

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. TYSABRI on biologinen lääke, joten terveydenhuollon ammattilaisten tulee raportoida haittavaikutukset kaupanimen ja eränumeron mukaan.

Tiedote ja hoito-ohje lääkäreille*
TYSABRI-valmistetta
saavien
multippeliskleroosipotilaiden
hoitoon

Versio 18: 5. joulukuuta 2019

***TYSABRI-hoito aloitetaan ja toteutetaan neurologisten sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin määräyksestä ja valvonnassa yksikössä, jossa on valmiudet pikaiseen magneettikuvien (MRI) ottamiseen.**

Sisällysluettelo

1 JOHDANTO	3
2 OPPORTUNISTISET INFEKTIOT, PML MUKAAN LUKIEN.....	3
2.1 Määritelmä	4
2.2 Herpesinfektiot.....	4
2.3 Progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia	4
2.3.1 Epidemiologia.....	4
2.3.2 Etiologia.....	5
2.3.3 Patologia	5
2.3.4 PML TYSABRI-hoitoa saavilla potilailla	6
2.3.5 PML:n riskitekijät	6
2.3.6 PML-riskin pienentäminen antoväliä pidentämällä	9
2.3.7 Suositeltu potilasseuranta	12
2.3.7.1 JC-viruksen vasta-ainemääritys.....	12
2.3.7.2 Suositeltu magneettikuvaus seuranta PML:n havaitsemiseksi varhaisessa vaiheessa	12
2.3.8 PML:n diagnosointi	14
2.3.8.1 Periaatteet	15
2.3.8.2 Kliininen arviointi	15
2.3.8.3 PML:n ja MS-taudin relapsin erottaminen magneettikuvauksessa	17
2.3.8.4 Laboratoriotutkimukset	18
2.3.9 PML:N HOITO.....	19
2.3.9.1 Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymän hoito.....	21
2.3.10 Ennuste	23
2.3.11 TYSABRI-hoidon lopettamisen jälkeen diagnosoitu PML	23
3 POTILAIDEN OPASTAMINEN.....	24
3.1 Kuinka kertoa potilaille hoidon hyödyistä ja riskeistä	24
3.2 Potilaan seurantakortti.....	25
4 KIRJALLISUUSLUETTELO.....	26
5 LIITTEET	33
Liite 1. Valmisteyhteenvedo	33
Liite 2. Pakkausseloste	33
Liite 3. Potilaan seurantakortti	33
Liite 4. Hoidon aloituslomake, hoidon jatkolomake ja hoidon lopetuslomake	33

Luettelo taulukoista

Taulukko 1: Magneettikuvausprotokollat.....	14
Taulukko 2: MS-taudin ja PML:n kliiniset piirteet	16
Taulukko 3: Magneettikuvauksessa näkyvät piirteet.....	17

Luettelo kuvista

Kuva 1: PML:n riskiarvioalgoritmi	8
Kuva 2: PML:n kumulatiivinen kokonaisriski ajan myötä potilailla, joilla on JC-viruksen vasta-aineita, aiemman immunosuppressiivisen hoidon mukaan jaoteltuna.....	9
Kuva 3: PML:n kumulatiivisen riskin Kaplan-Meierin estimaatit pidennetyn antovälin ensisijaisissa (A) ja toissijaisissa (B) analyyseissa.....	11
Kuva 4: Suositeltu potilasseuranta	13

1 JOHDANTO

Nämä ohjeet on laadittu lääkäreille, jotka aloittavat TYSABRI-hoitoja ja valvovat niitä lääkkeen myyntilupaehtojen mukaisesti varmistaakseen valmisteen turvallisen ja tehokkaan käytön. Ohjeet sisältävät tietoa käytettäväksi yhdessä TYSABRI-valmisteen valmisteyhteenvedon (liite 1) sekä hoidon aloituslomakkeen, hoidon jatkolomakkeen ja hoidon lopetuslomakkeen kanssa (liite 4). Tässä ohjeessa kuvataan lisäkeinoja riskien pienentämiseen. Ensisijaiset ohjeet annetaan valmisteyhteenvedossa.

Tämä lääkäreille tarkoitettu tietopaketti sisältää myös pakkausselosteen ja potilaan seurantakortin (liite 2 ja liite 3).

TYSABRI-hoitoja aloittavan ja niitä seuraavan lääkärin on kerrottava tämän hoito-ohjeen olennaisista tiedoista radiologeille, jotka osallistuvat progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) erotusdiagnoosin tekemiseen.

Ohjeet keskittyvät pääasiassa tällä hetkellä tärkeimpään TYSABRI-hoitoa saavilla potilailla esiintyvään haittavaikutukseen, progressiiviseen multifokaaliseen leukoenkefalopatiaan (PML), ja ne sisältävät sellaista käytännön tietoa lääkäreille, jota ei ole valmisteyhteenvedossa mainittu.

Muut tärkeät TYSABRI-valmisteeseen liittyvät turvallisuustiedot ja tiedot niistä potilasryhmistä, joille TYSABRI-hoito sopii, on kuvattu kattavasti valmisteyhteenvedossa, joten lääkärin on käytettävä tätä hoito-ohjetta yhdessä valmisteyhteenvedon kanssa.

Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraaville tahoille:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

Biogen Finland Oy
Bertel Jungin aukio 5 c
02600 Espoo
laaketurva@biogen.com

2 OPPORTUNISTISET INFEKTIOT, PML MUKAAN LUKIEN

Lääkärin tulee muistaa, että TYSABRI-hoidon aikana saattaa esiintyä progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa (PML) ja muita opportunistisia infektioita, ja nämä tapahtumat on otettava huomioon erotusdiagnostisina vaihtoehtoina aina, kun TYSABRI-hoitoa saavalle potilaalle tulee jokin infektio. PML-tapauksia on raportoitu potilailla vielä 6 kuukautta viimeisen TYSABRI -annoksen jälkeen. Potilaalle, hänen puolisolleen ja hoitajilleen on myös kerrottava, mitkä oireet saattavat viitata varhaisvaiheen PML:aan, ja että oireiden tarkkailua on jatkettava vielä noin 6 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta [3.2](#), liite 3 ja liite 4).

Opportunistista infektiota epäiltäessä TYSABRI-valmisteen annostelu on keskeytettävä, kunnes tällaisen infektion mahdollisuus voidaan lisätutkimusten perusteella sulkea pois.

2.1 Määritelmä

Opportunistisen infektion aiheuttaja on sellainen organismi, joka ei yleensä aiheuta sairautta tai aiheuttaa immuunijärjestelmän toimiessa normaalisti vain lievän tai itsestään ohi menevän sairauden, mutta aiheuttaa merkittävämmän sairauden, jos immuunijärjestelmä ei toimi normaalisti.

2.2 Herpesinfektiot

TYSABRI lisää *Varicella zoster*- ja *Herpes simplex* -virusten aiheuttamien enkefaliitin, meningiitin ja akuutin retin nekroosin (ARN) riskiä:

- Enkefaliitti, meningiitti: Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu vakavia, hengenvaarallisia ja joskus fataaleja tapauksia TYSABRI-hoitoa saaneilla multipeliskleroosia (MS-tautia) sairastavilla potilailla.
- ARN: Tämä on harvinainen, fulminantti verkkokalvon virusinfektio, joka saattaa johtaa sokeutumiseen. Markkinoille tulon jälkeen TYSABRI-hoitoa saavilla potilailla on harvinaisissa tapauksissa havaittu akuuttia retin nekroosia (ARN); osa tapauksista on esiintynyt keskushermoston herpesinfektiota (esim. herpesmeningiitti ja -enkefaliitti) sairastavilla potilailla. Potilaat, joilla esiintyy silmäoireita, kuten näöntarkkuuden heikentymistä sekä silmien punoitusta ja kipua, tulee lähettää tutkittavaksi ARN:n varalta.

2.3 Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia

2.3.1 Epidemiologia

PML on keskushermoston subakuutti, etenevä infektiosairaus, jonka aiheuttaja on John Cunninghamin virus (JCV). Se kuvattiin ensimmäisen kerran 1930-luvulla, ja mainittua nimeä käytettiin ensimmäisen kerran vuonna 1958. Sairauden kuvattiin ensin olevan keski-ikäisten ja iäkkäiden potilaiden lymfoproliferatiivisten sairauksien harvinainen

komplikaatio [Astrom 1958]. Sitä on todettu myös immunosuppressiivisen (IS) hoidon seurauksena potilailla, joilla on jokin autoimmuunisairaus tai joille on tehty elinsiirto.

Seroprevalenssitutkimus, jossa oli mukana yli 6 000 MS-potilaan seerumin JC-virusvasta-ainemääritystä (STRATIFY JCV), osoitti, että JC-viruksen vasta-aineita esiintyy noin 55 %:lla potilaista. JC-viruksen vasta-aineiden esiintyvyyden raportoitiin Euroopan unionissa MS-potilaille tehdyssä poikkileikkaustutkimuksessa olevan 48,8–69,5 % käytetystä lääkähoidosta riippumatta [Bozic 2014]. JC-viruksen vasta-aineiden esiintyvyys lisääntyi MS-potilasjoukossa iän kasvaessa ja oli kaikissa tutkituissa kohorteissa naisilla vähäisempää kuin miehillä. Nämä löydökset ovat yhdenmukaisia kirjallisuudessa raportoitujen tietojen kanssa terveistä aikuisista, kun käytetyt menetelmät ovat olleet samankaltaisia [Egli 2009; Kean 2009; Knowles 2003; Stolt 2003]. Aiempi immunosuppressiivisten lääkeaineiden käyttö, aiempi TYSABRI-hoito, tai TYSABRI-hoidon kesto eivät näyttäneet vaikuttavan JC-viruksen vasta-aineiden esiintyvyyteen.

2.3.2 Etiologia

PML vaikuttaa subkortikaaliseen valkeaan aineeseen [Safak and Khalili 2003] ja johtuu JC-viruksen (ihmisen polyoomavirus) uudelleenaktivoitumisesta [Berger 1998]. JC-virusinfektion arvellaan tapahtuvan alun perin varhaislapsuudessa, minkä jälkeen viruksia jää ensisijaisesti munuaisiin. Arkkityyppinen virus ei aiheuta tautia. Viruksen deoksiribonukleiinihapon (DNA) ei-koodaavalla alueella ja sen jälkeen kapsidiproteiineja koodaavalla alueella tapahtuvien mutaatioiden arvellaan kuitenkin voivan muuttaa viruksen patogeeniseksi, jolloin se voi aivoihin päästessään aiheuttaa keskushermoston infektion. Jos henkilön immuunijärjestelmä on lisäksi heikentynyt (esim. ihmisen immuunikatoviruksen [HIV] aiheuttaman infektion, systeemisen immuunivasteen heikentymisen, antineoplastisten aineiden käytön tai joidenkin pahanlaatuisten sairauksien takia), tämä neurotrooppinen virus voi aktivoitua uudelleen ja aiheuttaa PML:n [Berger and Khalili 2011; Gorelik 2011; Kappos 2007; Khalili 2007; Reid 2011; Van Loy 2013; White and Khalili 2011].

2.3.3 Patologia

JC-viruksen kahdentuminen aivoissa aiheuttaa oligodendrosyyttien lyyttisen infektion, joka johtaa laajaan myeliinin tuhoutumiseen. Subkortikaaliseen valkeaan aineeseen kehittyy mikroskooppisen pieniä leesioita, jotka laajenevat ja saattavat kasvaa yhteen, mikä näkyy tyypillisenä magneettikuvauslöydöksenä (MRI-löydöksenä).

JC-virus voi infektoida oligodendrosyyttien lisäksi pikkuaivojen jyväissoluneuronit, mikä johtaa JC-viruksen aiheuttamaan jyväissoluneuronopatiaan (JCV GCN). JC-viruksen aiheuttamaan jyväissoluneuronopatiaan liittyy JCV VP1 -geenin C-terminuksen mutaatio. JCV VP1 -geeni koodaa pääasiassa kapsidiproteiinia. JC-viruksen aiheuttama jyväissoluneuronopatia voi olla erillinen sairaus tai esiintyä yhdessä PML:n kanssa. JC-viruksen aiheuttamaa jyväissoluneuronopatiaa on raportoitu hyvin harvoin TYSABRI-hoitoa saavilla potilailla [Agnihotri 2014; Schippling 2013].

2.3.4 PML TYSABRI-hoitoa saavilla potilailla

MS-tautia sairastavilla potilailla raportoitiin ennen myyntiluvan saamista tehdyissä pitkäkestoisissa tutkimuksissa kaksi PML-tapausta ja turvallisuustietojen kattava arviointi paljasti lisäksi eräässä kliinisessä tutkimuksessa yhden lisätapauksen Crohnin tautia sairastavalla potilaalla [Yousry 2006]. Myyntiluvan saamisen jälkeen PML:n riskiä on selvitetty tarkoin 6 ensimmäisen hoitovuoden aikana, ja eri potilasalaryhmissä on tunnistettu erilainen PML:n riski (ks. kohta [2.3.5](#)).

2.3.5 PML:n riskitekijät

PML:n kehittymiseen TYSABRI-hoidon aikana on liittynyt seuraavia riskitekijöitä:

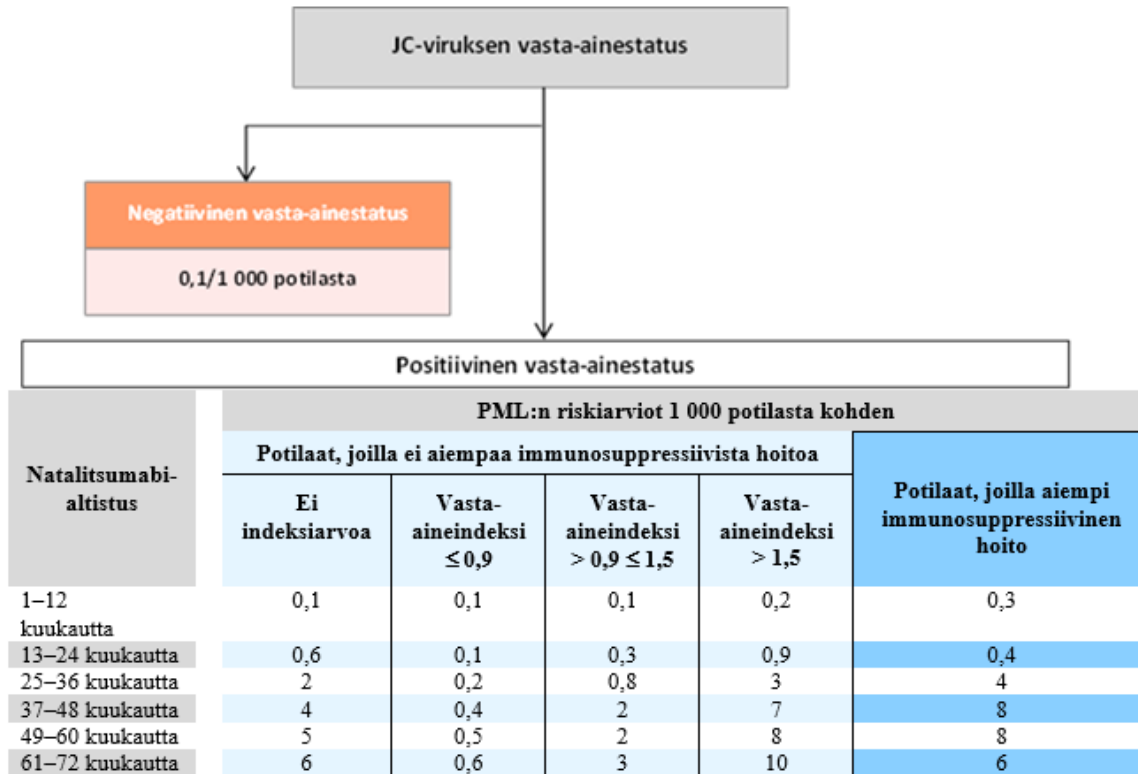
- **JC-viruksen vasta-aineiden esiintyminen veressä tai seerumissa.** Jos potilaan JC-viruksen vasta-ainemäärityksen todetaan olevan positiivinen, hänellä on suurentunut PML:n kehittymisen riski verrattuna potilaisiin, joiden JC-viruksen vasta-ainemääritys on negatiivinen. PML ilmaantuu kuitenkin vain 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 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-aineindeksi, kuin potilailla, joilla on pieni vasta-aineindeksi). Nykyisen näytön mukaan PML:n riski on pieni indeksiä ollessa enintään 0,9 ja se suurenee merkittävästi yli 1,5:n arvoilla, jos potilas on saanut TYSABRI-hoitoa yli 2 vuotta [Ho 2017].

Kaikkia TYSABRI-hoitoa saavia potilaita on PML:n riskitekijöiden esiintymisestä riippumatta seurattava tehostetun tarkasti PML:n ilmaantumisen havaitsemiseksi ja seurantaa on jatkettava 6 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen.

PML:n riskiarvioalgoritmissa ([kuva 1](#)) on yhteenveto PML:n riskistä JC-viruksen vasta-ainestatuksen, aiemman immunosuppressiivisen hoidon ja TYSABRI-hoidon keston (hoitovuositain) mukaan ja riski on jaoteltu indeksiä ollessa enintään 0,9 ja se suurenee merkittävästi yli 1,5:n arvoilla, jos potilas on saanut TYSABRI-hoitoa yli 2 vuotta [Ho 2017].

- Potilaat, joilla ei ole JC-viruksen vasta-aineita: PML:n riskiarviot perustuvat markkinoille tulon jälkeisiin 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.
- Niiden potilaiden riskiarviot, joilla on JC-viruksen vasta-aineita, 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).
- Potilaat, joilla on JC-viruksen vasta-aineita eikä aiempia immunosuppressiivisia hoitoja: TYSABRI-hoitoa saaneiden potilaiden PML:n riskiä voidaan jaotella edelleen indeksiin avulla. 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 tutkimuksen tietoihin, joissa aiempi immunosuppressiivinen hoito muodostui seuraavasta 5 immunosuppressiivisesta hoidosta: mitoksantroni, metotreksaatti, atsatiopriini, syklofosfamidi ja mykofenolaattimofetiili. Näiden 5 immunosuppressiivisen hoidon tarkkaa mekanismia, joka johtaa PML:n riskin suurenemiseen, ei tunneta. Nykyiset tiedot eivät osoita suuren indeksiin ja PML:n riskin välistä yhteyttä potilailla, joilla on aiempi immunosuppressiivinen hoito. Tämän vaikutuksen taustalla olevaa biologista selitystä ei tunneta.

Kuva 1: PML:n riskiarvioalgoritmi

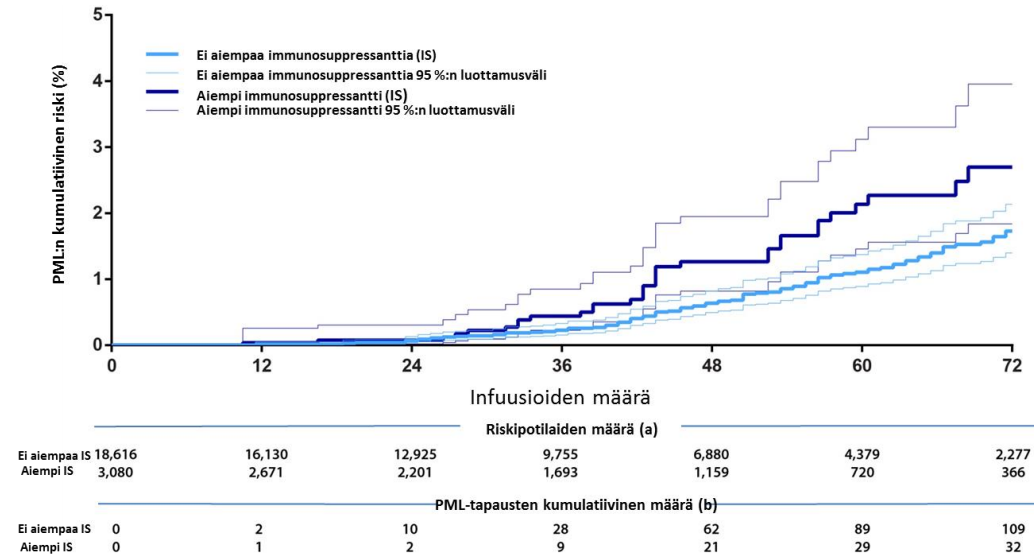
PML = progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia.

Niiden potilaiden PML:n riskiarviot, joilla oli JC-viruksen vasta-aineita, johdettiin kuolleisuus- ja eloonjäämistaulumenetelmän avulla. Tiedot saatiin yhdistetystä kohortista, jossa oli mukana 21 696 kliinisiin STRATIFY-2-, TOP-, TYGRIS- ja STRATA-tutkimuksiin osallistunutta potilasta. PML:n riskin jaottelu edelleen JC-viruksen vasta-ainedeksin mukaan potilaille, jotka eivät olleet aiemmin saaneet immunosuppressiivista hoitoa, johdettiin yhdistämällä vuosittainen kokonaisriski vasta-ainedeksin jakauman kanssa.

Niiden potilaiden PML:n riskiarviot, joilla oli JC-viruksen vasta-aineita ja jotka olivat aiemmin saaneet immunosuppressiivista hoitoa, perustuvat TYSABRI-valmisteen kliinisten tutkimusten tietoihin, joissa aiempi immunosuppressiivinen hoito oli jokin seuraavista immunosuppressiivisista hoidoista: mitoksantroni, metotreksaatti, atsatiopriini, syklofosfamidi ja mykofenolaattimofetiili. Niiden potilaiden PML-riski, joilla ei ollut JC-viruksen vasta-aineita, arvioitiin markkinoille tulon jälkeisistä tiedoista, joita oli noin 125 000:sta TYSABRI-hoitoa saaneesta potilaasta. Altistus esitetään vain 72 kuukauteen asti, koska tietoa yli 6 vuotta kestäneestä hoidosta on niukasti.

Jotkut lääkärit voivat lisäksi hyötyä Kaplan-Meierin (KM) käyrästä, jossa on visuaalisesti esitetty PML:n kumulatiivinen riski ajan myötä elinaika-analyysin avulla ([kuva 2](#)). KM-käyrässä PML:n riskiarviot tiettyä ajankohtana edustavat kumulatiivista kokonaisriskiä kyseiseen ajankohtaan mennessä (esimerkiksi 48 kuukauden kohdalla KM-käyrän riskiarvio edustaa kokonaisriskiä 48 kuukauteen mennessä, eikä riskiä 24 kuukauden ja 48 kuukauden välillä). Tiedot näihin analyysihin saatiin [kuvan 1](#) tavoin myös yhdistetystä kohortista, jossa oli mukana 21 696 kliinisiin STRATIFY-2-, TOP-, TYGRIS- ja STRATA-tutkimuksiin osallistunutta potilasta, ja niissäkin on otettu huomioon yksilölliset hoitopituudet huomioimalla keskeyttäneet (esim. hoidon lopettaneet).

Kuva 2: PML:n kumulatiivinen kokonaisriski ajan myötä potilailla, joilla on JC-viruksen vasta-aineita, aiemman immunosuppressiivisen hoidon mukaan jaoteltuna



IS = immunosuppressantti; PML = progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia.

Huomautus: PML-tapausten määrä 72 infuusion jälkeen: Ei aiempaa immunosuppressiivista hoitoa = 11, Aiempi immunosuppressiivinen hoito = 4.

Jos potilaan JC-virusvasta-ainestatusta ja/tai aiempaa immunosuppressiivista hoitoa koskevat tiedot puuttuivat, status laskettiin moni-imputointimenetelmällä. (a) Niiden tutkittavien keskimääräinen lukumäärä, jotka olivat mukana tutkimuksessa ja joilla ei ollut tapahtumaa määritellyn moni-imputointiajan lopussa. (b) PML-tapausten kumulatiivinen lukumäärä määritellyn ajan lopussa.

Lähde: TYSABRIMS/PRAC-ART20/POOLED/F-TTPML-KM-PRIORIS-MI5-V2-SAS

2.3.6 PML-riskin pienentäminen antoväliä pidentämällä

On syytä ottaa huomioon, että ainoa TYSABRI-valmisteelle hyväksytty antoväli on 300 mg laskimoinfuusiona 4 viikon välein. Ks. valmisteyhteenvedon kohta 4.2 (Tällä hetkellä hyväksytty annostus ja antotapa).

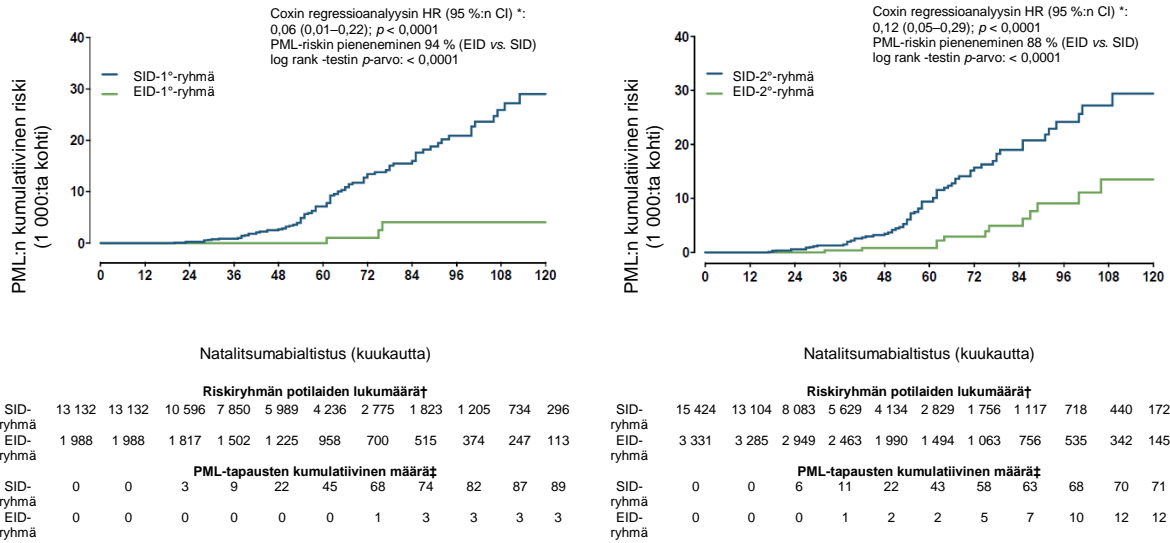
Tämän hetkiset reaali maailman (real-world) tiedot tukevat sitä, että PML:n riski pienenee merkittävästi JC-virusvasta-ainepositiivisilla potilailla, jos TYSABRI-hoidon antoväli on keskimäärin 6 viikkoa, kun vertailukohtana on hyväksytty antoväli eli 4 viikon välein (ks. valmisteyhteenvedon kohta 5.1 [Farmakodynamiikka]). Valmisteyhteenvedon kohdan 4.4 (Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet) mukaan TYSABRI-hoidon antovälin pidentäminen edellyttää varovaisuutta, sillä yhtään 6 viikon välein tapahtuvan annostelun tehoa selvittävää prospektiivista, satunnaistettua, kontrolloitua kliinistä tutkimusta ei ole tehty, eikä minkään muun kuin 4 viikon antovälin hyöty-riskisuhdetta ole varmistettu. Antovälin 6 viikkoon pidentämiseen liittyvää tehoa, siedettävyyttä ja turvallisuutta potilailla, joiden tila on pysynyt vakaana ≥ 1 vuoden ajan 4 viikon antoväliä käytettäessä, selvitetään parhaillaan prospektiivisessä, satunnaistetussa, kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa (NOVA-tutkimus [109MS329], <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>; <https://clinicaltrials.gov>, NCT03689972).

Yhteenveto tuloksista, jotka perustuvat pidennettyä antoväliä koskeviin reaali maailman tietoihin

Yhdysvalloissa JC-virusvasta-ainepositiivisilla TYSABRI-hoitoa saaneilla potilailla vuonna 2017 tehdyssä etukäteen määritellyssä, retrospektiivisessä analyysissä PML:n riskiä verrattiin hyväksytyä annosta saaneiden ja pidennetyllä antovälillä hoidettujen potilaiden välillä. Koska pidennetyn antovälin käytön määritelmästä ei ollut yksimielisyyttä, eri hoitokäytäntöjen huomioon ottamiseksi laadittiin etukäteen kolme määritelmää. PML-tapauksia todettiin kuitenkin vain ensisijaisen ja toissijaisen määritelmän yhteydessä.

Ensisijaisessa määritelmässä pidennetty antoväli perustui viimeisten 18 kuukauden TYSABRI-altistukseen. Myöhemmät analyysit osoittivat, että suurin osa analyysiin otetuista potilaista, joita hoidettiin pidennetyllä antovälillä, oli saanut hyväksytyä annosta 18 ensimmäisen TYSABRI-hoitokuukauden ajan, ja pidennetyllä antovälillä hoidettujen potilaiden saamien infuusioiden lukumäärän mediaani määritellyn pidennetyn antovälivaiheen aikana tai alettua oli ensisijaisen ja toissijaisen määritelmän yhteydessä 12,0–17,0 infuusiota. Toissijainen määritelmä huomioi ≥ 6 kuukauden pituiset pidennetyn antovälin jaksot milloin tahansa potilaan hoitohistorian aikana. Suurimmalla osalla näistä pidennetyllä antovälillä hoidetuista potilaista antoväli oli pidennetty sen jälkeen, kun hyväksytyä annosta oli käytetty > 1 vuoden ajan (mediaani 25 annosta). Kummankin määritelmän mukaisesti pidennetyllä antovälillä hoidettujen potilaiden antoväli oli keskimäärin noin 6 viikkoa. Kaplan-Meierin estimaatit PML:n kehittymiseen kuluneesta ajasta ja PML:n riskistä pidennettyä antoväliä vs. hyväksytyä annosta käytettäessä esitetään [kuvassa 3](#). Analyysien mukaan pidennetyllä antovälillä annettuun hoitoon, jota on edeltänyt hyväksytyyn antovälin käyttö, liittyy JC-virusvasta-ainepositiivisilla potilailla sekä tilastollisesti merkitsevästi että kliinisesti merkittävästi pienempi PML:n riski kuin hyväksytyyn annokseen. Tässä tietoaaineistossa ei ollut tehoa koskevia tietoja, joten pidennetyn antovälin hyöty-riskisuhteesta ei voida tehdä mitään päätelmiä. Pidennetyllä antovälillä hoidetuilla potilailla saattaa tämän analyysin mukaan olla pienempi PML:n riski, mutta pidennetyllä antovälillä hoidettuja potilaita on silti seurattava PML:n varalta samojen periaatteiden mukaisesti kuin potilaita, jotka saavat hyväksytyä annosta (valmisteyhteenvedon kohta 4.4 [Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet]).

Kuva 3: PML:n kumulatiivisen riskin Kaplan-Meierin estimaatit pidennetynt antovälin ensisijaisissa (A) ja toissijaisissa (B) analyyseissa



CI = luottamusväli; EID = pidennetty antoväli; HR = riskisuhde; PML = progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia; SID = tavanomainen antoväli.

* Coxin malli pidennetynt antovälin (EID) ja tavanomaisen antovälin (SID) vertailusta sisältää kovariaatteina iän, sukupuolen, aiemmat immunosuppressiiviset hoidot, EID/SID-ryhmän ja kalenterivuoden TYSABRI-hoidon alkaessa.
 † Niiden potilaiden lukumäärä, jotka olivat vielä mukana tutkimuksessa ja joilla ei ollut PML:aa määritellynt ajanjakson lopussa.
 ‡ PML-tapausten kumulatiivinen lukumäärä määritellynt ajanjakson lopussa.

Tehon mallinnustulokset

Aiempien altistus-/vastemallien [Muralidharan 2017] mukaan teho saattaa jäädä heikommaksi, jos potilaiden TYSABRI-hoito aloitetaan jollakin muulla annostuksella kuin 300 mg 4 viikon välein. Riippumattomissa julkaisuissa, joissa raportoitiin hoidon tehonneen kliinisessä hoitotyössä käytettäessä pidempiä antovälejä, tarkasteltiin potilasjoukkoja, jotka saivat aluksi hoitoa 4 viikon välein ja joiden antoväliä pidennettiin myöhemmin [Bomprezzi and Pawate 2014; Yamout 2018; Zhovtis Ryerson 2016]. Myyntiluvan haltijan tekemistä kliinisistä tutkimuksista saatujen päivitettyjen farmakokineettisten/farmakodynaamisten mallien / hoidon tehoa koskevien mallien mukaan 6 viikon antovälin teho on paremmin verrattavissa hyväksytyyn annokseen, jos potilaat siirretään 6 viikon antoväliin sen jälkeen, kun he ovat saaneet hoitoa hyväksytyllä annoksella ≥ 1 vuoden ajan. Farmakokineettiset/farmakodynaamiset mallit / hoidon tehoa koskevissa malleissa käytettiin tietoja RESTORE-tutkimuksesta [Fox 2014] (n = 175), jossa oli mukana vain potilaita, joita oli hoidettu hyväksytyllä annoksella ≥ 1 vuoden ajan ilman relapseja edellisen vuoden aikana. Nämä mallit oli kehitetty selvittämään MS-taudin uudelleenaktivoitumisen riskiä eri painoisilla potilailla (40–59 kg, 60–79 kg, 80–99 kg, 100–120 kg) ja eri antoväleillä (5 viikon välein, 6 viikon välein, 7 viikon välein ja 8 viikon välein). Mallit viittaavat siihen, että MS-taudin uudelleenaktivoitumisen riski suurenee pidempään antoväliin siirtyvillä potilailla potilaan painon noustessa (etenkin ≥ 80 kg) ja antovälin pidentyessä (etenkin ≥ 7 viikkoa) [Chang 2019]. Näiden mallien validoimiseksi ei ole tehty prospektiivisiä tutkimuksia. Kaikkia antovälejä muuttavia

potilaita suositellaan seuraamaan MS-taudin uudelleenaktivoitumisen viittaavien mahdollisten merkkien varalta samalla tavalla kuin johonkin toiseen hoitoon siirtyviä potilaita; ks. tätä koskevat tiedot valmisteyhteenvedossa ja tässä hoito-ohjeessa. Painavampia potilaita (≥ 80 kg) ja pidempää antoväliä (≥ 7 viikkoa) noudattavia potilaita suositellaan seuraamaan tiheämmin.

2.3.7 Suositeltu potilasseuranta

2.3.7.1 JC-viruksen vasta-ainemääritys

JC-viruksen vasta-ainemääritys seerumista antaa lisätietoa TYSABRI-hoidon riskin arviointiin. Seerumin JC-viruksen-vasta-aineiden määrittämistä suositellaan ennen TYSABRI-hoidon aloittamista tai potilaille, jotka saavat TYSABRI-hoitoa, mutta joiden vasta-ainestatusta ei tunneta. Potilailla, joilla ei ole JC-viruksen vasta-aineita, voi siltikin olla PML:n riski uuden JC-virusinfektion, vaihtelevan vasta-ainestatuksen tai väärän negatiivisen testituloksen takia. Asianmukaisen magneettikuvaus seurannan arvioimiseksi määrityksen toistamista 6 kuukauden välein suositellaan JC-virusvasta-ainenegatiivisille potilaille ja potilaille, joilla on pieni indeksi eikä aiempia immunosuppressiivisia hoitoja, siitä lähtien kun hoito on kestänyt 2 vuotta.

Potilailla, joiden JC-viruksen vasta-ainemäärityksen tulos on positiivinen jossain vaiheessa, on suurentunut PML:n riski riippumatta aiempien ja myöhempien vasta-ainemääritysten tuloksista.

Määritys on toteutettava aina asianmukaisen ja validoidun määritysmenetelmän (esim. STRATIFY JCV[®] DxSelect[™]) avulla [Lee 2013]. JC-viruksen vasta-ainemääritystä ei saa käyttää PML:n diagnosoimiseen. JC-viruksen vasta-ainemääritystä ei saa tehdä plasmanvaihdon (PLEX) aikana eikä vähintään 2 viikkoon sen jälkeen, koska vasta-aineet poistuvat seerumista.

2.3.7.2 Suositeltu magneettikuvaus seuranta PML:n havaitsemiseksi varhaisessa vaiheessa

Kliinisessä hoitotyössä magneettikuvaus on osoittautunut hyödylliseksi menetelmäksi MS-tautia sairastavien potilaiden seurannassa. Se voi helpottaa PML-leesioiden ja MS-plakkien erottamista, jos potilaalle kehittyy hoidon aikana uusia neurologisia oireita tai merkkejä. Potilailla, joilla PML-riski on suuri, tihein väliajoin tehty MRI-seuranta voi auttaa diagnosoimaan PML:n aikaisemmin ja parantaa kliinisiä hoitotuloksia [Prosperini 2016; Scarpazza 2019; Wattjes 2015]. Alla on yhteenveto magneettikuvaus seurannan suosituksista:

- a) **Ennen TYSABRI-hoidon aloittamista tulee olla saatavilla tuore (yleensä enintään 3 kuukauden takainen) täydellinen magneettikuva (taulukko 1) vertailukohdaksi. Magneettikuvaus on toistettava vähintään kerran vuodessa.** Lääkäriin on tutkittava kaikkien TYSABRI-hoitoa saavien potilaiden vuosittainen täydellinen magneettikuva PML:n merkkien varalta.

b) **Potilaille, joilla on suurentunut PML:n riski, on harkittava useammin (esim. 3–6 kuukauden välein) tehtävää lyhennettyä magneettikuvausprotokollaa (Taulukko 1). Tämä käsittää:**

- potilaat, joilla on kaikki 3 PML:n riskitekijää (eli joilla on JC-virusvasta-aineita **ja** jotka ovat saaneet TYSABRI-hoitoa yli 2 vuotta **ja** jotka ovat saaneet aiemmin immunosuppressiivista hoitoa)

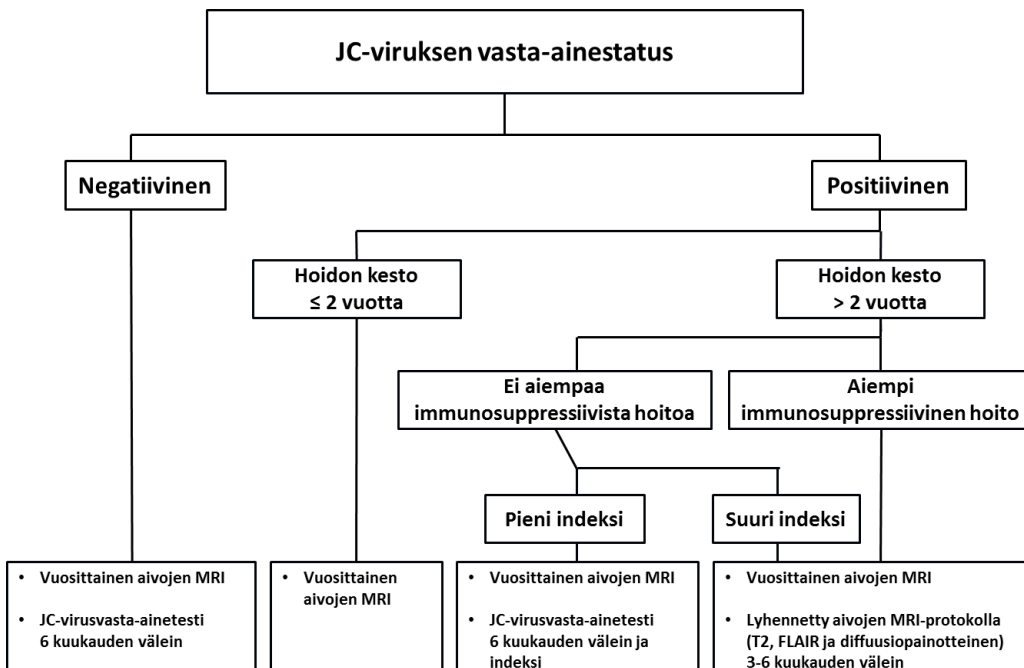
tai

- potilaat, joilla on suuri JC-virusvasta-aineindeksi ja jotka ovat saaneet TYSABRI-hoitoa yli 2 vuotta ja jotka eivät ole saaneet aiemmin immunosuppressiivista hoitoa.

Nykyisen näytön mukaan PML:n riski on pieni indeksiarvon ollessa enintään 0,9 ja se suurenee merkittävästi yli 1,5:n arvoilla, jos potilas on saanut TYSABRI-hoitoa yli 2 vuotta. Tämä näyttö on otettava huomioon päätettäessä magneettikuvausseurannasta, ja lääkärin on käytettävä harkintaansa niiden potilaiden hoidossa, joiden indeksiarvot ovat 0,9–1,5.

Yhteenveto suositellusta seurannasta on [kuvassa 4](#).

Kuva 4: Suositeltu potilasseuranta



FLAIR = likvorisuppressiokuvaus (fluid-attenuated inversion recovery); JC-virus = John Cunninghamin virus; MRI = magneettikuvaus.

Taulukko 1: Magneettikuvausprotokollat

Kuvauslaitteen kentän voimakkuus > 1,5 T, leikepaksuus ≤ 5 mm, ei väliä, koko aivojen kuvaus. Aksiaalikuvat määrätään aivokurkiaisien alapuoliselta linjalta.

Täydellinen magneettikuvausprotokolla (Lähtötilanteessa ja vuosittaisissa rutiinikuvauksissa kaikille potilaille)	Lyhennetty magneettikuvausprotokolla (Turvallisuuden seuranta potilailla, joilla on suuri riski)
<ul style="list-style-type: none"> • Sagittaalinen ja aksiaalinen kaksiulotteinen (2D) FLAIR tai kolmiulotteinen (3D) FLAIR • Aksiaalinen nopea spinkaiku (FSE) PD-/T2-painotteinen • Aksiaalinen DW-kuvaus ja ADC-kartta • Aksiaalinen T1-painotteinen spinkaiku ennen varjoainetta ja varjoaineen jälkeen tai kolmiulotteinen T1-painotteinen kuvaus ennen varjoainetta ja varjoaineen jälkeen • Gd-injektio 0,1 mmol/kg 30 sekunnin kuluessa • 5 minuutin viive varjoaineen injisoinnin jälkeen 	<ul style="list-style-type: none"> • Sagittaalinen ja aksiaalinen kaksiulotteinen (2D) FLAIR tai kolmiulotteinen (3D) FLAIR aksiaalisella ja koronaalisella reformatointiprotokollalla • Aksiaalinen nopea spinkaiku (FSE) PD-/T2-painotteinen • Aksiaalinen DW-kuvaus ja ADC-kartta

ADC = näennäinen diffuusiovakio; DW-kuvaus = diffuusiopainotteinen kuvaus; FLAIR = likvorisuppressiokuvaus (fluid-attenuated inversion recovery); FSE = nopea spinkaiku; Gd = gadolinium.

Jos magneettikuvauksessa havaitaan PML:aan viittaavia leesioita, täydellinen magneettikuvausprotokolla on laajennettava sisältämään varjoainetehosteisen T1-painotetun kuvauksen tulehduksen merkkien ja mahdollisen PML:n ja PML-IRIS:n (progressiivisen multifokaalisen leukoencefalopatian ja elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymän) yhteensattuman havaitsemiseksi, etenkin uusintakuvauksissa. Lisäksi suositellaan, että hoitava lääkäri mainitsee radiologille MRI-kuvauksen uusintalähetteen yhteydessä, että erotusdiagnosissa otetaan huomioon PML tai muut opportunisti-infektiot.

2.3.8 PML:n diagnosointi

The American Academy of Neurologyn 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-diagnosin vahvistetuksi, vaikka kliinisiä oireita ei olisi [Dong-Si 2012; Dong-Si 2014] (ks. kohta [2.3.8.4](#)).

Paikalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle on ilmoitettava kaikista PML-tapauksista.

2.3.8.1 Periaatteet

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 kumppanilleen ja hoitajilleen on kerrottava PML:n varhaisvaiheeseen mahdollisesti viittaavista oireista (ks. kohta [3.2](#), liite 3 ja liite 4) ja heitä on kehotettava 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).

Jos neurologisen tilan muutos tai 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 (ks. kohta [2.3.6](#)). 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.

2.3.8.2 Kliininen arviointi

Kaikki uudet tai toistuvat neurologiset oireet on arvioitava huolellisesti niiden syynä olevan sairauden selvittämiseksi, ja MS-tautia sairastavilla potilailla 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. Suositelluissa PML-riskin seurantamagneettikuvauksissa havaitut uudet epäilyttävät leesiot on tutkittava tarkkaan sekä suuri- että pieniriskisten oireettomien potilaiden kohdalla, etenkin jos on tehty lyhennetty protokolla (ks. kohta [2.3.8.3](#)). [Taulukossa 2](#) on lueteltu kliinisiä piirteitä, jotka voivat auttaa erottamaan MS-taudin PML:sta. On syytä huomata, ettei taulukko ole kaiken kattava ja että näiden sairauksien oireissa voi olla runsaasti päällekkäisyyksiä. **Lääkärin on hyvä tietää, että PML:n ja muiden opportunististen infektioiden kliinisiä piirteitä voi varsinkin alkuvaiheessa olla vaikea erottaa MS-taudista.** Aiemmat ja nykyiset oireet ja merkit on tärkeää ottaa huomioon, sillä ne helpottavat TYSABRI-valmistetta saavien potilaiden hoitoa.

Taulukko 2: 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 • Hemipareesi • Kouristuskohtaukset • Ataksia (jyväissoluneuronopatiassa)

MS = multipeliskleroosi; PML = progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia.

Huomautus: PML:aan voi liittyä myös muita kliinisiä piirteitä, joita ei ole mainittu tässä taulukossa. PML on todettavissa magneettikuvauksella ennen kliinisten piirteiden ilmaantumista.

Viite: [Kappos 2011]

Jos PML on erotusdiagnostisesti mahdollinen, on tehtävä mahdollisimman pian lisätutkimuksia, joihin kuuluu magneettikuvaus ([taulukko 3](#)) ja lannepisto ja aivo-selkäydinnesteen tutkimus. TYSABRI-hoito on keskeytettävä, kunnes PML (tai muu opportunistinen infektio) voidaan sulkea pois.

Potilaalla ilmenevät PML-oireet kuvastavat monipesäkkeistä demyelinaatiota. Visuaalista, motorista ja kognitiivista heikkenemistä on lähes joka potilaalla, jolla on pitkälle edennyt infektio ja laaja-alaisia leesioita. Lisäksi kortikaalinen sokeus, selkeä heikkous (kuten hemipareesi) sekä käyttäytymishäiriöt ovat tavallisia. Muita oireita ovat esimerkiksi tuntoaistin puutokset, huimaus ja kouristuskohtaukset [Berger 1998]. Nämä oireet ja oireiden kehitys voivat auttaa erottamaan alkavan PML:n MS-taudin relapsin tyyppillisistä oireista, mutta päällekkäisyyttä voi esiintyä.

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. Aivan kuten silloin, jos potilaalle kehittyy PML:aan viittaavia uusia neurologisia oireita, TYSABRI-hoito pitää keskeyttää myös, jos epäillään JC-viruksen aiheuttamaa jyväissoluneuronopatiaa ja/tai PML:aa. Hoito pitää lopettaa pysyvästi, jos JC-viruksen aiheuttama jyväissoluneuronopatia ja/tai PML varmistuu.

2.3.8.3 PML:n ja MS-taudin relapsin erottaminen magneettikuvauksessa

Jotta kliiniseen päätöksentekoon saataisiin mahdollisimman hyvät kuvat, TYSABRI-hoitoa saavien potilaiden seurantaan suositellaan täydellistä magneettikuvausprotokollaa ([taulukko 1](#)) mieluiten varjoainetta käyttäen sekä ilman varjoainetta [Yousry 2006; Yousry 2012]. Likvorisuppressiokuvaus (fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR) on herkin sekvenssi PML:n havaitsemiseksi [Wattjes 2015]. Diffuusiopainotetun kuvauksen sekvenssit saattavat myös auttaa erottamaan uudet leesiot kroonisista MS-taudin plakeista ja edellisen kuvauksen jälkeen ilmaantuneet muutokset magneettikuvassa [Mader 2003; Wattjes 2015]. Magneettikuvauslaitteen sekvenssiparametrit on valittava niin, että keskushermoston anatomia ja MS-leesiot näkyvät hyvin. Käytettäessä johdonmukaisesti standardimagneettikuvausprotokollaa varhaiset muutokset on helpointa havaita ([taulukko 3](#)).

Taulukko 3: Magneettikuvauksessa näkyvät piirteet

Taulukossa luetellaan piirteet, jotka tulee ottaa huomioon MS-taudin ja PML:n erotusdiagnoosissa.

Piirre	MS-tauti	PML
Leesioiden sijainti	Pesäkkeinen, periventrikulaarinen tai syvä valkea aine. Leesioita esiintyy kaikilla aivojen alueilla, näköhermoissa ja selkäytimessä.	Toispuolinen, pesäkkeinen tai monipesäkkäinen. Subkortikaalinen tai diffuusi valkoinen aine, kortikaalinen harmaa aine ja syvä harmaa aine, aivorunko, pikkuaivojen keskivarret. PML:aa ei havaita selkäytimessä tai näköhermoissa.
Leesioiden muoto ja rajat	Munan tai liekin muotoisia; tarkkarajaisia; usein leesiota ympäröivää turvotusta.	Epäsäännöllinen muoto, sormimaisia ulokkeita kohti korteksia. Huonosti erottuva raja valkeaan aineeseen; terävät rajat harmaaseen aineeseen.
Laajenemistapa	Aluksi laajenevat joidenkin vuorokausien tai viikkojen kuluessa ja pienenevät joidenkin kuukausien kuluessa.	Suurenevia.
Massavaikutus	Laajoilla akuuteilla leesioilla saattaa olla massavaikutusta.	Ei massavaikutusta.
T2-painotteiset kuvat	Homogeenista hyperintensiivisyyttä ja ympäröivää turvotusta.	Diffuusi hyperintensiivisyys, usein pistemäisiä mikrorakkulaisia inklusioita. Leesiota ympäröiviä tiivistymiä primaarisen leesion lähellä ("Linnunrata").

T1-painotteiset kuvat	Akuutit leesiot: hypointensiivisiä tai isointensiivisiä. Signaali-intensiteetti kasvaa ajan myötä.	Aluksi isointensiivisestä hypointensiiviseen, signaali-intensiteetti vähenee ajan myötä.
FLAIR-kuvat	Hyperintensiivisiä, tarkkarajaisia.	Hyperintensiivinen. Herkin sekvenssi PML:n havaitsemiseen.
Varjoaine-tehostus akuuteissa leesioissa	Homogeeninen nodulaarinen, avoimen renkaan kaltainen tai rengasmainen tehostus mukautuu leesioiden muotoon ja kokoon. Häviää 1–2 kuukauden kuluessa.	43 %:ssa leesioista näkyy tehostumista ilmaantumissajankohtana. Piirteiltään laikukas tai nodulaarinen. Tehostus ei mukaudu leesioiden kokoon tai muotoon. Voimakkaampi tehostuminen IRIS:ssä.
Diffuusio-painotteinen kuvaus	Akuutit leesiot hyperintensiivisiä. Krooniset leesiot isointensiivisiä.	Akuutit leesiot hyperintensiivisiä. Erottaa uudet PML-leesiot valkean aineen krooniseen tautiin liittyviltä alueilta. Ei rajoitusta näennäiselle diffuusiokertoimelle.
Atrofia	Diffuusi atrofia progressiivisessa MS-taudissa.	PML-IRIS:n jälkeinen enkefalomalasia ja diffuusi atrofia affisioituneilla alueilla.

FLAIR = likvorisuppressiokuvaus (fluid-attenuated inversion recovery); IRIS = elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä; MRI = magneettikuvaus; MS = multipeliskleroosi; PML = progressiivinen multifokaalinen leukoencefalopatia.

Viitteet: [Kappos 2011; Wattjes and Barkhof 2014; Yousry 2012]

2.3.8.4 Laboratoriotutkimukset

JC-viruksen löytyminen PCR-analyysissä oireisen tai oireettoman potilaan aivo-selkäydinnesteestä ja PML:aan viittaavat magneettikuvauslöydökset vahvistavat PML-diagnoosin. Vaikka JC-viruksen osoittavan PCR-tutkimuksen tulos olisi negatiivinen, se ei sulje pois PML:n mahdollisuutta, etenkin koska pienikokoisiin leesioihin liittyy pienempi viruskopioiden määrä [Wijburg 2018]. Jos aivo-selkäydinnesteestä ei löydy JC-viruksen DNA:ta ja jos potilaan kliinisen tilan tai magneettikuvauksen perusteella epäillään edelleen PML:aa, vaikka paikallisen laboratorion tai viitelaboratorion PCR-menetelmällä tekemän JC-viruksen DNA-analyysin tulos on negatiivinen (eli ei havaittu), suositellaan uutta lannepistoa. JC-viruksen tutkimiseksi on harkittava aivobiopsiaa, jos JC-virusta ei löydetä aivo-selkäydinnesteen toistuvissa tutkimuksissa, etenkin jos tulos perustuu analyysiin, jonka havaitsemisraja yli 11 kopiota/ml.

Näytteiden analysoinnin tulee perustua reaaliaikaiseen kvantitatiiviseen PCR-menetelmään, jotta päästäisiin mahdollisimman hyvään havaitsemisherkkyteen ja -tarkkuuteen. Analyysin havaitsemisrajaksi (LoD) suositellaan vähintään 11 kopiota/ml. Tämä havaitsemisraja on diagnostisesti oleellinen, koska PML on varmistettu potilailla, joilla viruskopioiden määrä aivo-selkäydinnesteessä on vähäinen.

Aivo-selkäydinnestenäytteet (likvorinäytteet) on analysoitava mahdollisimman nopeasti PML-diagnoosin helpottamiseksi. Myyntiluvan haltija ei voi sertifioida laboratorioita. Myyntiluvan haltijan tiedossa on kuitenkin keskuslaboratorio (Unilabs, Kööpenhamina, Tanska), joka voi tehdä reaaliaikaisen spesifisen PCR-analyysin JC-viruksen DNA:n havaitsemiseksi aivo-selkäydinnesteestä.

Unilabsin reaaliaikainen analyysi kehitettiin ja kvalifioitiin myyntiluvan haltijan Translational Sciences -yksikössä ja siirrettiin Unilabsille validoitavaksi ja kliiniseen käyttöön. Unilabsin reaaliaikaisen analyysin havaitsemisraja on 11 kopiota/ml. Suositellun havaitsemisrajan (11 kopiota/ml) mukaisen analyysin tarjoava tutkimuslaboratorio Euroopassa on:

Unilabs a.s.
Nygaardsvej 32
DK-2100 Copenhagen, Denmark

<http://www.stratifyjcv.com>
Phone: +45 3374 3077
Fax: +45 3374 3075
E-mail: helpdesk@unilabs.com

Ohjeet näytteiden ottamiseksi, käsittelemiseksi ja toimittamiseksi keskuslaboratorioon on saatavana Biogen Finland Oy:n lääketieteelliseltä osastolta, sekä sivustolta www.stratifyjcv.com.

2.3.9 PML:N HOITO

Immuunipuolustuksen elpyminen

Saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että PML:n tunnistaminen varhaisessa vaiheessa on tärkeää optimaalisen kliinisen hoitotuloksen kannalta [Clifford 2015; Crowder 2005; Dong-Si 2015; Dong-Si 2014; Geschwind 2001; Prosperini 2016; Shitrit 2005] ja että TYSABRI-hoito on keskeytettävä välittömästi, jos PML:aa epäillään [Clifford 2015; Grebenciucova and Berger 2018].

TYSABRI-valmisteen nopeaa poistamista elimistöstä plasmanvaihdolla (PLEX) ja/tai immunoabsorptiolla (IA) on myös raportoitu. Tarkoituksena on ollut nopeuttaa keskushermoston immuunivalvonnan palautumista [Calabrese 2011; Clifford 2015; Clifford 2010; Dahlhaus 2013; Fernández 2013; Ghezzi 2011; Grebenciucova and Berger 2018; Hellwig and Gold 2011; Kappos 2011]. Suositusten mukaan plasmanvaihdon tarvetta on harkittava huolellisesti, ja jos plasmanvaihtoon turvaudutaan, potilaita on seurattava huolellisesti IRIS-oireyhtymän kehittymisen varalta (ks. kohta [2.3.9.1](#)), sillä IRIS kehittyy lähes kaikille potilaille, joiden TYSABRI-lääkitykseen liittyvää PML:aa hoidetaan plasmanvaihdolla, ja se vaikuttaa ilmaantuvan tällöin nopeammin kuin potilaille, joita ei hoideta plasmanvaihdolla [Carruthers and Berger 2014; Clifford 2010]. Natalisumabilla-hoidettujen potilaiden myyntiluvan jälkeisen retrospektiivisen analyysin

perusteella potilaiden elossaolossa ei ollut eroa 2 vuotta PML-diagnoosin saamisen jälkeen sen mukaan, tehtiinkö potilaalle plasmanvaihto (PLEX) vai ei. Plasmanvaihdon käytön PML:n hoidossa tulee perustua lääkärin tekemään lääketieteelliseen arvioon [julkaisemattomat tiedot].

Viruslääkkeet ja muut adjuvantit

Tähän mennessä yhdessäkään kliinisessä tutkimuksessa ei ole osoitettu, että viruslääkkeistä olisi hyötyä PML:n hoidossa. Meflokiinin, joka on kinolonien ryhmään kuuluva malarialääke, on osoitettu estävän JC-viruksen lisääntymistä soluviljelmissä [Brickelmaier 2009], ja suotuisista tuloksista sen käytöstä PML:n hoidossa on jotakin yksittäisiä raportteja [Calic 2015; Clifford 2010; Fabis-Pedrini 2016; Gheuens 2012; Lauda 2015; Lindå and von Heijne 2013; Schröder 2010; Wenning 2009]. Retrospektiivisissä analyyseissa ei kuitenkaan ole pystytty osoittamaan hyötyä [Blankenbach 2019; Stefoski 2019; Tan 2011]. Lisäksi eräs kansainvälinen, satunnaistettu kliininen tutkimus meflokiinin käytöstä PML:n hoitoon keskeytettiin ennen aikaisesti, koska välianalyseista ei saatu näyttöä antiviraalisesta aktiivisuudesta JC-virusta vastaan *in vivo*. Välianalyseissa ei myöskään todettu vaikutusta kliiniseen toimintakyvttömyyteen, magneettikuvausparametreihin tai elossaoloon. Suurin osa potilaista oli kuitenkin HIV-positiivisia, joten potilaista, joiden PML ei liittynyt HIV-infektioon, ei pystytty tekemään merkityksellistä analyysia [Clifford 2013].

Mirtatsapiini on 5HT_{2A}-serotoniinireseptorin antagonisti, jota käytetään laajasti psyykkisten sairauksien hoitoon. *In vitro* -tutkimuksissa on osoitettu, että JC-virus hyödyntää 5HT_{2A}-serotoniinireseptoria ja sialyloituja oligosakkarideja tunkeutuessaan soluun [Elphick 2004; Maginnis 2015; Neu 2010], ja 5HT_{2A}-serotoniinireseptorin antagonistit voivat estää JC-virusinfektion ihmisen gliasoluissa [Elphick 2004]. Mirtatsapiinia onkin käytetty PML:n hoidossa sillä perusteella, että se voisi kyetä estämään viruksen leviämistä. On kuitenkin *in vitro* -näyttöä siitä, että PML-mutatoituneet ja villityypin JC-viruskannat infektoivat soluja myös muiden, ei-sialyloitujen reittien kautta [Geoghegan 2017]. Meflokiinin tavoin jotkut yksittäiset raportit viittaavat myös mirtatsapiinin hyötyihin TYSABRI-lääkitykseen liittyvän PML:n hoidossa [Calic 2015; Clifford 2010; Fabis-Pedrini 2016; Gheuens 2012; Lauda 2015; Lindå and von Heijne 2013; Schröder 2010; Wenning 2009]. Hyötyjä ei kuitenkaan ole pystytty varmistamaan retrospektiivisissä analyyseissa [Blankenbach 2019; Stefoski 2019; Tan 2011], joskin yhden analyysin kirjoittajat [Jamilloux 2016] viittasivat siihen, että mirtatsapiini saattaisi pidentää TYSABRI-lääkitykseen liittyvää PML:aa sairastavien potilaiden elossaoloa. Tämä perustui 1 vuoden elossaoloprosentin nousuun 16:lla mirtatsapiinihoitoa saaneella potilaalla, kun vertailukohtana oli aiemmin raportoitu 1 vuoden elossaolo 336 potilaan ryhmässä, jossa mirtatsapiinihoitoa ei arvioitu [Dong-Si 2015].

TYSABRI-lääkitykseen liittyvän PML:n hoidossa on käytetty myös granulosityttöryhmiä stimuloivaa kasvutekijää. Yhdessä lääkärikeskuksessa 17 potilaalle annettiin filgrastiinihoitoa, jonka tarkoituksena oli aktivoida immuunipuolustusta. Kahdeksalle potilaalle tehtiin myös plasmanvaihto, ja suurimmalla osalla tutkimukseen osallistuneista

potilaista raportoitiin IRIS. Toiminnalliset hoitotulokset olivat vaihtelevia [Stefoski 2019].

TYSABRI-lääkitykseen liittyvän PML:n hoidossa on raportoitu tapauselostuksissa tai pienissä tapausarjoissa muiden viruslääkkeiden käyttöä, mutta näyttö kliinisestä hyödyistä on ollut vähäistä [Eckert 2018; Pavlovic 2015; Williamson and Berger 2017].

2.3.9.1 Elpyvän immunitietin tulehdusoireyhtymän hoito

PML:aa ja/tai JC-viruksen aiheuttamaa jyväissoluneuronopatiaa sairastavien potilaiden neurologisen tilan kliininen heikkeneminen saattaa johtua JC-virusvälitteisestä keskushermoston kudostuhosta tai immuunipuolustuksen elpyessä tapahtuvasta aivojen sisäisestä tulehduksellisesta immuunireaktiosta, jota kutsutaan elpyvän immunitietin tulehdusoireyhtymäksi eli IRIS-oireyhtymäksi. Elpyvän immunitietin tulehdusoireyhtymää epäillään yleensä, kun PML:aa sairastavan potilaan kliininen tila heikkenee ja siihen liittyy tavallisesti, mutta ei aina, gadoliniumilla tehostuvia PML:n leesioita sekä mahdollisesti massavaikutus aivojen magneettikuvauksessa. Kliinisen tilan paheneminen johtuu paikallisesta tulehdusreaktiosta, johon liittyy turvotusta, ja joka ilmenee pahentuneina neurologisina oireina, joita voivat olla hemipareesi, ataksia, puheen häiriöt, näköhäiriöt, kognitiiviset/käyttäytymisen muutokset ja kouristuskohtaukset (elpyvän immunitietin tulehdusoireyhtymän sijainnista riippuen). Jälkiseuraukset voivat olla vaikeita, kuten kooma tai kuolema. Vaikka aivo-selkäydinnesteen JC-viruskuorman voidaan odottaa vähenevän elpyvän immunitietin tulehdusoireyhtymän yhteydessä, viruskuorman suureneminen on myös mahdollista, jos veri-aivoeste vaurioituu ja elpyvän immunitietin tulehdusoireyhtymän aikana tapahtuvan soluhajoamisen seurauksena vapautuu JC-virusia.

Elpyvän immunitietin tulehdusoireyhtymä on raportoitu ilmaantuneen TYSABRI-hoitoa saaneille potilaille päivien tai viikkojen kuluessa sen jälkeen, kun TYSABRI on poistettu elimistöstä plasmanvaihdon tai immunoabsorption avulla. Vaikka tulehdusreaktio saattaa olla välttämätön JC-viruksen infektoimien solujen poistamiseksi immunitietin elpymisen jälkeen, aktiivisen immuunireaktion hoitaminen saattaa olla tarpeen, jotta voidaan estää elpyvän immunitietin tulehdusoireyhtymästä mahdollisesti aiheutuvat vauriot [Elston and Thaker 2009; Talan 2009], jotka voivat olla hengenvaarallisia ja saattavat siksi vaatia tehohoitoa. Potilaiden säännöllinen kliininen seuranta, MRI-seuranta mukaan lukien, voi plasmanvaihdon ja immunoabsorption jälkeen olla hyödyllistä elpyvän immunitietin tulehdusoireyhtymän havaitsemiseksi jo varhaisessa vaiheessa. Elpyvän immunitietin tulehdusoireyhtymän diagnosointi ja hoito ovat kiistanalaisia aiheita eikä sen hoidosta ole yksimielisyyttä. Äskettäin on kuitenkin tuotu esiin, että kortikosteroideista saattaa olla hyötyä elpyvän immunitietin tulehdusoireyhtymän hoidossa etenkin potilaille, joilla on vaikea-asteinen tai hengenvaarallinen elpyvän immunitietin tulehdusoireyhtymä [Calabrese 2011; Clifford 2015; Clifford 2010; Scarpazza 2017a; Tan 2011; Tan 2009]. Kirjallisuudessa on raportoitu seuraavia steroidihoito-ohjelmia elpyvän immunitietin tulehdusoireyhtymän hoitoon:

1. prednisonia suun kautta annoksena 1,5 mg/kg/vrk 2 viikon ajan, minkä jälkeen hoito lopetetaan pienentämällä annosta vähitellen 2 kuukauden aikana

2. metyyliiprednisolonia laskimoon annoksena 1 g/vrk 3 tai 5 vrk:n ajan, minkä jälkeen hoito lopetetaan pienentämällä suun kautta annettavaa lääkitystä vähitellen 2 kuukauden aikana [Gheuens 2012; Hodecker 2017; Mitsikostas 2014; Purohit 2016].

Jos potilaan tila pahenee edelleen, kun steroidiannosta pienennetään ja sen arvioidaan johtuvan edelleen jatkuvasta tai uudesta tulehdusreaktiosta, uusi steroidihoitojakso suuremmalla annostuksella saattaa olla tarpeen.

Steroideilla toteutettavaa estohoitoa ei tällä hetkellä suositella [Antoniol 2012; Scarpazza 2017a; Stefoski 2019; Tan 2011]. Tieteellinen ja lääketieteellinen tietämys sekä elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymän diagnostiset kriteerit ja hoito kehittyvät nopeasti, joten viimeisimmät hoitosuositukset ovat saatavissa ottamalla yhteyttä Biogenin paikalliseen lääketieteelliseen osastoon.

Muut hoidot

Maravirokin käytöstä IRIS-oireyhtymän ehkäisyyn ja hoitoon potilailla, joilla on TYSABRI-lääkitykseen liittyvä PML, on saatu joitakin raportteja. Maraviroki estää CC-kemokiinireseptori 5 -välitteistä kudostulehdusta [Bsteh 2017; Giacomini 2014; Hodecker 2017]. Sen teho kliinisiin hoitotuloksiin on kuitenkin kyseenalaistettu [Scarpazza 2017b; Stefoski 2019]. Lisäksi eräässä satunnaistetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa maravirokia annettiin HIV-positiivisille potilaille, ei todettu IRIS-oireyhtymältä suojaavaa vaikutusta retroviruslääkityksen aloittamisen jälkeen [Sierra-Madero 2014].

IRIS-oireyhtymää on yritetty hidastaa ja hoitaa potilailla, joilla on TYSABRI-lääkitykseen liittyvä PML, myös laskimoon annettavilla immunoglobuliineilla. Tiedot rajoittuvat kuitenkin vain muutamaaan tapauselostukseen, ja kliiniset hoitotulokset ovat olleet epäjohtomukaisia [Calic 2015; Clifford 2010; Kuhle 2011; Lauda 2015; Thaker 2014].

IRIS-oireyhtymään on liittynyt kouristuskohtauksia, ja tämä riski suositellaan ottamaan huomioon IRIS-potilaita hoidettaessa [Dahlhaus 2013; Hoepner 2014; Mitsikostas 2014]. Mirtatsapiini ja meflokiini voivat alentaa kouristuskynnystä [Dahlhaus 2013; Hoepner 2014], ja epilepsian estohoidosta on joissakin tapauksissa osoitettuolevan hyötyä [Hoepner 2014].

Koska tieteellinen ja lääketieteellinen tietämys lisääntyvät koko ajan ja sekä diagnostiset kriteerit että PML:n ja elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymän hoito kehittyvät jatkuvasti, uusimmat tiedot hoitosuosituksista on saatavilla ottamalla yhteyttä Biogenin paikalliseen lääketieteelliseen osastoon.

2.3.10 Ennuste

TYSABRI-hoidon jälkeen kehittyvästä PML:sta selviytyvät paremmin potilaat, jotka ovat olleet nuorempia, joilla oli pienempi JC-viruskuorma ja joilla oli paikallisempia muutoksia aivojen magneettikuvauksessa PML:n diagnoosihetkellä sekä potilaat, joiden toimintakyky oli heikentynyt vähemmän ennen PML-diagnoosia, [Dong-Si 2015]. Lisäksi potilaiden, jotka ovat PML:n diagnoosihetkellä oireettomia, on raportoitu selviytyvän paremmin ja vähemmällä toimintakyvyn heikkenemisellä kuin potilaat, joilla on oireita PML:n diagnoosihetkellä [Dong-Si 2014; Prosperini 2016]. Tietoja plasmanvaihtoon liittyvistä hoitotuloksista on kohdassa [2.3.9](#).

Oireeton PML (verrattuna oireiseen PML:aan)

Oireettomia PML-tapauksia on raportoitu. Näitä epäiltiin aluksi magneettikuvauslöydösten perusteella ja ne vahvistettiin myöhemmin positiivisella JC-viruksen DNA analyysillä aivo-selkäydinnesteestä.

Oireettomien PML-potilaiden kohdalla aika PML-epäilystä PML:n toteamiseen oli lyhyempi kuin PML-potilailla, joilla oli oireita (mediaani 11 vuorokautta verrattuna 30 vuorokauteen). Lisäksi, oireettomilla PML-potilailla oli epäilyhetkellä paikallisempi PML aivojen magneettikuvassa verrattuna oireisiin PML-potilaisiin. Diagnoosihetkellä vain yhdessä aivolohkossa esiintyvien PML-leesioiden osuus oli magneettikuvissa suurempi oireettomilla potilailla, kuin potilailla joilla oli oireita (56,2 % verrattuna 36,9 %:iin). Sitä vastoin 18,8 %:lla oireettomista potilaista oli magneettikuvissa laajalle levinnyt PML verrattuna oireilevien potilaiden 40,8 %:iin.

Oireettomien PML-potilaiden elossaololuku oli suurempi verrattuna oireileviin potilaisiin (92,2 % verrattuna 73,1 %:iin).

2.3.11 TYSABRI-hoidon lopettamisen jälkeen diagnosoitu PML

Vaikka suurin osa PML-tapauksista on ilmennyt TYSABRI-hoidon aikana, yli 4 viikkoa viimeisen infuusion jälkeen havaittuja tapauksia on raportoitu. 4. kesäkuuta 2015 mennessä varmistuneista 566 PML-tapauksesta PML:n alkaminen tiedettiin 98 %:ssa (555 tapaus). 74:ssä tapauksessa (13 %) PML alkoi yli 4 viikkoa viimeisen TYSABRI-infuusion jälkeen. Näistä potilaista kahdeksan (11 %) oli oireettomia ja PML:n epäily perustui magneettikuvauslöydöksiin. Yhdeksän potilasta (12 %) menehtyi ja 65 potilasta (88 %) oli elossa analyysin ajankohtana. TYSABRI-altistus oli 8–90 kuukautta (keskiarvo 43 kuukautta ja mediaani 42,5 kuukautta), suurin osa potilaista (81 %; 60/74) sai hoitoa > 24 kuukautta. Viimeisen TYSABRI-infuusion ja PML:n alkamisen välinen aika oli 1–6 kuukautta (keskiarvo 2,1 kuukautta ja mediaani 1,8 kuukautta). Suurin osa tapauksista (88 %; 65/74) ilmeni 3 kuukauden kuluessa viimeisestä TYSABRI-infusiosta.

Koska PML:aa on esiintynyt TYSABRI-hoidon lopettamisen jälkeen, on potilaiden ja lääkärin oltava tarkkaavaisia PML:aan viittaavien mahdollisten merkkien tai oireiden varalta, vaikka hoidon lopettamisen yhteydessä ei ollut PML:aan viittaavia oireita.

Potilaille on jatkettava samaa magneettikuvauksen seuranta-protokollaa heidän PML-riskinsä suuruuden mukaisesti noin 6 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen. Huomioon on otettava vaihto muihin MS-taudin kulkua muuntaviin hoitoihin, joihin liittyy potentiaalinen tai tunnistettu PML:n riski.

3 POTILAIDEN OPASTAMINEN

Lääkärin täytyy kertoa potilaille TYSABRI-hoidon hyödyistä ja riskeistä ja antaa heille seurantakortti (ks. liite 3) ennen hoidon aloittamista. Potilaalle on annettava tämän jälkeenkin säännöllisesti tietoa PML:n riskistä. Koska PML:n riski suurenee hoidon kestoajan pidentyessä, erikoislääkärin on yhdessä potilaan kanssa arvioitava TYSABRI-hoidon hyötyjä ja riskejä yksilöllisesti. Potilaalle on kerrottava TYSABRI-hoitoon liittyvästä PML-riskistä uudelleen 24 kuukauden hoidon jälkeen. Potilasta ja hänen puolisoaan sekä häntä hoitavia henkilöitä on lisäksi opastettava tunnistamaan PML:n varhaiset oireet ja merkit. TYSABRI-hoidon lopettaville potilaille on myös kerrottava, että PML-tapauksia on ilmennyt jopa 6 kuukautta viimeisen TYSABRI-annoksen jälkeen. Tässä tilanteessa samaa seuranta-protokollaa on jatkettava noin 6 kuukautta TYSABRI-hoidon lopettamisen jälkeen. Hoidon aloituslomakkeen, hoidon jatkolomakkeen ja hoidon lopetuslomakkeen mallipohjat ovat liitteessä 4.

3.1 Kuinka kertoa potilaille hoidon hyödyistä ja riskeistä

Jokaisessa TYSABRI-pakkauksessa on pakkausseloste, jossa selvitetään hoidon hyödyt ja riskit potilaalle ymmärrettävin sanoin (tämä on vahvistettu MS-potilailla tehdyllä luettavuustestillä). Myös tässä paketissa on mukana pakkausseloste (liite 2), jotta lääkäri voi tutustua siihen ennen kuin antaa potilaalle TYSABRI-hoitoa koskevia neuvoja.

Lääkärin tulee painottaa potilaalle hoidon jatkuvuuden tärkeyttä, erityisesti hoidon ensi kuukausina.

Lääkärin pitää neuvoa raskaana olevia naisia raskaudenaikaisessa TYSABRI-hoidossa potilaan kliinisen tilan mukaan. Tässä keskustelussa hoidon hyödyistä ja riskeistä pitää käsitellä myös sairauden mahdollinen uudelleenaktivoituminen TYSABRI-hoidon lopettamisen jälkeen, sekä TYSABRI-hoitoa kolmannen raskauskolmanneksen aikana saaneelle potilaalle syntyneen vastasyntyneen lapsen seuranta mahdollisten hematologisten poikkeavuuksien havaitsemiseksi.

Lisäksi liitteessä 4 on paikallisesti sovitut hoidon aloituslomakkeen, 24 kuukauden hoidon jälkeen täytettävän hoidon jatkolomakkeen sekä hoidon lopetuslomakkeen mallipohjat, joissa kuvataan erityisesti TYSABRI-hoitoon liittyvä PML:n riski ja PML:n seurannan tärkeys. Nämä on annettava potilaalle ja niistä on keskusteltava potilaan kanssa ennen hoidon aloittamista, 24 kuukauden hoidon jälkeen ja hoidon lopettamisen jälkeen, jotta voidaan varmistaa, että potilas on saanut kattavat tiedot PML:n riskistä. Lääkäri säilyttää yhden kappaleen näistä lomakkeista, ja toinen kappale annetaan potilaalle.

3.2 Potilaan seurantakortti

Potilaalle täytyy antaa potilaan seurantakortti täytettäväksi ja mukana pidettäväksi.

Potilaan seurantakortissa muistutetaan, että koska TYSABRI-hoitoon liittyy PML:n vaara, potilaan on otettava yhteyttä lääkäriin, jos hänestä tuntuu, että MS-tauti on pahenemassa tai jos potilas itse tai hänen perheenjäsenensä havaitsee uusia oireita, kuten muutoksia mielialoissa, käyttäytymisessä tai muistissa, motorisia häiriöitä, puheen tai kommunikaation vaikeuksia. 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 PML:aan viittaavia merkkejä ja oireita voi ilmetä vielä 6 kuukautta 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.

Tysabri-hoitokansiossa on mukana potilaan seurantakortteja (ks. liite 3). Lisää kortteja voi tilata yhtiön paikallistoimistosta, jonka yhteystiedot ovat myös hoitokansiossa.

4 KIRJALLISUUSLUETTELO

Agnihotri SP, Dang X, Carter JL, et al. JCV GCN in a natalizumab-treated MS patient is associated with mutations of the VP1 capsid gene. *Neurology*. 2014;83(8):727-32.

Antoniol C, Jilek S, Schlupe M, et al. Impairment of JCV-specific T-cell response by corticotherapy: effect on PML-IRIS management? *Neurology*. 2012;79(23):2258-64. Epub 2012/11/21.

Astrom KE, Mancall EL, Richardson EP, Jr. Progressive multifocal leukoencephalopathy; a hitherto unrecognized complication of chronic lymphatic leukaemia and Hodgkin's disease. *Brain*. 1958;81(1):93-111.

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.

Berger JR, Khalili K. The pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy. *Discov Med*. 2011;12(67):495-503.

Berger JR, Pall L, Lanska D, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with HIV infection. *J Neurovirol*. 1998;4(1):59-68.

Blankenbach K, Schwab N, Hofner B, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in Germany. *Neurology*. 2019;92(19):e2232-e2239. Epub 2019/04/05.

Bomprezzi R, Pawate S. Extended interval dosing of natalizumab: a two-center, 7-year experience. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014;7(5):227-31.

Bozic C, Subramanyam M, Richman S, et al. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. *Eur J Neurol*. 2014;21(2):299-304. Epub 2013/11/30.

Brickelmaier M, Lugovskoy A, Kartikeyan R, et al. Identification and characterization of mefloquine efficacy against JC virus in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(5):1840-1849.

Bsteh G, Auer M, Iglseder S, et al. Severe early natalizumab-associated PML in MS: Effective control of PML-IRIS with maraviroc. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4(2):e323. Epub 2017/02/08.

Calabrese L. A rational approach to PML for the clinician. *Cleve Clin J Med*. 2011;78 Suppl 2:S38-41.

Calic Z, Cappelen-Smith C, Hodgkinson SJ, et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome with intravenous immunoglobulin in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod after

discontinuation of natalizumab. *J Clin Neurosci*. 2015;22(3):598-600. Epub 2014/12/15.

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.

Chang I, Muralidharan K, Campbel IN, et al. Modelling the Efficacy of Natalizumab in Multiple Sclerosis Patients Who Switch from Every-4-Weeks Dosing to Extended Interval Dosing. Presented at the European Academy of Neurology – 5th Congress (2019); Oslo, Norway.

Clifford DB. Progressive multifocal leukoencephalopathy therapy. *J Neurovirol*. 2015;21(6):632-6. Epub 2014/09/17.

Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):438-446.

Clifford DB, Nath A, Cinque P, et al. A study of mefloquine treatment for progressive multifocal leukoencephalopathy: results and exploration of predictors of PML outcomes. *J Neurovirol*. 2013;19(4):351-8. Epub 2013/06/04.

Crowder CD, Gyure KA, Drachenberg CB, et al. Successful outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in a renal transplant patient. *Am J Transplant*. 2005;5(5):1151-8.

Dahlhaus S, Hoepner R, Chan A, et al. Disease course and outcome of 15 monocentrically treated natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84(10):1068-74. Epub 2013/04/19.

Dong-Si T. Classification of Natalizumab Case Reports with Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Neurology*. 2012;1(78).

Dong-Si T, Gheuens S, Gangadharan A, et al. Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol*. 2015;21(6):637-44. Epub 2015/03/14.

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

Eckert S, Weinstock-Guttman B, Kolb C, et al. Treatment of natalizumab-induced PML with cidofovir or CMX001 (brincidofovir) and mirtazapine (P5.380). *Neurology*. 2018;90(15 Supplement):P5.380.

Egli A, Infanti L, Dumoulin A, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors. *J Infect Dis*. 2009;199(6):837-46.

Elphick GF, Querbes W, Jordan JA, et al. The human polyomavirus, JCV, uses serotonin receptors to infect cells. *Science*. 2004;306(5700):1380-3.

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

Fabis-Pedrini MJ, Xu W, Burton J, et al. Asymptomatic progressive multifocal leukoencephalopathy during natalizumab therapy with treatment. *J Clin Neurosci*. 2016;25:145-7. Epub 2015/11/02.

Fernández O. Best practice in the use of natalizumab in multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2013;6(2):69-79.

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

Geoghegan EM, Pastrana DV, Schowalter RM, et al. Infectious Entry and Neutralization of Pathogenic JC Polyomaviruses. *Cell Rep*. 2017;21(5):1169-1179.

Geschwind MD, Skolasky RI, Royal WS, et al. The relative contributions of HAART and alpha-interferon for therapy of progressive multifocal leukoencephalopathy in AIDS. *J Neurovirol*. 2001;7(4):353-7.

Gheuens S, Smith DR, Wang X, et al. Simultaneous PML-IRIS after discontinuation of natalizumab in a patient with MS. *Neurology*. 2012;78(18):1390-3. Epub 2012/04/18.

Ghezzi A, Grimaldi LM, Marrosu MG, et al. Natalizumab therapy of multiple sclerosis: recommendations of the Multiple Sclerosis Study Group--Italian Neurological Society. *Neurol Sci*. 2011;32(2):351-8.

Giacomini PS, Rozenberg A, Metz I, et al. Maraviroc and JC virus-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *N Engl J Med*. 2014;370(5):486-8.

Gorelik L, Reid C, Testa M, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) development is associated with mutations in JC virus capsid protein VP1 that change its receptor specificity. *J Infect Dis*. 2011;204(1):103-14.

Grebenciucova E, Berger JR. Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Neurol Clin*. 2018;36(4):739-750.

Hellwig K, Gold R. Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab. *J Neurol*. 2011;258(11):1920-8. Epub 2011/06/07.

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.

Hodecker SC, Stürmer KH, Becker V, et al. Maraviroc as possible treatment for PML-

IRIS in natalizumab-treated patients with MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4(2):e325. Epub 2017/02/08.

Hoepner R, Dahlhaus S, Kollar S, et al. Prophylactic antiepileptic treatment reduces seizure frequency in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ther Adv Neurol Disord*. 2014;7(1):3-6.

Jamilloux Y, Kerever S, Ferry T, et al. Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy With Mirtazapine. *Clin Drug Investig*. 2016;36(10):783-9.

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, Bates D, Hartung HP, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol*. 2007;6(5):431-41.

Kean JM, Rao S, Wang M, et al. Seroepidemiology of human polyomaviruses. *PLoS pathogens*. 2009;5(3):e1000363.

Khalili K, White MK, Lublin F, et al. Reactivation of JC virus and development of PML in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;68(13):985-90.

Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol*. 2003;71(1):115-23.

Kuhle J, Gosert R, Bühler R, et al. Management and outcome of CSF-JC virus PCR-negative PML in a natalizumab-treated patient with MS. *Neurology*. 2011;77(23):2010-6. Epub 2011/11/09.

Lauda F, Fangerau T, Javaheripour-Otto K, et al. Natalizumab-associated cerebellar PML: a case report on how to slow down IRIS. *J Neurol*. 2015;262(4):1055-7. Epub 2015/02/07.

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.

Lindå H, von Heijne A. Presymptomatic diagnosis with MRI and adequate treatment ameliorate the outcome after natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Front Neurol*. 2013;4:11. Epub 2013/02/18.

Mader I, Herrlinger U, Klose U, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: analysis of lesion development with diffusion-weighted MRI. *Neuroradiology*. 2003;45(10):717-21. Epub 2003/08/27.

- Maginnis MS, Nelson CD, Atwood WJ. JC polyomavirus attachment, entry, and trafficking: unlocking the keys to a fatal infection. *J Neurovirol.* 2015;21(6):601-13. Epub 2014/07/31.
- Mitsikostas DD, Mastorodemos V, Tsagournizakis M, et al. Natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy in Greece. *Mult Scler Relat Disord.* 2014;3(2):203-10. Epub 2013/09/24.
- Muralidharan KK, Steiner D, Amarante D, et al. Exposure-disease response analysis of natalizumab in subjects with multiple sclerosis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2017;44(3):263-275. Epub 2017/03/01.
- Neu U, Maginnis MS, Palma AS, et al. Structure-function analysis of the human JC polyomavirus establishes the LSTc pentasaccharide as a functional receptor motif. *Cell Host Microbe.* 2010;8(4):309-19.
- Pavlovic D, Patera AC, Nyberg F, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy: current treatment options and future perspectives. *Ther Adv Neurol Disord.* 2015;8(6):255-73.
- 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.
- Purohit B, Ganewatte E, Kollias SS. Natalizumab-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy-Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome: A Case Report Highlighting Clinical and MRI Features. *Malays J Med Sci.* 2016;23(5):91-95. Epub 2016/10/05.
- Reid CE, Li H, Sur G, et al. Sequencing and analysis of JC virus DNA from natalizumab-treated PML patients. *J Infect Dis.* 2011;204(2):237-44.
- Safak M, Khalili K. An overview: Human polyomavirus JC virus and its associated disorders. *J Neurovirol.* 2003;9 Suppl 1:3-9.
- Scarpazza C, Prosperini L, De Rossi N, et al. To do or not to do? plasma exchange and timing of steroid administration in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2017a;82(5):697-705. Epub 2017/10/31.
- Scarpazza C, Prosperini L, Mancinelli CR, et al. Is maraviroc useful in multiple sclerosis patients with natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy? *J Neurol Sci.* 2017b;378:233-237. Epub 2017/05/12.
- Scarpazza C, Signori A, Cosottini M, et al. Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate. *Mult Scler.* 2019:1352458519854162. Epub 2019/05/30.
- Schippling S, Kempf C, Büchele F, et al. JC virus granule cell neuronopathy and GCN-

IRIS under natalizumab treatment. *Ann Neurol*. 2013;74(4):622-6. Epub 2013/09/16.

Schröder A, Lee DH, Hellwig K, et al. Successful management of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy and immune reconstitution syndrome in a patient with multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2010;67(11):1391-4. Epub 2010/07/12.

Shitrit D, Lev N, Bar-Gil-Shitrit A, et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy in transplant recipients. *Transpl Int*. 2005;17(11):658-65.

Sierra-Madero JG, Ellenberg S, Rassool MS, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of a Chemokine Receptor 5 (CCR5) Antagonist to Decrease the Occurrence of Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-Infection: The CADIRIS Study. *Lancet HIV*. 2014;1(2):e60-e67.

Stefoski D, Balabanov R, Waheed R, et al. Treatment of natalizumab-associated PML with filgrastim. *Ann Clin Transl Neurol*. 2019;6(5):923-931. Epub 2019/04/08.

Stolt A, Sasnauskas K, Koskela P, et al. Seroepidemiology of the human polyomaviruses. *The Journal of general virology*. 2003;84(Pt 6):1499-504.

Talan J. HAART Therapy for HIV-AIDS Prompts PML and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *Neurology Today*. 2009;9(4):1-27.

Tan I, McArthur J, Clifford D, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome in natalizumab-associated PML. *Neurology*. 2011;77(11):1061-7.

Tan K, Roda R, Ostrow L, et al. PML-IRIS in patients with HIV infection: clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology*. 2009;72(17):1458-64.

Thaker AA, Schmitt SE, Pollard JR, et al. Natalizumab-induced progressive multifocal leukoencephalopathy. *Clin Nucl Med*. 2014;39(7):e365-6.

Van Loy T, Thys K, Tritsmans L, et al. Quasispecies analysis of JC virus DNA present in urine of healthy subjects. *PLoS One*. 2013;8(8):e70950. Epub 2013/08/15.

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.

Wenning W, Haghikia A, Laubenberger J, et al. Treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy associated with natalizumab. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1075-80.

White MK, Khalili K. Pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy--revisited. *J Infect Dis*. 2011;203(5):578-86.

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.

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

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

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

Zhovtis Ryerson L, Frohman TC, Foley J, et al. Extended interval dosing of natalizumab in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2016;87(8):885-9. Epub 2016/02/25.

5 LIITTEET

Liite 1. Valmisteyhteenvedo

Liite 2. Pakkausseloste

Liite 3. Potilaan seurantakortti

Liite 4. Hoidon aloituslomake, hoidon jatkolomake ja hoidon lopetuslomake