ... 22

I. Indledning

Behandlingen med TYRUKO skal initieres og monitoreres af speciallæger med erfaring i diagnosticering og behandling af neurologiske tilstande som multipel sklerose (MS) med let adgang til magnetisk resonans scanning (MR-scanning).

Formålet med dette vejledende dokument er at give yderligere oplysninger og vejledning til læger, der initierer og monitorerer behandling med TYRUKO (natalizumab) hos MS-patienter, i overensstemmelse med betingelserne i markedsføringstilladelsen og produktresuméet for TYRUKO med henblik på at sørge for en sikker og virkningsfuld anvendelse af lægemidlet inden for rammerne af yderligere tiltag for risikoreduktion. Det understøttes desuden af patientkortet (bilag 1) og tre formularer (formular til behandlingsstart, formular til fortsat behandling og formular til ophør af behandling), der findes i bilag 2.

For primær vejledning henvises til produktresuméet og indlægssedlen, der kan findes på EMAs hjemmeside.

I dette vejledende dokument er der primært fokuseret på risikoen for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), som til dato er den væsentligste bivirkning hos patienter i behandling med natalizumab. Derfor skal relevante afsnit i dette dokument også deles med de radiologer, der er involveret i differentialdiagnosticeringen af PML.

Alle andre vigtige sikkerhedsemner i forbindelse med TYRUKO-behandling samt oplysninger om egnede patientpopulationer til behandling med TYRUKO er beskrevet i produktresuméet. Behandlende læger skal sikre, at dette vejledende dokument bliver anvendt sammen med produktresuméet og indlægssedlen, der findes på EMAs hjemmeside.

Sundhedspersoner anmodes om kontinuerligt at indberette alle formodede bivirkninger til:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk

I forbindelse med indberetninger bedes du give så mange oplysninger som muligt, herunder oplysninger om anamnese, samtidig medicinering, debut, behandlingsdatoer, produktnavn og batchnummer.

1. Progressiv multifokal leukoencefalopati

Behandling med natalizumab øger risikoen for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), som er en sjælden opportunistisk virusinfektion i hjernen, der normalt medfører død eller svær invaliditet. Opportunistiske infektioner er mikrobielle infektioner, der normalt ikke forårsager skade, men som kan forårsage sygdom hos patienter med svækket immunsystem. Eksempler herpå omfatter mykobakterielle infektioner i lungerne, candidiasis og spredning af forskellige virusinfektioner.

PML er rapporteret hos patienter i natalizumabbehandling og op til 6 måneder efter administration af den sidste dosis natalizumab. Både patienter og deres omsorgsgivere skal oplyses om de symptomer, der kan være tegn på tidlig PML, og være opmærksomme herpå under hele behandlingen og indtil 6 måneder efter seponering af behandlingen med natalizumab (se bilag 1 og 2, patientkortet og behandlingsformularerne).

Hvis der er mistanke om en opportunistisk infektion, skal behandlingen med natalizumab seponeres, indtil infektionen kan udelukkes ved yderligere medicinske vurderinger.

1.1 Generel epidemiologi for PML

PML er en opportunistisk infektion i centralnervesystemet (CNS), der er forårsaget af John-Cunningham (JC)-virus, og som angriber nervesystemet. PML forekommer stort set kun hos immunkompromitterede patienter. Grundlæggende angriber det reaktiverede JC-virus de myelinproducerende celler og forhindrer dermed korrekt nervesignaloverførsel. For nuværende kan PML ikke forebygges, og der findes heller ikke nogen behandling for PML, når først tilstanden er opstået. Der er også rapporteret om PML-tilfælde hos patienter med autoimmune sygdomme og organtransplanterede patienter, som har fået behandling med immunsuppessiva.

PML er en dødelig demyeliniserende sygdom forårsaget af reaktivering af JC-virus (JCV), et humant polyomavirus (Wollebo et al. 2015). Primærinfektion med JCV menes at forekomme i barndommen, hvorefter virusset persisterer, primært i nyrerne. Infektion med virusset i sig selv aktiverer ikke sygdommen. Der er imidlertid to faktorer, som menes at føre til en patogen form, der kan passere hjernebarrieren og inficere CNS: mutationer i det ikke-kodende område og derefter i det kapsidprotein-kodende område af den virale deoxyribonukleinsyre (DNA). Disse faktorer i kombination med et svækket immunsystem kan føre til reaktivering af JCV, hvilket kan resultere i PML.

I studier finansieret af Biogen og ved brug af serum-anti-JCV-antistofanalysen (STRATIFY JCV ®) blev der påvist en prævalens af anti-JCV-antistoffer på ca. 55 % hos over 6.000 patienter med multipel sklerose (MS). Den indberettede prævalens af anti-JCV-antistoffer hos MS-patienter i hele Den Europæiske Union (EU) varierer mellem 48,8% og 69,5 %, uanset behandling (Bozic et al. 2014). Det blev desuden påvist, at prævalensen af anti-JCV-antistoffer steg med alderen og var lavere hos kvindelige end hos mandlige MS-patienter i alle testede kohorter (Bozic et al. 2014). Disse fund er i overensstemmelse med den prævalens, der er rapporteret i litteraturen fra studier med raske voksne ved anvendelse af lignende metoder (Bozic et al. 2014). Disse studier

har vist, at prævalensen af anti-JCV-antistof generelt set ikke synes at blive påvirket af kendte risikofaktorer ved natalizumabbehandling, såsom tidligere eksponering for natalizumab, varigheden af natalizumabbehandling og tidligere brug af immunsuppressiva (Bozic et al. 2014).

I yderligere systematiske gennemgange og studier varierede den indberettede prævalens af anti-JCV-antistoffer i MS-populationen mellem 40 og 70 %, afhængigt af geografien (Paz et al. 2018, Correira et al. 2017, Tan et al. 2010).

1.2 PML og natalizumab

Patofysiologien for natalizumab-relateret PML er ikke klarlagt, men menes at være relateret til kombinationen af frigivelse af præmature B-celler fra knoglemarven og hindring af cellulær immunitet i CNS (Calabrese et al. 2015). Derudover kan andre faktorer fremme udviklingen af PML hos patienter, der bliver behandlet med natalizumab. Natalizumab mobiliserer CD34-positive celler i knoglemarven. JCV-inficerede CD34-positive celler kan komme ind i det perifere kredsløb og derefter krydse blod-hjerne-barrieren (BBB) til CNS og forårsage PML (Frohman et al. 2014).

Den globale incidens af PML hos patienter behandlet med natalizumab er estimeret til 4,08/1.000 patienter (Vivekanandan et al. 2021). Den rapporterede mortalitetsrate hos patienter behandlet med natalizumab i litteraturen var 20 % og forventes at falde på grund af forbedret klinisk agtpågivenhed for at sikre tidlig diagnosticering af PML (Hellwig et al. 2011).

1.3 Patologi

Replikation af JCV i hjernen forårsager en lytisk infektion i oligodendrocytterne, hvilket resulterer i omfattende nedbrydning af myelin. Det påvirker den subkortikale hvide substans i form af udvikling af mikroskopiske læsioner, som forstørres og kan flyde sammen i et karakteristisk mønster, som kan ses på MR-scanninger.

Foruden oligodendrocytter kan JCV også inficere cerebrale granulacelleneuroner og føre til JCV-granulacelle-neuropati (GCN). JCV GCN kan forekomme isoleret eller i kombination med PML. JCV GCN er imidlertid indberettet i meget sjældne tilfælde hos patienter, der fik natalizumab (Agnihotri et al. 2014, Schippling et al. 2013).

1.4 Risikofaktorer for udvikling af PML

De tre risikofaktorer, der er blevet forbundet med udvikling af PML hos natalizumab-behandlede patienter, omfatter: tilstedeværelse af anti-JCV-antistoffer, behandlingsvarighed og tidligere brug af immunsuppressiva. Disse faktorer skal tages i betragtning i forhold til den forventede fordel ved påbegyndelse og fortsættelse af behandling med natalizumab.

- **Anti-JCV-antistofstatus**

  Patienter, der testes positive for anti-JCV-antistoffer i blod eller serum, har en højere risiko for at udvikle PML end patienter, der er negative for anti-JCV-antistoffer. PML forekommer imidlertid kun hos et fåtal af patienter, der er positive for anti-JCV-antistoffer, eftersom infektion med JCV kun udgør ét af flere trin i udviklingsforløbet for PML. Testning for anti-JCV-antistoffer med en valideret analyse er af stor betydning for vurderingen af PML-risikoen hos patienter, der testes positive i kombination med de to andre identificerede risikofaktorer.

- **Varighed af natalizumabbehandling**

  Risikoen for PML stiger med varigheden af natalizumabbehandling, især behandling over 2 år.

- **Tidligere behandling med immunsuppressiva**

  Patienter, der har fået behandling med et immunsuppressivum (IS) før behandlingen med natalizumab, har en højere risiko for PML.

Risikoen for at udvikle PML er højere hos patienter med alle tre risikofaktorer. Hos patienter, der har fået natalizumabbehandling i mere end 2 år og har en øget mængde JCV-antistoffer i blodet, men som aldrig har taget et immunsuppressivum før påbegyndelse af behandling med natalizumab, er risikoen for at udvikle PML højere hos dem med høje anti-JCV-antistofniveauer end hos dem med lave antistofniveauer (Ho et al 2017).

Høj klinisk agtpågivenhed over for PML er vigtig og bør opretholdes hos alle natalizumabbehandlede patienter, uanset om PML-risikofaktorerne er til stede eller ej, under hele behandlingen og i 6 måneder efter seponering.

I en retrospektiv analyse, der blev publiceret af Ho og kolleger, blev anti-JCV-antistofstatus og -værdier samt tidligere brug af immunsuppressiva og varigheden af natalizumabbehandling inkorporeret i PML-risikoestimeringsalgoritmen, hvilket kan understøtte prædiktionen af PML-risikoen hos patienter, der får natalizumabbehandling for multipel sklerose (Ho et al. 2017).

Den foreslåede stratificering er opsummeret nedenfor:

- **Patienter med negativ anti-JCV-antistofstatus:**

  Den estimerede incidens af PML hos patienter testet negative for anti-JCV antistoffer er lav (ca. 0,1/1.000). Disse patienter kan dog stadig have risiko for at udvikle PML over tid på grund af en ny infektion med JCV, variabilitet i antistofniveauet eller et falsk negativt testresultat.

- **Patienter med positiv anti-JCV-antistofstatus:**

  Risikoen for PML er højere, når niveauet af anti-JCV-antistoffer og det tilsvarende indeks er højt, og når behandlingen med natalizumab er længerevarende, især over 24 måneder.

Tidligere brug af immunsuppressiva såsom azathioprin, cyclophosphamid, methotrexat, mitoxantron og mycophenolatmofetil øger risikoen for PML hos sådanne patienter. Dataene viste dog ingen korrelation mellem anti-JCV-indeks og PML-risiko hos patienter med tidligere brug af immunsuppressiva, hvilket begrænser brugen for denne patientgruppe (Ho et al. 2017). Der blev derfor foretaget yderligere PML-risikostratificering for patienter uden tidligere brug af immunsuppressiva. Det godkendte standard doseringsinterval (SID) for natalizumab er 300 mg administreret én gang hver 4. uge.(SmPC Afsnit 4.2 Dosering og administration).
Herudover er der dokumenterede tegn på, at behandling med natalizumab med længere intervaller end hver 4. uge kan reducere risikoen for PML (Ryerson et al. 2019, Foley et al. 2022).
Såfremt der anvendes forlænget doseringsinterval skal der udvises forsigtighed, da effekten ved forlænget doseringsinterval ikke er klarlagt og den tilhørende balance mellem fordel og risiko endnu ikke er kendt (SmPC Afsnit 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen)

1.5 Patientmonitorering

Natalizumab-patienter skal tilses regelmæssigt af deres speciallæger. Følgende monitoreringstrin **anbefales:**

- **Testning for anti-JCV-antistoffer**

Testning for anti-JCV-antistoffer giver understøttende information til risikostratificering af behandling med natalizumab. Det anbefales derfor, at anti-JCV-antistofstatus testes inden påbegyndelse af behandling med natalizumab eller hos patienter med ukendt antistofstatus. Det er vigtigt at være opmærksom på, at patienter, der er negative for anti-JCV-antistoffer, stadig kan have en risiko for PML-infektioner som følge af en ændring i antistofstatus, en ny infektion med JC-virus eller et falsk negativt testresultat. Det anbefales, at anti-JCV-antistof-negative patienter gentestes hver 6. måned. Patienter med lave niveauer af anti-JCV-antistoffer, som ikke tidligere har fået immunsuppressiv behandling, skal gentestes hver 6. måned, når de når tidspunktet for 2 års behandling. Dette tjener også som vejledning til passende radiologisk monitorering med MR-scanninger.

I et internationalt retrospektivt kohortestudie med natalizumab-behandlede patienter var den observerede hyppighed af positiv JCV-serokonversion 7,3 %, hvilket er en anelse højere end de observationer, der er blevet indberettet i andre kliniske studier med natalizumab (Dweyer et al. 2021).

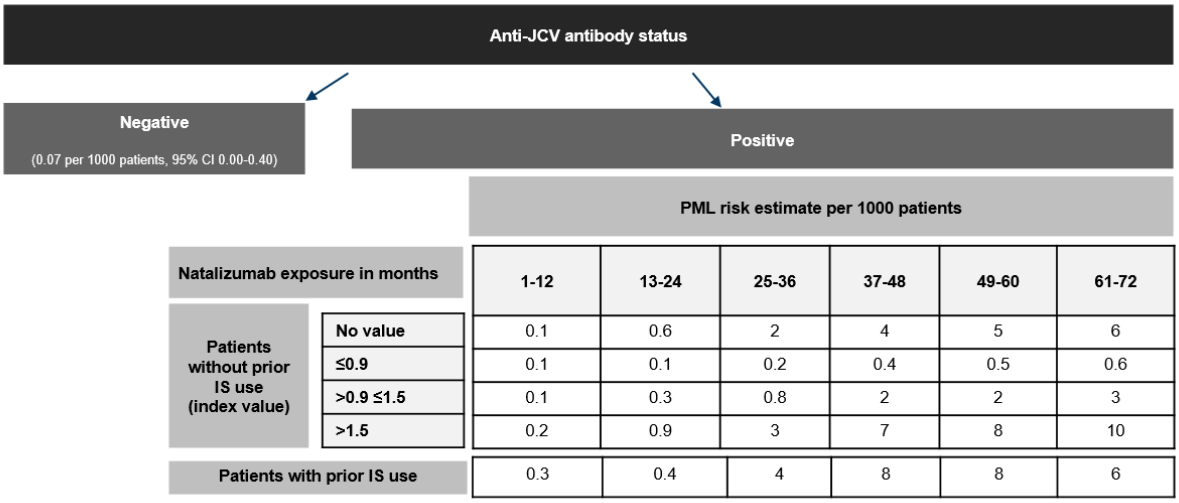
Hvis anti-JCV-antistoftesten er positiv, skal den pågældende patient til enhver tid anses for at have en højere risiko for PML, uagtet eventuelle tidligere eller efterfølgende antistoftestresultater.

Testning bør kun udføres ved hjælp af en egnet og valideret ELISA-analyse, f.eks. *Immunowell®*, og må ikke anvendes til PML-diagnosticering. Anvendelse af plasmaferese/plasmaudskiftning (PLEX) eller intravenøst immunglobulin (IVIg) hos patienter, der mistænkes for at have PML, kan påvirke fortolkningen af anti-JCV-antistoftest i serum. Desuden bør patienter ikke testes for anti-JCV-antistoffer inden for de to uger efter PLEX på grund af fjernelsen af antistoffer fra serum eller inden for seks måneder efter IVIg-behandling (dvs. 6 måneder = 5 x halveringstiden for immunglobuliner), da dette kan føre til falske testresultater.

Aktuel dokumentation tyder på, at risikoen for PML er lav ved lave indeksværdier og stiger væsentligt ved høje indeksværdier for patienter, der har været i behandling med natalizumab længere end 2 år.

Anti-JCV-antistofindeksværdierne for PML-risikoestimeringen kan afhænge af typen af assay som bruges til anti-JCV antistoftestning. Til test med STRATIFY JCV® DxSelect® *, har Ho et al. 2017 udarbejdet en risikoestimeringsvejledning med indeksværdier defineret for natalizumab-behandlede patienter baseret på data fra > 20.000 MS-patienter, se figur 1.

Figur 1: Estimering af PML-risiko



Data fra Ho et al. Lancet Neurol. 2017 Nov;16(11):925-933.

En yderligere anti-JCV-antistofanalyse, ImmunoWELL™ JCV IgG-test, er blevet udviklet. Jævnførelsen mellem STRATIFY JCV® DxSelect® * og ImmunoWELL JCV IgG-tests indikerer en potentialforskydning på op til 0,1 i indeksværdier (fx lavere område: ≤ 0,8, højere område: > 1,4 i tabellen ovenfor), når du bruger ImmunoWELL™ JCV IgG-testen.

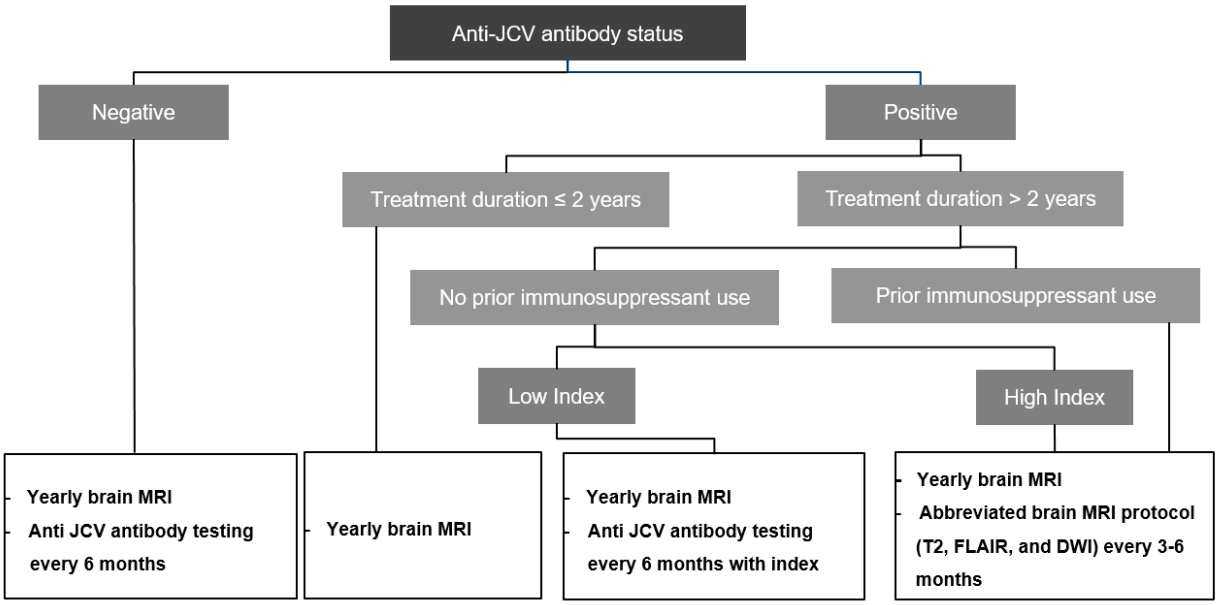
- **Overvågning med MR-scanninger for tidlig påvisning af PML**

MR-scanninger er en nyttig metode til monitorering af patienter med MS i klinisk praksis. Det kan være en hjælp til at skelne PML-læsioner fra MS-læsioner hos patienter, som udvikler usædvanlige neurologiske symptomer under behandlingen med natalizumab (Berger et al. 2013). MR-scanningsfund kan være synlige før kliniske tegn eller symptomer, der tyder på PML. Regelmæssig MR-screening hos patienter med øget risiko for PML anbefales derfor, da det kan muliggøre tidligere diagnosticering af PML og forbedre det kliniske udfald (Prosperini et al. 2016, Wattjes et al. 2015, Scarpazza et al. 2020).

Anbefalingerne for overvågning i form af MR-scanninger er opsummeret nedenfor (Wattjes et al. 2021, Scarpazza et al. 2020):

- Før initiering af behandling med natalizumab skal der foreligge en nylig MR-scanning (normalt ikke er ældre end 3 måneder) som baselinereference, og MR-scanninger skal gentages regelmæssigt (mindst en gang om året). Den fulde, årlige MR-scanning skal evalueres for tegn på PML hos alle patienter i behandling med natalizumab.
- Patienter med høj risiko for PML bør gennemgå hyppigere MR-screening, f.eks. hver 3.-6. Måned.
  Dette er gældende for patienter, som har alle 3 risikofaktorer for udvikling af PML (positiv anti-JCV-antistofstatus, natalizumabbehandling i mere end 2 år og tidligere immunsuppressiv behandling), og patienter med højt anti-JCV-antistofindeks, som har været i behandling med natalizumab i mere end 2 år uden tidligere immunosuppressiv behandling.
- Ved første tegn på symptomer, der tyder på PML

Figur 2: Sammenfatning af anbefalet patientmonitorering



DWI= diffusionsvægtet billeddannelse; FLAIR= fluid-attenuated inversion recovery, JCV= John Cunnigham Virus; MRI = magnetisk resonans scanning

Tabel 1: Anbefalede protokoller for MR-scanning

Scanner-feltstyrke > 1,5 T, snittykkelse ≤ 5 mm uden åbning og med komplet hjernedækning. Aksialbilleder ordineret fra den subcallosale linje

Fuld MR-scanningsprotokol[1]	Forkortet MR-scanningsprotokol[2]
➢ Sagittal og aksial 2D FLAIR eller 3D FLAIR ➢ Aksial FSE protondensitet/T2 ➢ Aksial DWI med ADC ➢ Aksial SE T1-vægtet før og efter kontrast eller 3D T1-vægtet før og efter kontrast ➢ Gd-injektion 0,1 mmol/kg over 30 sekunder ➢ 5-10 minutters forsinkelse efter kontrastinjektion	➢ Sagittal og aksial 2D FLAIR eller sagittal 3D FLAIR med aksial og koronal reformatering ➢ Aksial FSE protondensitet/T2 ➢ Aksial DWI med ADC

[1]Baseline-scanning og årlige rutinescanninger for alle patienter.
[2]Overvågning af sikkerhed hos højrisikopatienter.
2D = 2-dimensionel; 3D = 3-dimensionel; ADC = apparent diffusion coeffcient; DWI = diffusionsvægtet billeddannelse; FLAIR = Fluid-Attenuated Inversion Recovery; FSE = Fast Spin Echo; Gd = gadolinium; MR = magnetisk resonans; SE = Spin Echo
Reference: Wattjes et al 2021.

Hvis der opdages læsioner på MR-scanningen, der tyder på PML, skal den fulde MR-scanningsprotokol udvides til at inkludere T1-vægtet billede med kontrast til påvisning af inflammation og muligt sammentræf mellem PML og PML-immunrekonstitutionssyndrom (IRIS), især under opfølgning. Ved anmodning om opfølgning i form af MR-scanninger anbefales det også, at den behandlende læge informerer radiologerne om, at PML eller andre opportunistiske infektioner overvejes i differentialdiagnosen.

1.6 Diagnosticering af PML

Konsensuserklæringen om diagnostiske kriterier for PML, der er publiceret af American Academy of Neurology, kræver kliniske, radiografiske og virologiske fund eller typiske histopatologiske fund og tilstedeværelse af JCV (Berger et al. 2013). Disse kriterier overflødiggør behovet for en hjernebiopsi, men kræver kompatible kliniske fund og MR-scanningsfund plus påvisning af JCV-DNA i cerebrospinalvæsken (CSF) ved polymerasekædereaktion (PCR) for en definitiv PML-diagnose. På baggrund af et alternativt klassificeringssystem adviseres læger dog om, at diagnosen PML kan anses for at være bekræftet hos MS-patienter, der behandles med natalizumab, i fravær af kliniske symptomer (Dong-Si et al. 2014).

Alle diagnosticerede eller formodede tilfælde af PML skal indberettes til Lægemiddelstyrelsen via:

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
www.meldenbivirkning.dk

Sundhedspersonale kan indberette formodede bivirkninger til indehaveren af markedsføringstilladelsen via adverse.event.denmark@sandoz.com. Dette kan kun gøres efter der er indhentet samtykke fra patienten.

Nødvendige overvejelser

- Alle patienter, der bliver behandlet med natalizumab, skal gennemgå regelmæssig klinisk opfølgning for at muliggøre tidlig påvisning af ændringer i neurologisk status. **Hvis der opstår nye neurologiske symptomer hos patienter i natalizumabbehandling, bør diagnosen PML altid tages i betragtning.**

- Patienter og deres partnere og omsorgsgivere skal informeres om symptomer, der kan tyde på tidlig PML (se patientkortet og behandlingsformularerne) og rådgives om, at de skal være opmærksomme på disse symptomer under behandlingen med natalizumab og i ca. 6 måneder efter den sidste dosis natalizumab (PML er rapporteret op til 6 måneder efter den sidste dosis natalizumab hos patienter, der ikke havde fund, der tydede på PML på tidspunktet for seponering).

- **I alle tilfælde, der kræver yderligere undersøgelse af en ændring i neurologisk status eller en ændring på en MR-scanning af hjernen, skal natalizumab seponeres og må ikke genoptages, før det med sikkerhed er blevet udelukket, at der er tale om ikke-MS-sygdomsaktivitet. Behandling med natalizumab bør først genoptages, når diagnosen PML med sikkerhed er blevet udelukket (om nødvendigt ved gentagelse af kliniske undersøgelser, MR-scanning og laboratorieundersøgelser, hvis der stadig er mistanke om PML).**

- Beslutningen om at seponere natalizumab kan baseres på den indledende kliniske præsentation, MR-fund, udviklingen af symptomer eller tegn og/eller responset på kortikosteroidbehandling.

- **Natalizumab skal seponeres permanent, hvis PML bekræftes.**

Klinisk vurdering

Eventuelle nye eller tilbagevendende neurologiske symptomer skal evalueres øjeblikkeligt og omhyggeligt for at fastslå den underliggende patologi. Hos en patient med stabil MS-sygdomsaktivitet, der får natalizumab, skal sådanne ændringer foranledige klinisk mistanke om PML (eller anden opportunistisk infektion). Det er vigtigt at bemærke, at tilstedeværelsen af nye neurologiske symptomer ikke er påkrævet for at diagnosticere PML (i forbindelse med anden bekræftende evidens), og der er indberettet tilfælde af asymptomatisk PML. Hos både høj- og lavrisikopatienter uden symptomer skal enhver ny formodet læsion på MR-scanning evalueres omhyggeligt, især når der er anvendt en forkortet protokol (se afsnittet 'Differentiering mellem PML og MS-attak med MR-scanning'). **Tabel 2** viser de kliniske karakteristika, der kan hjælpe med at skelne MS-læsioner fra PML**.** Det skal bemærkes, at tabellen ikke er udtømmende, og at der er symptomatisk overlap mellem symptomerne på disse tilstande. **Læger skal være opmærksomme på, at de kliniske karakteristika ved PML eller andre opportunistiske infektioner kan være svære at skelne fra MS, især tidligt i udviklingen af PML.** Anamnesen og mønstret af tidligere og aktuelle symptomer og tegn er vigtige at notere og vil lette behandlingen af patienterne.

Tabel 2: Kliniske symptomer på MS og PML

Indtræden	**Symptomer**	
	MS	**PML**
	Akut	**Subakut**
Symptomudvikling	➢ Over timer til dage ➢ Typisk stabilisering ➢ Forsvandt spontant selv uden behandling	➢ Over uger ➢ Progressiv
Præsentation af kliniske karakteristika	➢ Paræstesi ➢ Diplopi ➢ Paraparese ➢ Myelopati ➢ Neuritis nervi optici	➢ Afasi ➢ Ataksi (især ved GCN) ➢ Adfærdsmæssige eller kognitive ændringer og neuropsykologiske ændringer ➢ Retrochiasmale synsnedsættelser ➢ Mærkbare svækkelser ➢ Hemiparese ➢ Sanseforstyrrelser ➢ Vertigo ➢ Kramper

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

Bemærk: PML kan forekomme med andre kliniske karakteristika, der ikke er angivet i denne tabel. PML kan påvises ved MR-scanning før indtræden af kliniske karakteristika. Der kan være et vist overlap af kliniske karakteristika for MS og PML. (Vermersch et al. 2011, Berger et al. 2013, Kappos et al 2011, Clifford et al. 2010)

Hvis PML overvejes i forbindelse med differentialdiagnosticering, skal der hurtigst muligt foretages yderligere undersøgelser, herunder MR-evaluering (**tabel 3**) og lumbalpunktur og evaluering af CSF. Administration af natalizumab skal udsættes, indtil PML (eller en anden opportunistisk infektion) kan udelukkes.

Symptomerne på JCV GCN ligner symptomerne på PML (dvs. cerebellært syndrom). Ved JCV GCN viser seriel MR-scanning af hjernen svær progressiv cerebellær atrofi over flere måneder, og der påvises JCV-DNA i CSF (Aginthori et al. 2014). Behandlingen med natalizumab skal afbrydes, hvis der er mistanke om JCV GCN og/eller PML, og seponeres permanent, hvis diagnosen JCV GCN og/eller PML bliver bekræftet.

1.7 Differentiering mellem PML og MS-attak med MR-scanning

En komplet MR-protokol (se **tabel 1**), helst med og uden kontrast, anbefales til opfølgning af patienter, der får natalizumab, for at opnå de bedst mulige billeder som hjælp til klinisk beslutningstagning (Yousry et al. 2012, Wattjes et al. 2021). Den mest følsomme sekvens til detektion af PML er FLAIR (Fluid-Attenuated Inversion Recovery) (Wattjes et al. 2015). Diffusionsvægtede billedsekvenser kan også være nyttige til at differentiere nye læsioner fra kroniske MS-plaques og MR-forandringer fra en tidligere scanning (Wattjes et al. 2021). MR-sekvensparametrene for hver scanner skal vælges med henblik på en gunstig repræsentation af CNS-anatomien og visualisering af MS-læsionerne. Konsekvent brug af en standard-MR-protokol hjælper med at opdage tidlige CNS-forandringer på MR-scanningerne (**tabel 3**).

Tabel 3: MR-karakteristika

Her vises de karakteristika, der skal tages i betragtning i forbindelse med differentialdiagnosticering af MS og PML.

Karakteristikum	MS	PML
Atrofi	Diffus atrofi med progressiv MS-sygdom.	Post PML-IRIS – encefalomalaci og diffus hjerneatrofi i de berørte områder.
Kontrastopladning ved akutte læsioner	Homogen nodulær, ringformet eller åben ringformet kontrastopladning svarer til læsionens form og størrelse. Forsvinder efter 1-2 måneder.	43 % af læsionerne viser opladning på tidspunktet for præsentationen. Pletvis eller nodulær. Opladningen svarer ikke til læsionens størrelse eller form. Øget opladning med IRIS.
DWI	Akutte læsioner hyperintense. Kroniske læsioner isointense.	Akutte læsioner hyperintense. Skelner mellem nye PML-læsioner inden for områder med kronisk sygdom i hvid substans. Ingen begrænsning på ADC.
FLAIR-billeder	Hyperintense, skarpt afgrænsede	Hyperintense. Den mest følsomme sekvens til påvisning af PML.
Læsionens placering	Fokal, periventrikulær eller dyb hvid substans. Læsioner	Asymmetrisk, fokal eller multifokal. Subkortikal eller diffus hvid substans,

	forekommer i alle områder af hjernen, synsnerverne og rygmarven.	kortikal grå substans og dyb grå substans, hjernestamme, midterste cerebellære pedunkler. PML ses ikke i rygmarven eller synsnerverne.
Læsionsform og kanter	Ægge- eller flammeform, skarpe kanter, ofte perilæsionelt ødem	Uregelmæssig form, fingerlignende fremspring mod cortex. Ringe defineret grænse mod den hvide substans, skarp grænse mod den grå substans.
Masseeffekt	Ja (store akutte læsioner kan have masseeffekt).	Nej.
Udbredelsesområde	Initial forstørrelse i løbet af dage eller uger og reduktion i størrelse i løbet af måneder.	Progressiv forøgelse af størrelsen.
T1-vægtede billeder	Akutte læsioner: hypointense eller isointense. Stigende signalintensitet over tid.	Isointens til hypointens ved debut med faldende signalintensitet over tid.
T2-vægtede billeder	Homogen hyperintensitet med omgivende ødem.	Diffus hyperintensitet, ofte med punktformede mikrocystiske inklusioner. Perilæsionale knuder i nærheden af den primære læsion ("mælkevejen").

ADC = apparent diffusion coefficient; DWI = diffusionsvægtet billeddannelse; FLAIR = Fluid-Attenuated Inversion Recovery; IRIS = immunrekonstitutionssyndrom; MR = magnetisk resonans; MS = multipel sklerose; PML = progressiv multifokal leukoencefalopati. Referencer: Vermersch et al. 2011, Kappos 2011, Wattjes and Barkhof 2014, Wattjes et al. 2021, Yousry et al. 2012.

Yderligere support med hensyn til MRI-analyse til PML-diagnostiske formål er tilgængelig og kan leveres af virksomheden.

Laboratorieundersøgelse

Påvisning af JCV-DNA i CSF ved hjælp af PCR bekræfter diagnosen PML hos patienter med relevante og tilknyttede MR-fund. Et negativt JVC-PCR-resultat kan dog ikke udelukke PML, især fordi læsioner med lille volumen kan svare til lavere virale kopiantal (Wijburg et al. 2018). Hvis der ikke påvises JCV-DNA i CSF, og hvis klinisk eller MR-baseret mistanke om PML varer ved på trods af et negativt resultat for JCV-DNA (dvs. ingen påvisning) ved PCR fra et lokalt laboratorium eller et referencelaboratorium, anbefales det at gennemføre en ny lumbalpunktur. Hjernebiopsi til påvisning af JCV bør overvejes, hvis JCV-DNA ikke påvises i CSF ved gentagen testning. Analysens følsomhed kan være kritisk for bestemmelsen af diagnosen (Berger et al. 2013).

1.8 Behandling af PML

Immunrekonstitution

Tidlig påvisning af PML er vigtig for et optimalt klinisk resultat (Clifford 2015 et al, Kappos et al. 2019). Behandling af PML kræver rekonstitution af immunsystemet, dvs. fjernelse af natalizumab (Tan IL et al. 2010). Der er rapporteret om hurtig fjernelse af natalizumab fra kroppen ved

anvendelse af PLEX og/eller immunadsorption (IA) med det formål at opnå accelereret genetablering af CNS-immunovervågning. En retrospektiv analyse af natalizumab-behandlede patienter har imidlertid vist, at der ikke blev observeret nogen forskel vedrørende 2-års overlevelse efter PML-diagnose mellem patienter, der fik PLEX, og patienter, der ikke fik PLEX (Kappos et al. 2019). Læger skal foretage en lægelig vurdering, når det overvejes at anvende PLEX til behandling af PML. Hvis PLEX anvendes, skal patienterne monitoreres nøje for udvikling af IRIS (se afsnittet Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)))', en tilstand der opstår hurtigere hos næsten alle patienter, der behandles med PLEX, end hos patienter, der ikke behandles (Carruthers and Berger 2014, Clifford et al. 2010).

Brug af antivirale midler og andre behandlinger

Til dato er der ingen kliniske forsøg, der har vist en gavnlig effekt af antivirale midler, hvad angår behandlingen af PML. PML-udfald fra den virkelige verden, hvor antivirale midler og andre behandlinger, såsom G-CSF-vækstfaktorer (dvs. filgrastim) eller anti-PD1-checkpoint-hæmmere (dvs. pembrolizumab) blev anvendt, er blandede og utilstrækkelige til at anbefale en hvilken som helst behandlingsmetode (Kappos et al. 2019, Williamson and Berger 2017, Cortese et al. 2019).

Immunrekonstitutionssyndrom (IRIS)

IRIS forekommer hos næsten alle patienter med natalizumab-relateret PML efter seponering eller fjernelse af lægemidlet (Berger 2011). IRIS formodes at skyldes genopretning af immunfunktionen hos patienter med PML. Dette kan føre til alvorlige neurologiske komplikationer og kan være fatalt. Der skal gennemføres monitorering for udvikling af IRIS og passende behandling af den tilknyttede inflammation under restituering efter PML.

Generelt opstår mistanken om IRIS, når patienter med PML udviser tegn på klinisk forværring, som for det meste, men ikke altid, er ledsaget af gadoliniumopladning af PML-læsioner med eller uden masseeffekt på MR-scanning af hjernen. Den kliniske forværring sker som følge af en lokal inflammatorisk reaktion, herunder ødem, og manifesterer sig som en forværring af neurologiske symptomer, herunder hemiparese, ataksi, taleforstyrrelser, synsforstyrrelser, kognitive/adfærdsmæssige forandringer og krampeanfald (afhængigt af IRIS-stedet). Der kan opstå alvorlige konsekvenser, herunder koma og død. Selvom det kan forventes, at JCV-virusbelastningen vil falde i tilfælde af IRIS, er det også muligt, at den kan stige som følge af nedbrydningen af blod-hjerne-barrieren og frigivelsen af JCV fra celler lyseret under IRIS.

Det kan være nødvendigt at behandle den aktive immunreaktion for at forebygge potentiel skade forårsaget af IRIS (Elston and Thaker 2009), som kan være livstruende og derfor kan kræve behandling på en intensivafdeling. Efter PLEX eller IA kan periodisk klinisk monitorering af patienter, herunder MR-monitorering, derfor være nyttig til tidlig påvisning af IRIS. Diagnosticering og behandling af IRIS er et kontroversielt emne, og der er ingen konsensus om behandlingen af IRIS. Det er dog blevet foreslået, at kortikosteroider kan være nyttige til behandling af IRIS, især hos patienter med svær til livstruende IRIS (Clifford et al. 2015, Tan et al. 2011).

Der er rapporteret om følgende steroidregimer til behandling af IRIS i litteraturen:

- Peroral prednison 1,5 mg/kg/dag i 2 uger med aftrapning over 2 måneder.
- Intravenøs methylprednisolon (1 g/dag i 3 eller 5 dage) med peroral nedtrapning over 2 måneder (Williamson and Berger 2017).

Hvis der opstår yderligere forværring under nedtrapningen af steroider, og dette vurderes at skyldes fortsatte eller nye inflammatoriske reaktioner, kan det være nødvendigt med et yderligere forløb med højere doser af steroider.

For nuværende anbefales profylaktisk steroidbehandling ikke (Antoniol 2012, Scarpazza 2017).

1.9 PML-prognose

Følgende faktorer er blevet forbundet med forbedret PML-overlevelse hos patienter efter natalizumabbehandling: lavere alder ved PML-diagnosticeringen, lavere funktionel invaliditet før PML-diagnosticeringen, lavere JCV-belastning ved PML-diagnosticeringen og mere lokaliseret hjerneinvolvering på MR-scanning ved diagnosticeringen (Dong-Si et al. 2015). Ifølge rapporter har patienter, der er asymptomatiske på PML-diagnosetidspunktet, desuden bedre overlevelse og mindre funktionsnedsættelse end patienter, der er symptomatiske på PML-diagnosetidspunktet (Dong-Si et al. 2014, Prosperini et al. 2016). For oplysninger om resultater i forbindelse med PLEX henvises til afsnittet 'Behandling af PML'.

I henhold til offentliggjorte retningslinjer er der 3 faktorer, der er nødvendige for at bekræfte PML: kliniske symptomer, MR-billeder tydende på PML og tilstedeværelse af JCV-DNA bestemt ved PCR i CSF- eller hjernevævsprøver (Berger et al.2013). Der kan dog være tilfælde, hvor et kritisk klinisk karakteristikum mangler, og **PML** optræder **asymptomatisk** (Berger et al.2013, Dong-Si et al. 2014). Asymptomatiske patienter kan have en bedre prognose end patienter, der er symptomatiske på diagnosetidspunktet (Dong-Si et al.2014).

1.10 Diagnosticering af PML efter seponering af natalizumab

Der er rapporteret om PML efter seponering af natalizumabbehandling (Gheuens et al. 2012, Wattjes et al. 2014). Læger og patienter skal forblive opmærksomme på eventuelle nye tegn eller symptomer, der kan tyde på PML, i ca. 6 måneder efter seponering af natalizumab, samtidig med at et skifte til andre MS-sygdomsmodificerende behandlinger, der er forbundet med en risiko for PML, tages i betragtning.

II. Rådgivende vejledning

Fordele og risici ved behandling med natalizumab bør revurderes individuelt af speciallægen og patienten på grund af den øgede risiko for at udvikle PML med længere behandlingsvarighed. Patienten skal igen informeres om risiciene for PML med natalizumab efter 24 måneders behandling og skal sammen med dennes partner og omsorgsgivere informeres om tidlige tegn og symptomer på PML.

Patienter, som ophører med natalizumabbehandling, skal også informeres om, at der er forekommet tilfælde af PML hos patienter op til 6 måneder efter den sidste dosis natalizumab. Derfor skal samme monitoreringsprotokol fortsættes i ca. 6 måneder efter seponering af natalizumab.

Patienterne skal også informeres om den øgede risiko for opportunistiske infektioner.

Bilag 2 indeholder skabeloner til formularen til behandlingsstart, formularen til fortsat behandling og formularen til ophør af behandling.

Yderligere oplysninger kan fås ved henvendelse til Sandoz A/S på mi.denmark@sandoz.com

Information til patienterne om fordele og risici

Både fordele og risici er forklaret i indlægssedlen i et patientvenligt sprog, der letter forståelsen. Indlægssedlen medfølger i pakningen med TYRUKO og kan også findes på www.indlægsseddel.dk

Behandlende læger bør rådgive patienterne om vigtigheden af uafbrudt dosering, især i de første måneder af behandlingen.

Gravide kvinder bør rådgives om brugen af natalizumab under graviditet under hensyntagen til patientens kliniske tilstand. Denne samtale om risici og fordele bør også omfatte den mulige tilbagevenden af sygdomsaktivitet efter seponering af natalizumab. Nyfødte, hvis mødre er blevet eksponeret for natalizumab i tredje trimester, skal monitoreres for potentielle hæmatologiske anormaliteter.

Desuden indeholder bilag 2 skabeloner til en formular til behandlingsstart, en formular til fortsat behandling efter 24 måneders behandling og en formular til ophør af behandling, der specifikt beskriver risikoen for PML med natalizumabbehandling og vigtigheden af monitorering for PML. Disse formularer skal underskrives, udleveres til og drøftes med patienterne før påbegyndelse af behandlingen, efter patientrådgivning efter 24 måneders behandling og efter seponering for at sikre, at patienterne er fuldt informeret om risikoen for PML. Lægen skal beholde 1 eksemplar af disse formularer, og 1 eksemplar skal udleveres til patienten.

Patientkort

Patientkortet skal udleveres til patienterne, som skal udfylde det, og de skal instrueres i at bære kortet på sig. Deres partnere og omsorgsgivere skal også gøres opmærksomme på oplysningerne på patientkortet. Patientkortet indeholder også en anbefaling til patienterne om at beholde kortet i en periode på 6 måneder efter den sidste dosis natalizumab, da tegn og symptomer på opportunistiske infektioner, herunder PML (f.eks. ændringer i humør, adfærd, hukommelse, motorisk svækkelse, tale- eller kommunikationsvanskeligheder) kan forekomme op til 6 måneder efter seponering. Patienter og deres partnere og omsorgsgivere skal rapportere alle formodede ændringer i neurologisk status i denne periode.

Kortet indeholder et felt til kontaktoplysninger, der kan benyttes til denne rapportering. Den behandlende læge skal udfylde dette felt, når kortet udstedes til en patient.

Patientkort (se bilag 1) er inkluderet som en del af lægepakken. Yderligere kort kan bestilles hos Sandoz A/S på email mi.denmark@sandoz.com

Behandlingsformularer

Behandlingsformularer (se bilag 2) er inkluderet som en del af lægepakken. Yderligere formularer kan bestilles hos Sandoz A/S på email mi.denmark@sandoz.com

Produktresuméet og indlægssedlen kan findes på EMAs hjemmeside

Sandoz reference nummer NR2501070479
Godkendt af Lægemiddelstyrelsen 12-2024

1.11 Referencer

- Aginthori 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, Schluep 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. The clinical features of PML. Cleve Clin J Med. 2011 Nov;78 Suppl 2:S8-12. doi: 10.3949/ccjm.78.s2.03.
- 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.
- 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.
- Calabrese LH, Molloy E, Berger J. Sorting out the risks in progressive multifocal leukoencephalopathy. Nat Rev Rheumatol. 2015 Feb;11(2):119-23. doi: 10.1038/nrrheum.2014.167. Epub 2014 Oct 14. PMID: 25314016.
- 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.
- 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
- Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, Ha SK, Smith B, Monaco M, Ryschkewitsch C, Major EO, Ohayon J, Schindler MK, Beck E, Reoma LB, Jacobson S, Reich DS, Nath A. Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. N Engl J Med. 2019 Apr 25;380(17):1597-1605
- Correia I, Jesus-Ribeiro J, Batista S, Martins AI, Nunes C, Macário MC, Cunha L, Sousa L. Anti-JCV antibody serostatus and longitudinal evaluation in a Portuguese Multiple Sclerosis population. J Clin Neurosci. 2017 Nov;45:257-260.
- 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
- Dwyer CM, Jokubaitis VG, Stankovich J, Baker J, Haartsen J, Butzkueven H, Cartwright A, Shuey N, Fragoso YD, Rath L, Skibina O, Fryer K, Butler E, Coleman J, MacIntrye J, Macdonell R, van der Walt A. High rates of JCV seroconversion in a large international cohort of natalizumab-treated patients. Ther Adv Neurol Disord. 2021 Apr 16;14:1756286421998915.
- Elston JW, Thaker H. Immune reconstitution inflammatory syndrome. Int J STD AIDS. 2009;20(4):221-4
- Foley JF, Defer G, Ryerson LZ, Cohen JA, Arnold DL, Butzkueven H, Cutter G, Giovannoni G, Killestein J, Wiendl H, Smirnakis K, Xiao S, Kong G, Kuhelj R, Campbell N; NOVA study investigators. 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 Jul;21(7):608-619
- Frohman EM, Monaco MC, Remington G, Ryschkewitsch C, Jensen PN, Johnson K, Perkins M, Liebner J, Greenberg B, Monson N, Frohman TC, Douek D, Major EO. JC virus in CD34+ and CD19+ cells in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab. JAMA Neurol. 2014 May;71(5):596-602
- Hellwig K, Gold R. Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab. J Neurol. 2011 Nov;258(11):1920-8. doi: 10.1007/s00415-011-6116-8. Epub 2011 Jun 7

- 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
- Indlægsseddel for TYRUKO kan findes på www.indlægsseddel.dk
- 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.
- Kappos L, McGuigan C, Derguss T, et al. Determinants of Clinical Outcomes for Patients with Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Presented at the ECTRIMS 2019; Stockholm, Sweden
- Paz SPC, Branco L, Pereira MAC, Spessotto C, Fragoso YD. Systematic review of the published data on the worldwide prevalence of John Cunningham virus in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. Epidemiol Health. 2018 Jan 5;40:e2018001. doi: 10.4178/epih.e2018001.
- Produktresumé for TYRUKO kan findes på EMAs hjemmeside.
- 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
- Ryerson LZ, Foley J, Chang I, Kister I, Cutter G, Metzger RR, Goldberg JD, Li X, Riddle E, Smirnakis K, Kasliwal R, Ren Z, Hotermans C, Ho PR, Campbell N. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. Neurology. 2019 Oct 8;93(15):e1452-e1462.
- 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. 2017;82(5):697-705. Epub 2017/10/31.
- Scarpazza C, Signori A, Cosottini M, Sormani MP, Gerevini S, Capra R. Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate. Mult Scler. 2020 Sep;26(10):1227-1236
- 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/
- Tan CS, Koralnik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. Lancet Neurol. 2010 Apr;9(4):425-37
- Vermersch P, Kappos L, Gold R, Foley JF, Olsson T, Cadavid D, Bozic C, Richman S. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Neurology. 2011 May 17;76(20):1697-704.
- Vivekanandan G, Abubacker AP, Myneni R, Chawla HV, Iqbal A, Grewal A, Ndakotsu A, Khan S. Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis Patient Treated With Natalizumab: A Systematic Review. Cureus. 2021 Apr 30;13(4):e14764. doi: 10.7759/cureus.14764.
- Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. Curr Opin Neurol. 2014;27(3): 260-70.
- 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.
- Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, Fazekas F, Filippi M, Frederiksen J, Gasperini C, Hacohen Y, Kappos L, Li DKB, Mankad K, Montalban X, Newsome SD, Oh J, Palace J, Rocca MA, Sastre-Garriga J, Tintoré M, Traboulsee A, Vrenken H, Yousry T, Barkhof F, Rovira À; Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis study group; Consortium of Multiple Sclerosis Centres; North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI guidelines working group. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2021 Aug;20(8):653-670. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00095-8. Epub 2021 Jun 14.
- Wijburg MT, Kleerekooper 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/
- 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.

Sandoz reference nummer NR2501070479
Godkendt af Lægemiddelstyrelsen 12-2024

2. Bilag 1

   Patientkort

3. Bilag 2

   Formularer