

Tiedote terveydenhuollon ammattilaisille

Tämä tiedote on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisille, jotka antavat TYSABRI-valmistetta ihon alle (s.c.) erikoissairaanhoidon ulkopuolella. Tiedote sisältää olennaista taustatietoa progressiivisesta multifokaalisesta leukoencefalopatiasta (PML), jotta terveydenhuollon ammattilaiset voisivat paremmin ymmärtää ja hyödyntää valmisteen antoa erikoissairaanhoidon ulkopuolella koskevaa tarkistuslistaa, joka on täytettävä kunkin potilaan osalta ennen jokaista TYSABRI-valmisteen antokertaa ihon alle erikoissairaanhoidon ulkopuolella. Tiedote ja valmisteen antoa erikoissairaanhoidon ulkopuolella koskeva tarkistuslista ovat Tiedotteen ja hoito-ohjeen lääkäreille TYSABRI-valmistetta (i.v. ja s.c.) saavien multipeliskleroosipotilaiden hoitoon liitteenä 5.

PML:n riskitekijät

Kaikki saatavilla olevat PML:n riskiä kuvaavat tiedot liittyvät valmisteen antoon laskimoon (i.v.). Koska eri antoreittien farmakodynaamiset profiilit ovat samankaltaiset, niihin liittyvä PML:n riski ja oleelliset riskitekijät ovat oletettavasti samat. PML:n kehittymiseen TYSABRI-hoidon aikana on liittynyt seuraavia riskitekijöitä:

- **JC-viruksen vasta-aineiden esiintyminen veressä tai seerumissa.** JC-virusinfektio johtaa veressä tai seerumissa havaittavien JC-viruksen vasta-aineiden tuotantoon. Jos potilaan JC-viruksen vasta-ainemäärityksen todetaan olevan positiivinen, hänellä on suurentunut PML:n kehittymisen riski verrattuna potilaisiin, joiden JC-viruksen vasta-ainemääritys on negatiivinen. PML ilmaantuu kuitenkin vain pienelle osalle potilaista, joiden JC-viruksen vasta-ainemääritys on positiivinen, koska JC-virusinfektio on vain yksi monista PML:n kehittymisen vaatimista tekijöistä. JC-viruksen vasta-ainemäärityksestä (STRATIFY JCV™ DXSELECT™) saadaan suurin hyöty PML-riskin arvioinnissa, kun positiivista testitulosta käytetään yhdessä seuraavassa kuvattujen muiden tunnistettujen riskitekijöiden kanssa.
- **hoidon kesto.** PML-riski suurenee TYSABRI-hoidon keston mukaan, etenkin sen kestäessä yli 2 vuotta.
- **aiempi immunosuppressiivinen hoito.** Jos potilas on saanut immunosuppressiivista hoitoa ennen TYSABRI-hoidon aloittamista, PML:n kehittymisen riski on suurempi.

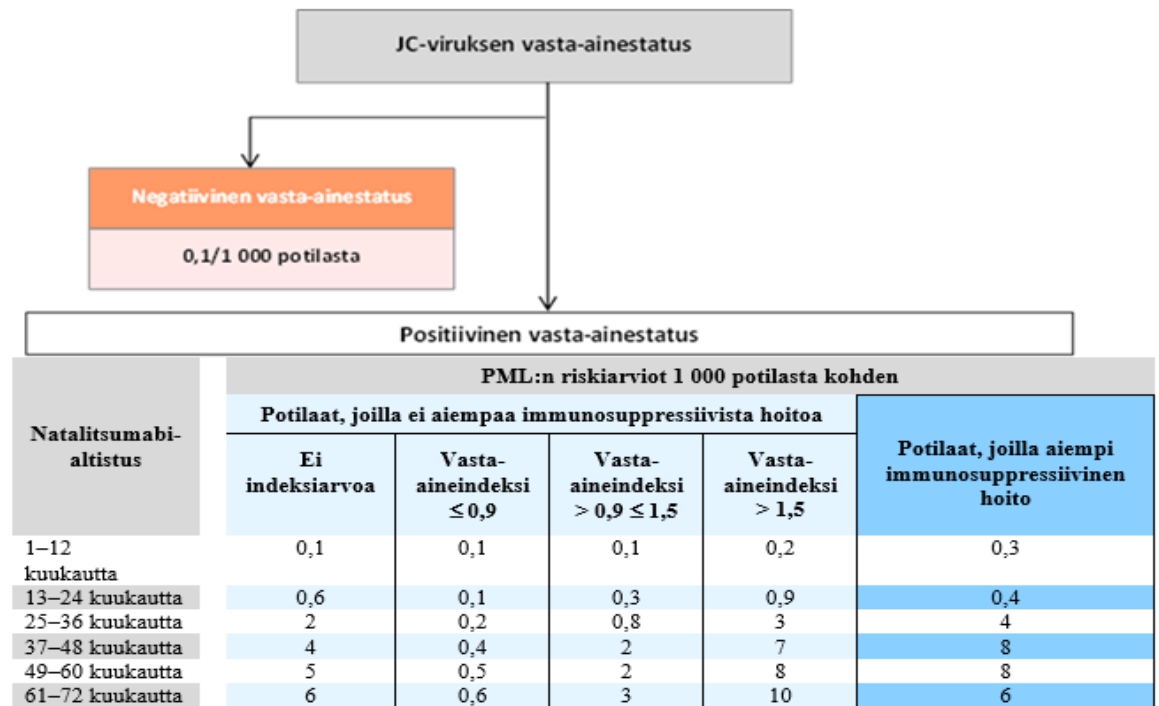
Potilailla, joilla on kaikki kolme PML:n riskitekijää (eli potilaalla on JC-viruksen vasta-aineita, potilas on saanut TYSABRI-hoitoa yli 2 vuoden ajan ja potilas on saanut aiemmin immunosuppressiivista hoitoa), on suurempi PML:n riski. TYSABRI-hoitoa saaneilla potilailla, joilla on JC-viruksen vasta-aineita ja jotka eivät ole saaneet aiemmin immunosuppressiivisia hoitoja, JC-viruksen vasta-ainevasteen (indeksin) suuruus on liitetty PML:n riskin suuruuteen (eli riski on suurempi niillä potilailla, joilla on suuri vasta-ainedeeksi, kuin potilailla, joilla on pieni vasta-ainedeeksi). Nykyisen näytön mukaan PML:n riski on pieni indeksi-arvon ollessa enintään 0,9 ja se suurenee merkittävästi yli 1,5:n arvoilla, jos potilas on saanut TYSABRI-hoitoa yli 2 vuotta [[Ho 2017](#)].

PML:n tehostettua kliinistä tarkkailua on jatkettava kaikilla TYSABRI-hoitoa saavilla potilailla ja 6 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen riippumatta siitä, onko potilaalla PML:n riskitekijöitä vai ei.

PML:n riskiarvioalgoritmissa ([kuva 1](#)) on yhteenveto PML:n riskistä JC-viruksen vasta-ainestatuksen, aiemman immunosuppressiivisen hoidon ja TYSABRI-hoidon keston (hoitovuosittain) mukaan ja riski on jaoteltu indeksiarvon mukaan soveltuvien osiin.

- *Potilaat, joilla ei ole JC-viruksen vasta-aineita:* PML:n riskiarviot perustuvat tietoihin noin 125 000:sta TYSABRI-hoitoa saaneesta potilaasta. Tietojen mukaan PML:n arvioitu ilmaantuvuus on 0,1/1 000, kun potilaalla ei ole JC-viruksen vasta-aineita. Näillä potilailla voi siltikin olla PML:n riski uuden JC-virusinfektion, vaihtelevan vasta-ainestatuksen tai väärän negatiivisen testituloksen takia.
- *Potilaat, joilla on JC-viruksen vasta-aineita:* Riskiarviot johdettiin kuolleisuus- ja eloonjäämistaulumenetelmän avulla. Tiedot saatiin yhdistetystä kohortista, jossa oli mukana 21 696 kliinisiin STRATIFY-2-, TOP-, TYGRIS- ja STRATA-tutkimuksiin osallistunutta potilasta. Kuolleisuus- ja eloonjäämistaulumenetelmästä saadut riskiarviot ovat tulevaisuuteen suuntautuvia yhden vuoden välein: esimerkiksi 25–36 kuukauden TYSABRI-altistusta vastaava riskiarvio on 24 kuukautta TYSABRI-hoitoa saaneiden potilaiden PML:n riskiarvio seuraavaksi vuodeksi. Yksilölliset hoitopituudet on otettu huomioon huomioimalla keskeyttäneet (esim. hoidon lopettaneet). Suurempaan JC-viruksen vasta-aineindeksiin liittyy suurempi PML-riski.
- *Potilaat, joilla on JC-viruksen vasta-aineita ja aiempi immunosuppressiivinen hoito:* Näillä potilailla on suurentunut PML:n riski, koska aiemman immunosuppressiivisen hoidon tiedetään olevan PML:n riippumaton riskitekijä. Tämän potilasjoukon PML:n riskiarviot perustuvat TYSABRI-valmisteen kliinisten tutkimusten tietoihin, joissa aiempi immunosuppressiivinen hoito muodostui seuraavasta 5 immunosuppressiivisesta hoidosta: mitoksantroni, metotreksaatti, atsatiopriini, syklofosfamidi ja mykofenolaattimofetiili. Näiden 5 immunosuppressiivisen hoidon aiemman käytön tarkkaa mekanismia, joka johtaa PML:n riskin suurenemiseen TYSABRI-hoidon aikana, ei tunneta. Nykyiset tiedot eivät osoita suuren indeksin ja PML:n riskin välistä yhteyttä potilailla, joilla on aiempi immunosuppressiivinen hoito. Tämän vaikutuksen taustalla olevaa biologista selitystä ei tunneta. PML:n riskin jaottelu edelleen JC-viruksen vasta-aineindeksin mukaan niiden potilaiden osalta, jotka eivät olleet aiemmin saaneet immunosuppressiivista hoitoa, saatiin yhdistämällä vuosittainen kokonaisriski vasta-aineindeksin jakauman kanssa.

Kuva 1: PML:n riskiarvioalgoritmi



PML = progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia.

Altistus esitetään vain 72 kuukauteen asti, koska tietoja yli 6 vuotta kestäneestä hoidosta on niukasti.

Suosittelut potilasseuranta

Erikoislääkärin vastuulla on varmistaa, että PML:aa seurataan (mukaan lukien riskitekijät ja magneettikuvausseuranta) asianmukaisesti niin erikoissairaanhoidon ulkopuolella kuin erikoissairaanhoidossa tapahtuvan hoidon aikana.

PML:n diagnosointi

American Academy of Neurology:n julkaisemassa konsensuslausumassa PML:n diagnostisista kriteereistä edellytetään, että potilaalla todetaan kliinisiä, radiografisia ja virologisia löydöksiä tai tyypillisiä histopatologisia löydöksiä ja JC-virusinfektio [Berger 2013]. Nämä aiemmat kriteerit tekevät aivobiopsian tarpeettomaksi, mutta varma PML-diagnosi edellyttää yhteensopivia kliinisiä löydöksiä ja magneettikuvauslöydöksiä, sekä JC-viruksen DNA:n toteamista aivo-selkäydinnesteestä (likvorista) polymeerasiketjureaktiolla (PCR-tutkimuksella). Lääkäri voi vaihtoehdoisen luokitusjärjestelmän perusteella kuitenkin katsoa TYSABRI-hoitoa saavan MS-potilaan PML-diagnoosin vahvistetuksi, vaikka kliinisiä oireita ei olisi [Dong-Si 2014].

Tärkeää huomioitavaa

Kaikkien TYSABRI-hoidossa olevien potilaiden kliinistä tilaa on seurattava säännöllisesti, jotta neurologisen tilan muutokset huomattaisiin mahdollisimman varhain.

Jos TYSABRI-hoitoa saavalle potilaalle kehittyy uusia neurologisia oireita, PML:n mahdollisuus on aina otettava huomioon erotusdiagnostisena vaihtoehtona.

Potilaalle, hänen puolisolleen ja hoitajilleen on kerrottava PML:n varhaisvaiheeseen mahdollisesti viittaavista oireista ja heitä on kehoitettava tarkkailemaan oireita potilaan TYSABRI-hoidon aikana sekä noin 6 kuukauden ajan viimeisen TYSABRI-annoksen jälkeen (PML:aa on raportoitu vielä 6 kuukauteen saakka viimeisen TYSABRI-annoksen jälkeen, vaikka potilailla ei ollut hoidon lopettamisajankohtana PML:aan viittaavia löydöksiä).

Kuten valmisteen antoa erikoissairaanhoidon ulkopuolella koskevassa tarkistuslistassa mainitaan, TYSABRI-valmistetta ihon alle erikoissairaanhoidon ulkopuolella (esim. kotona) antavan terveydenhuollon ammattilaisen on keskusteltava huolenaiheista erikoislääkärin kanssa, jos PML:aa epäillään. Erikoislääkärin vastuulla puolestaan on selvittää seuraavat vaiheet TYSABRI-valmisteen annon soveltuvuuden ja ajoituksen osalta.

Jos neurologisen tilan muutos tai aivojen magneettikuvauksessa todettu muutos vaatii lisätutkimuksia, TYSABRI-hoito on aina syytä keskeyttää eikä sitä saa aloittaa uudelleen ennen kuin muun kuin MS-tautiin liittyvän patologian mahdollisuus on luotettavasti suljettu pois. TYSABRI-valmisteen farmakodynaamisten ominaisuuksien perusteella hoidon keskeyttäminen lyhyeksi aikaa (muutamaksi päiväksi tai viikoksi) ei oletettavasti vaikuta sen hoitotehoon. TYSABRI-hoito voidaan aloittaa uudelleen vasta, kun PML:n mahdollisuus on varmasti suljettu pois (toistamalla tarvittaessa kliiniset, MRI- ja laboratoriotutkimukset, jos PML:aa edelleen epäillään).

Päätös TYSABRI-hoidon keskeyttämisestä voi perustua alkuvaiheen kliiniseen oirekuvaan, magneettikuvauslöydöksiin, oireiden tai merkkien etenemiseen ja/tai kortikosteroidihoidolla saavutettuun vasteeseen.

Jos potilaalla todetaan PML, TYSABRI-valmisteen käyttö on lopetettava kokonaan.

Kliininen arviointi

Kaikki uudet tai toistuvat neurologiset oireet on arvioitava viipymättä ja huolellisesti niiden syynä olevan sairauden selvittämiseksi. Jos potilaan MS-taudin aktiivisuus on ollut vakaa TYSABRI-hoidon aikana, tällaisten muutosten ilmetessä on aiheellista epäillä PML:aa (tai muuta opportunistista infektiota). On tärkeää huomata, että PML:n diagnoosi ei edellytä uusia neurologisia oireita (jos potilaalla on muuta diagnoosin varmistavaa näyttöä), ja oireettomia PML-tapauksia on raportoitu. Magneettikuvauksissa havaitut uudet epäilyttävät leesiot on tutkittava tarkkaan sekä suuri- että pieniriskisten oireettomien potilaiden kohdalla, etenkin jos on tehty lyhennetty protokolla. [Taulukossa 1](#) on lueteltu kliinisiä piirteitä, jotka voivat auttaa erottamaan MS-taudin leesiot PML:sta. On syytä huomata, ettei taulukko ole kaiken kattava ja että näiden sairauksien oireissa on runsaasti päällekkäisyyksiä. **Lääkärin ja terveydenhuollon ammattilaisten on hyvä tietää, että PML:n ja muiden opportunististen infektioiden kliinisiä piirteitä voi varsinkin PML:n alkuvaiheessa olla vaikea erottaa MS-taudista.** Aiemmat ja nykyiset oireet ja merkit on tärkeää ottaa huomioon, sillä ne helpottavat potilaiden hoitoa.

Taulukko 1: MS-taudin ja PML:n kliiniset piirteet

	Oireet ja merkit, jotka viittaavat	
	MS-tautiin	PML:aan
Alku	Akuutti	Subakuutti
Muutos	<ul style="list-style-type: none">• Muutaman tunnin tai vuorokauden kuluessa• Vakiintuvat yleensä• Korjaantuvat jopa ilman hoitoa	<ul style="list-style-type: none">• Muutaman viikon kuluessa• Etenevät
Kliininen kuva	<ul style="list-style-type: none">• Kaksoiskuvat• Parestesia• Parapareesi• Optikusneuriitti• Myelopatia	<ul style="list-style-type: none">• Afasia• Käytökseen liittyvät tai kognitiiviset muutokset ja neuropsykologisen tilan muutos• Kiasman takaiset näköhäiriöt• Selkeä heikkous• Hemipareesi• Tuntoaistin puutokset• Kiertohuimaus (vertigo)• Kouristuskohtaukset• Ataksia (jyväissoluneuronopatiassa)

MS = multipeliskleroosi; PML = progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia.

Huom.: PML:aan voi liittyä myös muita kliinisiä piirteitä, joita ei ole mainittu tässä taulukossa. PML on todettavissa magneettikuvauksella ennen kliinisten piirteiden ilmaantumista. MS-taudin ja PML:n kliinisissä piirteissä voi olla jonkin verran päällekkäisyyksiä.

Viite: [[Kappos 2011](#)]

Jos PML on erotusdiagnostisesti mahdollinen, on tehtävä mahdollisimman pian lisätutkimuksia, joihin kuuluu magneettikuvaus sekä lannepisto ja aivo-selkäydinnesteen tutkimus. TYSABRI-hoito on keskeytettävä, kunnes PML (tai muu opportunistinen infektio) voidaan sulkea pois.

JC-viruksen aiheuttaman jyväissoluneuronopatian oireet ovat samankaltaiset kuin PML:n oireet (eli pikkuaivo-oireyhtymä). JC-viruksen aiheuttamassa jyväissoluneuronopatiassa aivojen magneettikuvasarjassa nähdään vaikeaa, etenevää pikkuaivojen atrofiaa useiden kuukausien aikana ja aivo-selkäydinnesteessä havaitaan JC-viruksen DNA:ta. TYSABRI-hoito pitää keskeyttää myös, jos epäillään JC-viruksen aiheuttamaa jyväissoluneuronopatiaa ja/tai PML:aa. Hoito pitää lopettaa pysyvästi, jos JC-viruksen aiheuttaman jyväissoluneuronopatian ja/tai PML:n diagnoosi varmistuu.

Lisätietoja PML:sta on oppaassa Tiedote ja hoito-ohje lääkäreille TYSABRI-valmistetta (i.v. ja s.c.) saavien multippeliskleroosipotilaiden hoitoon, johon valmistetta antavat terveydenhuollon ammattilaiset voivat tutustua harkintansa mukaan.

Potilaiden opastaminen

Potilaan seurantakortti

Potilaalle täytyy antaa potilaan seurantakortti täytettäväksi ja mukana pidettäväksi.

Potilaan puolisolle ja hoitajille on selvitettävä potilaan seurantakortissa mainitut tiedot. Potilaan seurantakortissa on mainittu suositus säilyttää kortti vielä 6 kuukauden ajan viimeisen TYSABRI-annoksen jälkeen, koska opportunistisiin infektioihin, mukaan lukien PML:aan (esim. mielialaan, käyttäytymiseen ja muistiin liittyvät muutokset, motorinen heikkous sekä puhe- tai kommunikointivaikeudet) viittaavia merkkejä ja oireita voi ilmetä vielä 6 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen, ja potilaan, hänen puolisonsa ja hoitajiensa on ilmoitettava mahdollisista epäilyttävistä muutoksista neurologisessa statuksessa tänä aikana.

Kortissa on tila sen lääkärin yhteystietoja varten, jolle potilas voi ilmoittaa, jos tällaista ilmenee. Lääkärin täytyy lisätä korttiin yhteystiedot, kun hän antaa sen potilaalle.

Potilaan seurantakortti (ks. Tiedote ja hoito-ohje lääkäreille TYSABRI-valmistetta [i.v. ja s.c.] saavien multippeliskleroosipotilaiden hoitoon, liite 3.) on osa lääkärin koulutusmateriaalipakettia. Kortteja voi tilata lisää yhtiön paikallisesta toimipisteestä sähköpostitse osoitteesta finland@biogen.com. Kuten valmisteen antoa erikoissairaanhoidon ulkopuolella koskevassa tarkistuslistassa (Haittavaikutuksista ilmoittaminen) todetaan, valmisteen annosta vastaavan terveydenhuollon ammattilaisen on varmistettava, että potilaalla on seurantakortti.

Valmisteen antoa erikoissairaanhoidon ulkopuolella koskeva tarkistuslista

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettua valmisteen antoa erikoissairaanhoidon ulkopuolella koskevaa tarkistuslistaa ja siihen liittyvää päätöksentekokaaviota (ks. Tiedote ja hoito-ohje lääkäreille TYSABRI-valmistetta [i.v. ja s.c.] saavien multippeliskleroosipotilaiden hoitoon, liite 5) käytetään annettaessa TYSABRI-valmistetta ihon alle (s.c.) erikoissairaanhoidon ulkopuolella (esim. kotona). Ne ovat osa koulutusmateriaalia, joka on kehitetty terveydenhuollon ammattilaisten avuksi niiden potilaiden tunnistamiseen, joilla on PML:n merkkejä ja oireita ennen kutakin antokertaa, sekä ohjaamaan potilaan lähettämistä erikoislääkärin hoitoon ja yhteydenottoa erikoislääkäriin PML:ää epäiltäessä.

TYSABRI-valmisteen antaminen ihon alle erikoissairaanhoidon ulkopuolella *ei* korvaa säännöllisen yhteydenpidon tarvetta potilaan hoidosta vastaavan erikoislääkärin kanssa eikä hoidosta vastaavan erikoislääkärin tekemää seurantaa. Erikoislääkärin vastuulla on säännöllisin väliajoin selvittää potilaan soveltuvuus TYSABRI-valmisteen saamiseen ihon alle erikoissairaanhoidon ulkopuolella ja varmistaa asianmukainen seuranta PML:n varalta (riskitekijät ja magneettikuvausseulonta mukaan lukien) erikoissairaanhoidon ulkopuolella

samoin kuin terveydenhuollon yksikössä ihon alle annettavaa TYSABRI-valmistetta koskevan valmisteyhteenvedon mukaisesti.

On suositeltavaa, että ennen TYSABRI-valmisteen antamista ihon alle (s.c.) lääkkeen antavalla terveydenhuollon ammattilaisella on saatavissa luettelo potilaan parhaillaan käyttämistä lääkkeistä, jotta valmisteen antoa erikoissairaanhoidon ulkopuolella koskeva tarkistuslista voidaan täyttää jokaisella erikoissairaanhoidon ulkopuolella tapahtuvalla antokerralla ja tarkistaa lääkityksen sopivuus.

Valmisteen antoa erikoissairaanhoidon ulkopuolella koskevia tarkistuslistoja voi tilata yhtiön paikallisesta toimipisteestä sähköpostitse osoitteesta finland@biogen.com.

KIRJALLISUUSLUETTELO

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.