



TYSABRI on biologinen lääke, joten terveydenhuollon ammattilaisten tulee raportoida haittavaikutukset kaupanimen ja eränumeron mukaan.

# Tiedote ja hoito-ohje lääkäreille\* TYSABRI™-valmistetta (i.v. ja s.c.) saavien multippeliskleroosipotilaiden hoitoon

## Versio 22: marraskuu 2023

**\*TYSABRI-hoito aloitetaan ja toteutetaan neurologisten sairauksien diagnosointiin ja hoitoon perehtyneen erikoislääkärin määräyksestä ja valvonnassa.**

# SISÄLLYSLUETTELO

<b>SISÄLLYSLUETTELO</b> .....	<b>1</b>
<b>1. JOHDANTO</b> .....	<b>3</b>
<b>2. PROGRESSIIVINEN MULTIFOKAALINEN LEUKOENKEFALOPATIA (PML)</b> .....	<b>4</b>
2.1 <i>Etiologia ja epidemiologia</i> .....	4
2.2 <i>Patologia</i> .....	5
2.3 <i>PML TYSABRI-hoitoa saavilla potilailla</i> .....	5
2.4 <i>PML:n riskitekijät</i> .....	6
2.5 <i>PML-riskin pienentäminen antoväliä pidentämällä</i> .....	9
2.6 <i>Suosittelu potilasseuranta</i> .....	11
2.6.1 <i>JC-viruksen vasta-ainemääritys</i> .....	11
2.6.2 <i>Suosittelu magneettikuvaus seuranta PML:n havaitsemiseksi varhaisessa vaiheessa</i> .....	12
2.7 <i>PML:n diagnosointi</i> .....	15
2.7.1 <i>Tärkeää huomioitavaa</i> .....	15
2.7.2 <i>Kliininen arviointi</i> .....	16
2.7.3 <i>PML:n ja MS-taudin relapsin erottaminen magneettikuvauksessa</i> .....	17
2.7.4 <i>Laboratoriotutkimukset</i> .....	19
2.8 <i>PML:n hoito</i> .....	20
2.8.1 <i>Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymän hoito</i> .....	20
2.9 <i>PML:n ennuste</i> .....	21
2.10 <i>TYSABRI-hoidon lopettamisen jälkeen diagnosoitu PML</i> .....	22
<b>3. POTILAIDEN OPASTAMINEN</b> .....	<b>22</b>
3.1 <i>Kuinka kertoa potilaille hoidon hyödyistä ja riskeistä</i> .....	23
3.2 <i>Potilaan seurantakortti</i> .....	24
3.3 <i>Hoitoa koskevat lomakkeet</i> .....	24
3.4 <i>Valmisteen antoa erikoissairaanhoidon ulkopuolella koskeva tarkistuslista</i> .....	24
<b>4. KIRJALLISUUSLUETTELO</b> .....	<b>26</b>
<b>5. LIITTEET</b> .....	<b>30</b>
LIITE 1. <i>VALMISTEYHTEENVETO</i> .....	30
LIITE 2. <i>PAKKAUSSELOSTE</i> .....	30
LIITE 3. <i>POTILAAN SEURANTAKORTTI</i> .....	30
LIITE 4. <i>HOIDON ALOITTAMISLOMAKE, HOIDON JATKAMISLOMAKE JA HOIDON LOPETTAMISLOMAKE</i> .....	30

<i>LIITE 5. VALMISTEEN ANTOA ERIKOISSAIRAANHOIDON ULKOPUOLELLA KOSKEVA TARKISTUSLISTA JA TIEDOTE TERVEYDENHUOLLON AMMATTILAISILLE .....</i>	<i>30</i>
---	-----------

### **Luettelo taulukoista**

<b>Taulukko 1: Magneettikuvausprotokollat .....</b>	<b>14</b>
<b>Taulukko 2: MS-taudin ja PML:n kliiniset piirteet .....</b>	<b>16</b>
<b>Taulukko 3: Magneettikuvauksessa näkyvät piirteet.....</b>	<b>18</b>

### **Luettelo kuvista**

<b>Kuva 1: PML:n riskiarvioalgoritmi.....</b>	<b>8</b>
<b>Kuva 2: PML:n kumulatiivinen kokonaisriski ajan myötä potilailla, joilla on JC- viruksen vasta-aineita, aiemman immunosuppressiivisen hoidon mukaan jaoteltuna .....</b>	<b>9</b>
<b>Kuva 3: PML:n kumulatiivisen riskin Kaplan-Meierin estimaatit pidennetyn antovälin ensisijaisissa (A) ja toissijaisissa (B) analyyseissa .....</b>	<b>11</b>
<b>Kuva 4: Suositeltu potilasseuranta .....</b>	<b>14</b>

## 1. JOHDANTO

Nämä ohjeet on laadittu lääkäreille, jotka aloittavat potilaille hoidon TYSABRI™-valmisteella (natalitsumabilla) ja valvovat sitä lääkkeen myyntilupaehdojen mukaisesti varmistaakseen valmisteen turvallisen ja tehokkaan käytön. Ohjeet sisältävät tietoa käytettäväksi yhdessä TYSABRI-valmisteen valmisteyhteenvedon ([liite 1](#)) sekä hoidon aloittamislomakkeen, hoidon jatkamislomakkeen ja hoidon lopettamislomakkeen 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 valvovan lääkärin on kerrottava tämän hoito-ohjeen olennaisista tiedoista radiologeille, jotka osallistuvat progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) erotusdiagnoosin tekemiseen.

On suositeltavaa, että lääkärit, jotka aloittavat TYSABRI-hoidon ja valvovat sitä, kertovat tämän hoito-ohjeen [liitteestä 5](#) terveydenhuollon ammattilaisille, jotka osallistuvat TYSABRI-hoidon antamiseen ihon alle erikoissairaanhoidon ulkopuolella. [Liite 5](#) sisältää valmisteen antoa erikoissairaanhoidon ulkopuolella koskevan tarkistuslistan, jonka lääkkeen antavan terveydenhuollon ammattilaisen on täytettävä jokaisen potilaan osalta ennen lääkkeen antoa. Liitteessä on myös PML:n riskitekijöitä, seurantaa ja diagnosointia käsittelevä tiedote, jotta terveydenhuollon ammattilaiset voivat paremmin ymmärtää ja hyödyntää valmisteen antoa erikoissairaanhoidon ulkopuolella koskevaa tarkistuslistaa.

Terveydenhuollon ammattilaisten koulutustarpeet saattavat vaihdella, joten paikallisille terveydenhuollon ammattilaisille voidaan harkinnan mukaan kertoa myös muista ohjeasiakirjan kohdista.

Ohjeet keskittyvät pääasiassa tällä hetkellä tärkeimpään TYSABRI-hoitoa saavilla potilailla esiintyvään haittavaikutukseen, progressiiviseen multifokaaliseen leukoenkefalopatiaan (PML).

Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraaville tahoille:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://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](mailto:laaketurva@biogen.com)

## 2. PROGRESSIIVINEN MULTIFOKAALINEN LEUKOENKEFALOPATIA (PML)

TYSABRI-hoidon aloittavien ja sitä valvovien lääkärien, PML:n erotusdiagnostiikkaan osallistuvien radiologien ja TYSABRI-valmistetta antavien terveydenhuollon ammattilaisten on oltava tietoisia siitä, että TYSABRI-hoidon aikana saattaa esiintyä opportunistisia infektiota, PML mukaan lukien. Opportunistinen infektio ei yleensä aiheuta sairautta tai aiheuttaa vain lievän tai itsestään ohi menevän sairauden, kuten esimerkiksi ruokatorven kandidiaasin, mykobakteeri-infektioita tai disseminoituneita virusinfektioita. Opportunistisia infektiota esiintyy henkilöillä, joiden immuunivaste on heikentynyt. Progressiivista multifokaalista leukoenkefalopatiaa on raportoitu potilailla TYSABRI-hoidon aikana ja 6 kuukauden aikana viimeisen TYSABRI-annoksen jälkeen. Potilaille ja heitä hoitaville henkilöille on kerrottava, mitkä oireet saattavat viitata varhaisvaiheen progressiiviseen multifokaaliseen leukoenkefalopatiaan ja että oireita on tarkkailtava hoidon aikana ja vielä noin 6 kuukauden ajan hoidon lopettamisen jälkeen (ks. [kohta 3.2](#), [liite 3](#) ja [liite 4](#)).

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

### 2.1 Etiologia ja epidemiologia

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia on keskushermoston subakuutti, etenevä infektiosairaus, jonka aiheuttaja on John Cunninghamin virus (JCV). Sitä on todettu myös immunosuppressiivisen hoidon seurauksena potilailla, joilla on jokin autoimmunisairaus tai joille on tehty elinsiirto.

Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia vaikuttaa subkortikaaliseen valkeaan aineeseen ja johtuu JC-viruksen (ihmisen polyoomavirus) uudelleenaktivoitumisesta [[Wollebo 2015](#)]. JC-virusinfektion arvellaan tapahtuvan alun perin lapsuudessa, 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 patogeenseksi, jolloin se voi aivoihin päästessään aiheuttaa keskushermoston infektion. Jos henkilön immuunijärjestelmä on lisäksi heikentynyt, tämä neurotrooppinen virus voi aktivoitua uudelleen ja aiheuttaa progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian.

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 (EU) 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 [[Bozic 2014](#)]. Tunnetut riskitekijät, kuten aiempi immunosuppressiivisten lääkeaineiden käyttö, aiempi TYSABRI-hoito tai TYSABRI-hoidon kesto, eivät näyttäneet vaikuttavan JC-viruksen vasta-aineiden esiintyvyyteen.

## 2.2 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](#); [Schipling 2013](#)].

## 2.3 PML TYSABRI-hoitoa saavilla potilailla

PML on melko harvinainen, mutta vakava, infektio, joka on liittynyt TYSABRI-valmisteen käyttöön. 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 potilaita, joilla on varmistettu progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia, seurataan 24 kuukauden ajan diagnoosin jälkeen. TYSABRI-hoitoa saaneilla 873 potilaalla, joilla progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia varmistettiin 7. elokuuta 2021 mennessä, elossaololuku oli 76 % (662 potilasta on elossa) ja kuolleisuusprosentti oli 24 % (211 potilasta kuoli).

Natalitsumabihoidon ja PML:n välisen yhteyden oletetaan selittyvän kahdella yleisellä mekanismilla. Niistä ensimmäinen on, että  $\alpha 4$ -integriinin estyminen vähentää lymfosyyttiliikennettä, mistä aiheutuva immuunivalvonnan väheneminen mahdollistaa piilevän infektion aktivoitumisen hermostossa. Toinen oletettu mekanismi liittyy siihen havaintoon, että  $\alpha 4$ -integriinin deleetioon liittyy luuytimeistä vapautuvien B-solujen ja epäkypsien esisolujen lisääntynyt määrä. Molemmat näistä solupopulaatioista saattavat

olla piilevän JC-viruksen varastoja [[Chalkias 2014](#); [Frohman 2014](#); [Monaco 1996](#); [Warnke 2011](#)].

## 2.4 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™<sup>1</sup>) 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 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](#)].

Kaikkia TYSABRI-hoitoa saavia potilaita on PML:n riskitekijöiden esiintymisestä riippumatta seurattava tehostetun tarkasti PML:n ilmaantumisen havaitsemiseksi ja

---

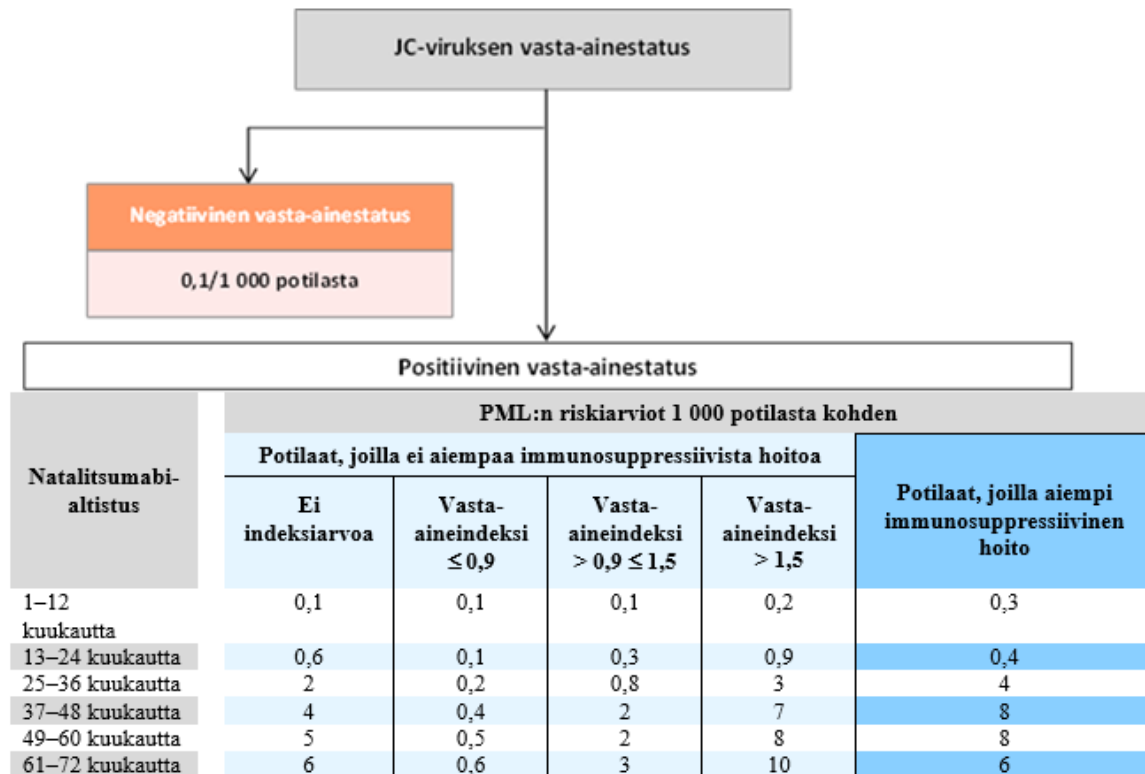
<sup>1</sup> DXSELECT on DiaSorin S.p.A.:n tavaramerkki.

seuranta 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 indeksiaron mukaan soveltuvin osin.

- *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 tutkimuksen 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.



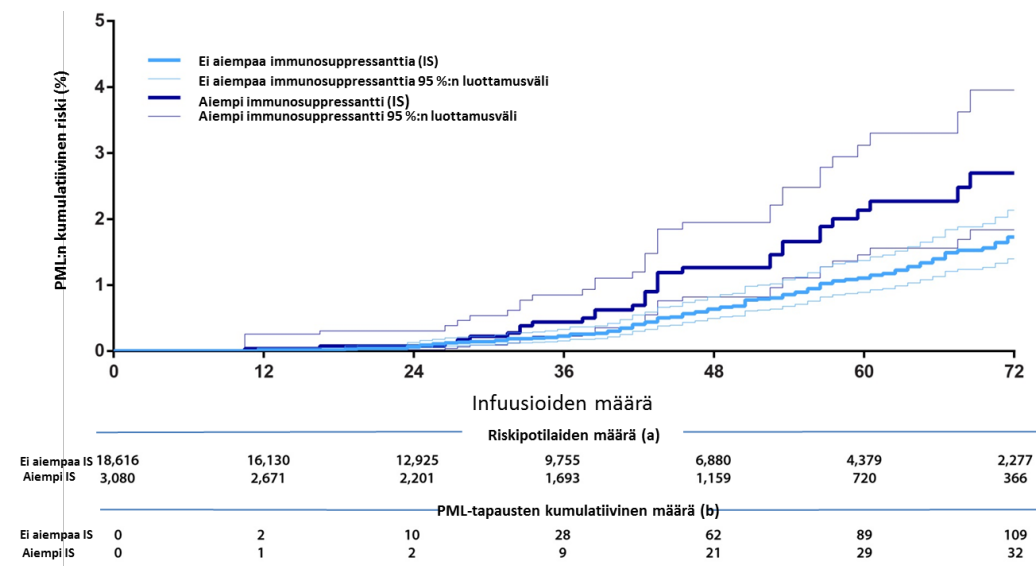
**Kuva 1: PML:n riskiarvioalgoritmi**

PML = progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia.

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

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 tietynä 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 analyyseihin saatiin [kuvan 1](#) tavoin myös yhdistetystä kohortista, jossa oli mukana 21 696 kliinisiin STRATIFY-2-, TOP-, TYGRIS- ja STRATA-tutkimuksiin osallistunutta potilasta, ja niissä on otettu huomioon myös 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

## 2.5 PML-riskin pienentäminen antoväliä pidentämällä

On syytä ottaa huomioon, että TYSABRI-valmisteen tavanomainen antoväli on 300 mg 4 viikon välein.

Yhdysvaltalaisista JC-virusvasta-ainepositiivisista TYSABRI-hoitoa saavista potilaista (lääkkeen määräämistä koskeva TOUCH-järjestelmä) tehty analyysi tukee sitä, että JC-virusvasta-ainepositiivisten potilaiden PML:n riski pienenee merkittävästi, jos TYSABRI-hoidon antoväli on keskimäärin 6 viikkoa eli niin sanottu pidennetty antoväli, 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 on noudatettava varovaisuutta, jos hoidossa käytetään pidennettyä antoväliä, sillä tehoa pidennettyä antoväliä käytettäessä ei ole varmistettu ja siihen liittyvää hyöty-riskitasapainoa ei tunneta.

Tutkimuksen 101MS329 (NOVA, EudraCT nro: 2018-002145-11) osassa 1 osoitettiin,

että turvallisuusprofiili oli 300 mg:n TYSABRI-annoksen laskimoon (i.v.) kerran kuudessa viikossa saaneessa ryhmässä samankaltainen kuin 300 mg:n TYSABRI-annoksen laskimoon (i.v.) kerran neljässä viikossa saaneessa ryhmässä. Tämän tutkimuksen aikana ei tunnistettu uusia turvallisuuteen liittyviä havaintoja, sillä tätä tutkimusta ei ollut suunniteltu siten, että siitä saataisiin tietoa harvinaisista tapahtumista, kuten PML:stä. On syytä huomata, että lääkitystä kerran kuudessa viikossa saaneessa ryhmässä raportoitiin yksi oireeton PML-tapahtuma. Tähän yhteen tapaukseen liittyi lisäksi muita tunnettuja riskitekijöitä (JC-viruksen vasta-aineindeksi > 1,5 ja TYSABRI-hoito > 2 vuoden ajan) [[Foley 2022](#)].

Kaikki tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot pidennetyn antovälin tehosta ja turvallisuudesta perustuvat valmisteen antamiseen laskimoon. Ihon alle annetun valmisteen pidennetyn antovälin tehosta ja turvallisuudesta ei ole tietoja saatavilla eikä pidennetyn antovälin hyötyjä ja riskejä ihon alle annettaessa ole myöskään varmistettu.

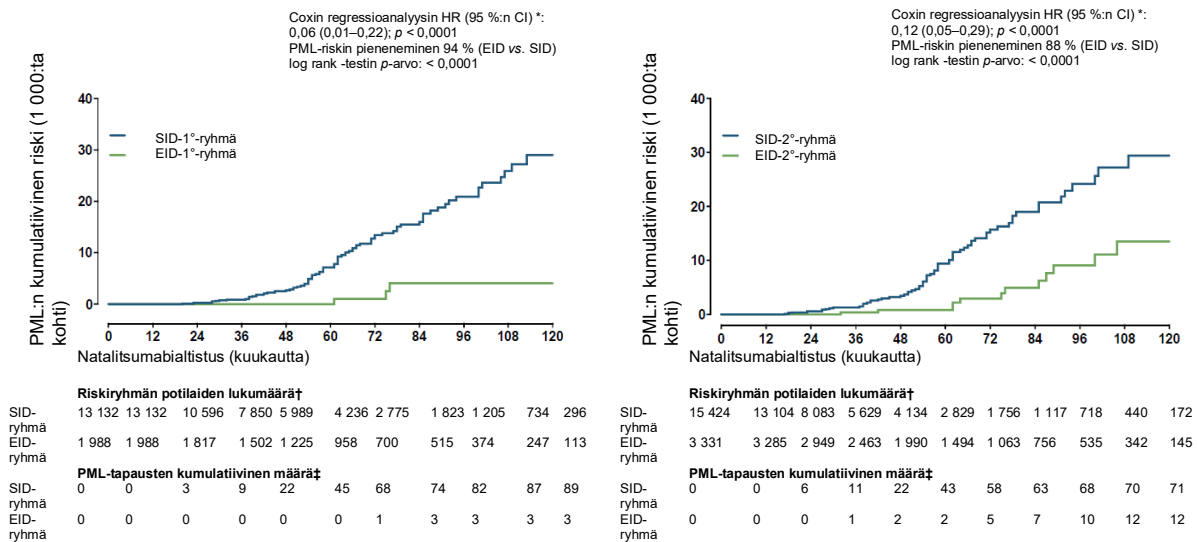
### **Yhteenveto tuloksista, jotka perustuvat pidennettyä antoväliä koskeviin reaali maailman tietoihin**

Yhdysvalloissa JC-virusvasta-ainepositiivisilla TYSABRI-hoitoa saaneilla potilailla vuonna 2017 tehdyssä etukäteen määritellyssä, retrospektiivisessä analyysissä verrattiin PML:n riskiä hoitoa tavanomaisella antovälillä saaneiden ja pidennetyllä antovälillä saaneiden potilaiden välillä. Pidennettyä antoväliä verrattiin tavanomaiseen antoväliin kolmessa erillisessä analyysissä. Jokainen analyysi edusti erilaista reaali maailman kliinisen käytännön vaihtoehtoa antovälin pidentämisestä. Analyysissä pidennetyllä antovälillä hoitoa saaville potilaille käytettiin erilaisia mukaanottokriteereitä (määritelmiä), jotka perustuivat määritettyjen ajanjaksojen aikana saatujen annosten määrään, jotta erilaisia hypoteesejä pidennetyn antovälin mahdollisesta vaikutuksesta PML-riskiin voitiin testata [[Ryerson 2019](#)]. Pidennettyä antoväliä käytettäessä PML-tapauksia todettiin kuitenkin vain ensisijaisen ja toissijaisen määritelmän yhteydessä.

Ensisijaisessa määritelmässä pidennetty antoväli perustui viimeisten 18 kuukauden TYSABRI-altistukseen. Analyysit osoittivat, että suurin osa hoitoa pidennetyllä antovälillä saaneista potilaista, oli ensimmäisten 18 TYSABRI-hoitokuukauden ajan saanut hoitoa tavanomaisella antovälillä. TYSABRI-hoidon viimeisten 18 kuukauden aikana pidennetyllä antovälillä hoidettujen potilaiden saamien annosten lukumäärän mediaani oli 13 tai noin yksi annos joka 42. päivä (joka 6. viikko). Toissijainen määritelmä huomioi  $\geq 6$  kuukauden pituiset pidennetyn antovälin jaksot milloin tahansa potilaan hoitohistorian aikana. Suurimmalla osalla näistä potilaista antoväli oli pidennetty sen jälkeen, kun tavanomaista antoväliä oli käytetty > 1 vuosi (mediaani 25 infuusiota). Kaplan-Meierin estimaatit PML:n kehittymiseen kuluneesta ajasta ja PML:n kehittymisen todennäköisyydestä pidennettyä antoväliä vs. tavanomaista antoväliä käytettäessä esitetään [kuvassa 3](#). Analyysien mukaan pidennetyllä antovälillä annettuun hoitoon, jota on edeltänyt hoito tavanomaisella antovälillä, liittyy JC-virusvasta-ainepositiivisilla potilailla pienempi PML:n riski kuin tavanomaiseen antoväliin. Tässä tietoaineistossa ei ollut tehoa koskevia tietoja, joten pidennetyn antovälin hyöty-riskisuhteesta ei voida tehdä mitään päätelmiä. Vaikka pidennetyllä antovälillä hoidetuilla potilailla saattaa

tämän analyysin mukaan olla pienempi PML:n riski, pidennetyllä antovälillä hoidettuja potilaita on silti seurattava PML:n varalta samojen periaatteiden mukaisesti kuin tavanomaisella antovälillä hoidettuja potilaita.

### 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 määritellyn ajanjakson lopussa.  
‡ PML-tapausten kumulatiivinen lukumäärä määritellyn ajanjakson lopussa.

### Tiedot tehon mallinnustuloksista

Teho on mallinnettu potilailla, jotka siirtyvät pidempään antoväliin saatuaan tätä lääkevalmistetta hyväksyttynä annostuksena laskimoon  $\geq 1$  vuoden ajan ja joilla ei ilmennyt relapsia pidempään antoväliin siirtymistä edeltäneenä vuonna. Tämänhetkiset farmakokineettiset/farmakodynaamiset tilastolliset mallinnukset ja simulaatiot osoittavat, että MS-taudin aktivoitumisen riski potilailla, jotka siirtyvät pidempiin antoväleihin, saattaa olla suurempi, jos antoväli on  $\geq 7$  viikkoa. Näiden löydösten varmistamiseksi ei ole tehty prospektiivisiä kliinisiä tutkimuksia.

## 2.6 Suositeltu potilasseuranta

### 2.6.1 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. 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. Vasta-ainemäärityksen toistamista JC-virusvasta-ainenegatiivisille potilaille suositellaan 6 kuukauden välein. Potilaille, joilla on pieni indeksi eikä aiempia immunosuppressiivisia hoitoja, määrittäminen toistetaan 6 kuukauden välein asianmukaisen magneettikuvaus seurannan arvioimiseksi, kun hoito on kestänyt 2 vuotta.

Kliinisessä STRATIFY-1-tutkimuksessa vuosittain noin 11 prosentilla potilaista serostatus muuttui JC-virusvasta-ainenegatiivisesta JC-virusvasta-ainepositiiviseksi. Noin 12–16 prosentilla potilaista serostatus vaihtui toisen sukupolven määrittämenetelmällä vasta-ainenegatiivisesta vasta-ainepositiiviseksi, mikä raportoitiin Unilabsin reaaliaikaisen tiedon 12 kuukauden ajalta (mediaani). Kliinisessä STRATIFY-2-tutkimuksessa vuosittain noin 6 prosentilla potilaista serostatus muuttui JC-virusvasta-ainepositiivisesta JC-virusvasta-ainenegatiiviseksi.

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

Määrittäminen on toteutettava aina asianmukaisen ja validoidun määrittämenetelmän (esim. STRATIFY JCV™ DXSELECT™<sup>2</sup>) avulla [[Lee 2013](#)]. JC-viruksen vasta-ainemääritystä ei saa käyttää PML:n diagnosoimiseen. Plasmafereesin/plasmanvaihdon (PLEX) tai laskimoon annettavien immunoglobuliinien (IVIg) käyttö voi vaikuttaa seerumista tehtävän JC-viruksen vasta-ainemäärityksen asianmukaiseen tulkintaan. Potilaille ei saa tehdä JC-viruksen vasta-ainemääritystä 2 viikkoon plasmafereesin/plasmanvaihdon jälkeen, koska vasta-aineet poistuvat seerumista, eikä 6 kuukauteen IVIg-hoidon jälkeen (eli 6 kuukautta = 5 × immunoglobuliinien puoliintumisaika).

## 2.6.2 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:

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

---

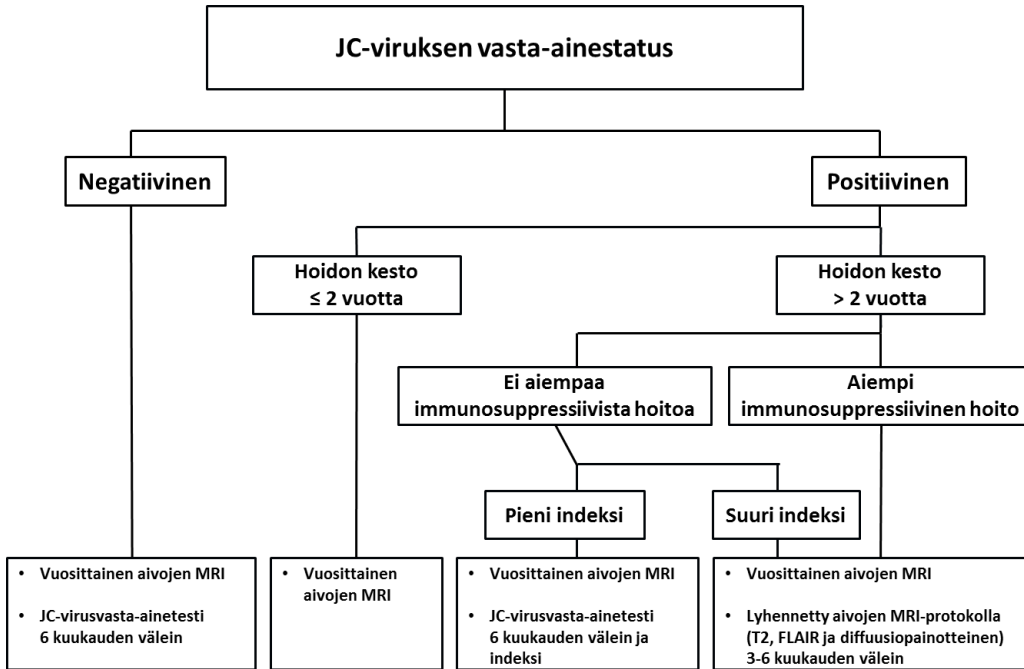
<sup>2</sup> DXSELECT on DiaSorin S.p.A.:n tavaramerkki

2. 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.
3. Magneettikuvaus on tehtävä heti PML:n mahdollisuuteen viittaavien ensioireiden ilmaantuessa.

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. Nämä tiedot on otettava huomioon päätettäessä magneettikuvausseurannasta; 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  $\geq 1,5$  T, leikepaksuus  $\leq 5$  mm, ei väliä, koko aivojen kuvaus. Aksiaalikuivat määrätään aivokurkiaisesta alapuoliselta linjalta.

Täydellinen magneettikuvausprotokolla <sup>1</sup>	Lyhennetty magneettikuvausprotokolla <sup>2</sup>
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	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

<sup>1</sup>Lähtötilanteessa ja vuosittaisissa rutiinikuvauksissa kaikille potilaille.

<sup>2</sup>Turvallisuuden seuranta potilailla, joilla on suuri riski.

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

\* PML:n seuloon ei suositella gadoliniumia sisältävien varjoaineiden käyttöä. Gadoliniumia sisältävien varjoaineiden käyttöä suositellaan sellaisten leesioiden tarkempaan tutkimiseen, joiden osalta tavanomaisessa seurannassa tai magneettikuvausseulonnassa herää epäily PML:stä, PML:n seurantaan sekä PML:n ja elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymän havaitsemiseen ja seurantaan [Wattjes 2021].

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.

## 2.7 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 vaihtoehtoisen luokitusjärjestelmän perusteella kuitenkin katsoa TYSABRI-hoitoa saavan MS-potilaan PML-diagnosin vahvistetuksi, vaikka kliinisiä oireita ei olisi [\[Dong-Si 2014\]](#) (ks. [kohta 2.7.4](#)).

Paikalliselle toimivaltaiselle viranomaiselle on ilmoitettava kaikista PML-tapauksista.

### 2.7.1 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 (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 2.5](#)).**



**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.**

## 2.7.2 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 (ks. [kohta 2.7.3](#)). **Taulukossa 2** 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 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 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"> <li>• Muutaman tunnin tai vuorokauden kuluessa</li> <li>• Vakiintuvat yleensä</li> <li>• Korjaantuvat jopa ilman hoitoa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Muutaman viikon kuluessa</li> <li>• Etenevät</li> </ul>
Kliininen kuva	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kaksoiskuvat</li> <li>• Parestesia</li> <li>• Parapareesi</li> <li>• Optikusneuriitti</li> <li>• Myelopatia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afasia</li> <li>• Käytökseen liittyvät tai kognitiiviset muutokset ja neuropsykologisen tilan muutos</li> <li>• Kiasman takaiset näköhäiriöt</li> <li>• Selkeä heikkous</li> <li>• Hemipareesi</li> <li>• Tuntoaistin puutokset</li> <li>• Kiertohuimaus (vertigo)</li> </ul>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kouristuskohtaukset</li> <li>• Ataksia</li> </ul> (jyväissoluneuronopatiassa)
--	--	--

MS = multippliskleroosi; 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 ([Taulukko 3](#)) ja 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.

### 2.7.3 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](#)) [\[Wattjes 2021\]](#).

PML:n seulontaan ei suositella gadoliniumia sisältävien varjoaineiden käyttöä. Gadoliniumia sisältävien varjoaineiden käyttöä suositellaan sellaisten leesioden tarkempaan tutkimiseen, joiden osalta tavanomaisessa seurannassa tai magneettikuvausseulonnassa herää epäily PML:stä, PML:n seurantaan sekä PML:n ja elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymän havaitsemiseen ja seurantaan [\[Wattjes 2021\]](#).

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 [\[Wattjes 2015\]](#). 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 monipesäkkeinen. 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 inkluusioita. Leesiota ympäröiviä tiivistymiä primaarisen leesioin 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.
Varjoainetehostus akuuteissa leesioissa	Homogeeninen nodulaarinen, avoimen renkaan kaltainen tai rengasmaisen tehostus mukautuu leesioiden muotoon ja kokoon. Häviää 1–2 kuukauden kuluessa.	43 %:ssa leesioista näkyy tehostumista ilmaantumisasajankohtana. 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 diffuusioikertoimelle.
Atrofia	Diffuusi atrofia progressiivisessa MS-taudissa.	PML-IRIS:n jälkeinen enkefalomalasia ja diffuusi atrofia affisioituneilla alueilla.

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

**Viitteet:** [[Kappos 2011](#); [Wattjes and Barkhof 2014](#); [Yousry 2012](#)]

## 2.7.4 Laboratoriotutkimukset

JC-viruksen löytyminen PCR-analyysissä aivo-selkäydinnesteestä varmistaa PML:n diagnoosin potilailla, joilla on siihen sopivia ja liittyviä magneettikuvauslöydöksiä. 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 havaitsemisherkkyyteen 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. Biogen ei voi sertifioida laboratorioita. Biogenin tiedossa on kuitenkin keskuslaboratorio (Unilabs, Kööpenhamina, Tanska), joka voi tehdä reaaliaikaisen spesifisen PCR-analyysin JC-viruksen DNA:n havaitsemiseksi aivo-selkäydinnesteestä.

Suosittelun 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](mailto:helpdesk@unilabs.com)

Ohjeet näytteiden ottamiseksi, käsittelemiseksi ja toimittamiseksi keskuslaboratorioon on saatavana Biogen Finland Oy:n lääketieteelliseltä osastolta, sekä sivustolta [www.stratifyjcv.com](http://www.stratifyjcv.com).

## 2.8 PML:n hoito

### Immuunipuolustuksen elpyminen

Saatavilla olevat tiedot viittaavat siihen, että PML:n tunnistaminen varhaisessa vaiheessa on tärkeää optimaalisen kliinisen hoitotuloksen kannalta [[Clifford 2015](#); [Kappos 2019](#)].

Plasmafereesin/plasmanvaihdon ja/tai immunoabsorption (IA) on raportoitu poistavan TYSABRI-valmisteen nopeasti elimistöstä. Tarkoituksena on ollut nopeuttaa keskushermoston immuunivalvonnan palautumista. TYSABRI-hoitoa saaneiden potilaiden retrospektiivisen analyysin perusteella ei kuitenkaan havaittu eroa elossaolossa 2 vuoden aikana PML:n diagnoosin jälkeen potilaiden välillä, joille tehtiin plasmafereesi/plasmanvaihto ja joille sitä ei tehty [[Kappos 2019](#)]. Lääkäreiden on arvioitava lääketieteellisesti plasmafereesin/plasmanvaihdon käyttöä PML:n hoitoon. Jos plasmafereesiin/plasmanvaihtoon turvaudutaan, potilaita on seurattava huolellisesti IRIS-oireyhtymän kehittymisen varalta (ks. [kohta 2.8.1](#)), sillä IRIS kehittyy lähes kaikille potilaille, joita hoidetaan plasmafereesillä/plasmanvaihdolla, ja se vaikuttaa ilmaantuvan tällöin nopeammin kuin potilaille, joita ei hoideta plasmafereesillä/plasmanvaihdolla [[Carruthers and Berger 2014](#); [Clifford 2010](#)].

### Viruslääkkeet ja muut adjuvantit

Tähän mennessä yhdessäkään kliinisessä tutkimuksessa ei ole osoitettu, että viruslääkkeistä olisi hyötyä PML:n hoidossa. Reaalimaailman raportit PML:n hoitotuloksista viruslääkkeiden, mukaan lukien meflokiinin, mirtsapiniinin ja filgrastiimin, käytöstä ovat ristiriitaisia ja riittämättömiä, jotta näitä hoitomenetelmiä voitaisiin suositella [[Kappos 2019](#); [Williamson and Berger 2017](#)].

### 2.8.1 Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymän hoito

Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä (IRIS) ilmaantuu lähes kaikille TYSABRI-valmisteseen liittyvää PML:aa sairastaville potilaille lääkevalmisteen käytön lopettamisen jälkeen. IRIS-oireyhtymän arvellaan johtuvan PML:aa sairastavien potilaiden immuunijärjestelmän toiminnan palautumisesta, mikä voi johtaa vakaviin neurologisiin komplikaatioihin ja kuolemaan. IRIS-oireyhtymän kehittymistä pitää tarkkailla, ja PML:sta toipumisen aikana ilmenevään ja siihen liittyvään tulehdukseen pitää aloittaa asianmukainen hoito.

Elpyvän immunitetin 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 magneetikuvauksessa. 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 immunitetin

tulehdusoireyhtymän sijainnista riippuen). Jälkiseuraukset voivat olla vaikeita, kuten kooma tai kuolema. Vaikka aivo-selkäydinnesteen JC-viruskuorman voidaan odottaa vähenevän elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymän yhteydessä, viruskuorman suureneminen on myös mahdollista, jos veri-aivoeste vaurioituu ja elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymän aikana tapahtuvan soluhajoamisen seurauksena vapautuu JC-virusia.

Aktiivisen immuunireaktion hoitaminen saattaa olla tarpeen, jotta voidaan estää elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymästä mahdollisesti aiheutuvat vauriot [[Elston and Thaker 2009](#)]. Se voi kuitenkin olla hengenvaarallinen ja saattaa siksi vaatia tehohoitoa. Potilaiden säännöllinen kliininen seuranta, MRI-seuranta mukaan lukien, voi plasmanvaihdon ja immunoabsorption jälkeen olla hyödyllistä elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymän havaitsemiseksi jo varhaisessa vaiheessa. Elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymän diagnosointi ja hoito ovat kiistanalaisia aiheita eikä sen hoidosta ole yksimielisyyttä. Äskettäin on kuitenkin tuotu esiin, että kortikosteroideista saattaa olla hyötyä elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymän hoidossa etenkin potilailla, joilla on vaikea-asteinen tai hengenvaarallinen elpyvän immuniteetin tulehdusoireyhtymä [[Clifford 2015](#)]. Kirjallisuudessa on raportoitu seuraavia steroidihoito-ohjelmia elpyvän immuniteetin 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. metyyliprednisolonia laskimoon annoksena 1 g/vrk 3 tai 5 vrk:n ajan, minkä jälkeen hoito lopetetaan pienentämällä suun kautta annettavaa lääkitystä vähitellen 2 kuukauden aikana [[Williamson and Berger 2017](#)].

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 2017](#)].

## 2.9 PML:n 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 2.8](#).

### **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 7. elokuuta 2021 mennessä magneettikuvissa suurempi oireettomilla potilailla kuin potilailla, joilla oli oireita (54,2 % verrattuna 34,0 %:iin). Sitä vastoin 22,9 %:lla oireettomista potilaista oli magneettikuvissa laajalle levinnyt PML verrattuna oireilevien potilaiden 39,9 %:iin.

Oireettomien PML-potilaiden elossaololuku oli 7. elokuuta 2021 mennessä suurempi verrattuna oireileviin potilaisiin (92,4 % verrattuna 73,2 %:iin).

## **2.10 TYSABRI-hoidon lopettamisen jälkeen diagnosoitu PML**

PML:aa on esiintynyt TYSABRI-hoidon lopettamisen jälkeen. Potilaiden ja lääkärin on tarkkailtava PML:aan viittaavia mahdollisia merkkejä tai oireita noin 6 kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen. Huomioon on otettava vaihto muihin MS-taudin kulkua muuntaviin hoitoihin, joihin liittyy PML:n riski.

7. elokuuta 2021 mennessä oli raportoitu yhteensä 112 varmistettua PML-tapausta, joissa PML ilmaantui (eli PML:n ensimmäisten kliinisten tai radiologisten oireiden päivämäärä) yli 4 viikkoa (30 vuorokautta) viimeisen TYSABRI-infuusion jälkeen. Niistä 112 tapauksesta, joista tiedetään aika viimeisestä infuusiosta PML:n ilmaantumiseen, PML ilmaantui useimmiten (91/112; 81 %) 3 kuukauden (90 vuorokauden) kuluessa viimeisestä TYSABRI-infuusiosta, ja 20 (18 %) potilaalle PML ilmaantui 4–6 kuukauden (91–180 vuorokauden) kuluttua viimeisestä infuusiosta. Yhdelle potilaalle PML ilmaantui noin 8 kuukauden kuluttua viimeisestä infuusiosta. Tässä tapauksessa TYSABRI-valmisteen anto lopetettiin JC-virusvasta-aineindeksin > 1,5 vuoksi. Potilas oli saanut TYSABRI-hoitoa yli 2 vuotta ja siirtynyt (noin 4 kuukautta ennen PML:n ilmaantumista) muuhun MS-taudin kulkua muuntavaan hoitoon, johon liittyi PML:n riski.

## **3. POTILAIEN OPASTAMINEN**

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, ja samaa seurantaprotokollaa on jatkettava noin 6 kuukautta TYSABRI-hoidon lopettamisen jälkeen.

Potilaille on kerrottava myös opportunististen infektioiden suurentuneesta riskistä.

Hoidon aloittamislomakkeen, hoidon jatkamislomakkeen ja hoidon lopettamislomakkeen mallipohjat ovat [liitteessä 4](#).

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettu valmisteen antoa erikoissairaanhoidon ulkopuolella koskeva tarkistuslista ja siihen liittyvä päätöksentekokaavio, joita käytetään annettaessa TYSABRI-valmistetta ihon alle (s.c.) erikoissairaanhoidon ulkopuolella (esim. kotona), ovat [liitteessä 5](#). Siinä on myös tiedote valmistetta potilaille antaville terveydenhuollon ammattilaisille.

Suomessa on käytössä neurorekisteri, jonka MS-osiota käytetään MS-taudin hoidon seurannassa. Rekisteriin kirjataan pahenemisvaiheet, magneettikuva ja vuosittain EDSS ([MS-tauti. Käypä hoito -suositus, 2024](#)).

### 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 luottavuustestillä). 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 ja vastasyntyneiden mahdollisten hematologisten poikkeamien seuranta potilailla, jotka ovat altistuneet TYSABRI-valmisteelle kolmannen raskauskolmanneksen aikana.

Lisäksi [liitteessä 4](#) on paikallisesti sovitut hoidon aloittamislomakkeen, 24 kuukauden hoidon jälkeen täytettävän hoidon jatkamislomakkeen sekä hoidon lopettamislomakkeen mallipohjat, joissa kuvataan erityisesti TYSABRI-hoitoon liittyvä PML:n riski ja PML:n seurannan tärkeys. Nämä lomakkeet on allekirjoitettava, annettava potilaalle ja niistä on keskusteltava potilaan kanssa ennen hoidon aloittamista, potilaan neuvonnassa 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 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.

TYSABRI-materiaalipaketti lääkäreille sisältää potilaan seurantakortin (ks. [liite 3](#)). Lisää kortteja voi tilata yhtiön paikallisesta toimipisteestä sähköpostitse osoitteesta [finland@biogen.com](mailto:finland@biogen.com).

### 3.3 Hoitoa koskevat lomakkeet

TYSABRI-materiaalipaketti lääkäreille sisältää hoitoa koskevia lomakkeita (ks. [liite 4](#)). Lisää lomakkeita voi tilata yhtiön paikallisesta toimipisteestä sähköpostitse osoitteesta [finland@biogen.com](mailto:finland@biogen.com).

### 3.4 Valmisteen antoa erikoissairaanhoidon ulkopuolella koskeva tarkistuslista

Terveystieteiden ammattilaisille tarkoitettua valmisteen antoa erikoissairaanhoidon ulkopuolella koskevaa tarkistuslistaa ja siihen liittyvää päätöksentekokaaviota (ks. [liite 5](#)) käytetään annettaessa TYSABRI-valmistetta ihon alle (s.c.) erikoissairaanhoidon ulkopuolella (esim. kotona). Ne ovat osa koulutusmateriaalia, joka on tarkoitettu terveydenhuollon ammattilaisten avuksi niiden potilaiden tunnistamisessa ennen kutakin antokertaa, joilla on PML:n merkkejä ja oireita, sekä ohjaamaan potilaan lähettämistä erikoislääkärin hoitoon ja yhteydenottoa erikoislääkəriin PML:ää epäiltäessä. Liite 5 sisältää myös PML:n riskitekijöitä, seurantaa ja diagnosointia käsittelevän tiedotteen terveydenhuollon ammattilaisille, jotta terveydenhuollon ammattilaiset voivat paremmin ymmärtää ja hyödyntää valmisteen antoa erikoissairaanhoidon ulkopuolella koskevaa tarkistuslistaa.

TYSABRI-valmisteen antaminen ihon alle erikoissairaanhoidon ulkopuolella *ei* korvaa säännöllisen yhteydenpidon tarvetta potilaan hoidosta vastaavan erikoislääkärin kanssa eikä hoidosta vastaavan erikoislääkärin tekemää kliinistä seurantaa. Erikoislääkärin

vastuulla on säännöllisin väliajoin määrittää 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-valmistettä 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](mailto:finland@biogen.com).

#### 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.

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.

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.

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.

Chalkias S, Dang X, Bord E, et al. JC virus reactivation during prolonged natalizumab monotherapy for multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2014;75:925-34.

Chang I, Muralidharan K, Campbell N, et al. Modeling the Efficacy of Natalizumab in Multiple Sclerosis Patients Who Switch from Every-4-Weeks Dosing to Extended Interval Dosing. *J Clin Pharmacol*. 2020 Epub 2020/09/19.

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.

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.

Elston JW, Thaker H. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J STD AIDS*.

2009;20(4):221-4.

Foley JF, Defer G, Ryerson LZ, et al. Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA): a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial. *Lancet Neurol.* 2022;21(7):608-619.

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. Epub 2014/03/28.

Frohman EM, Monaco MC, Remington G, et al. JC virus in CD34+ and CD19+ cells in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab. *JAMA Neurol.* 2014;71(5):596-602.

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

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

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

Monaco MC, Atwood WJ, Gravell M, et al. JC virus infection of hematopoietic progenitor cells, primary B lymphocytes, and tonsillar stromal cells: Implications for viral latency. *J Virol.* 1996;70(10):7004-12.

MS-tauti. Käypä hoito -suositus. Suomalaisen Lääkäriseuran Duodecimin ja Suomen Neurologinen Yhdistys ry:n asettama työryhmä. Helsinki: Suomalainen Lääkäriseura Duodecim, 2024 (viitattu 15.02.2024). Saatavilla internetissä: [www.kaypahoito.fi](http://www.kaypahoito.fi)

Muralidharan KK, Steiner D, Amarante D, et al. Exposure-disease response analysis of natalizumab in subjects with multiple sclerosis. *J Pharmacokinetic Pharmacodyn.* 2017;44(3):263-275. Epub 2017/03/01.

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.

Ryerson LZ, Foley J, Chang I, Kister I, Cutter G, Metzger RR, Goldberg JD, Li X, Riddle

- E, Smirnakis K, Kasliwal R, Ren Z, Hotermans C, Ho PR, Campbell N. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology*. 2019 Oct 8;93(15):e1452-e1462. doi: 10.1212/WNL.00000000000008243. Epub 2019 Sep 12. PMID: 31515290; PMCID: PMC7010325.
- Scarpazza C, Prosperini L, De Rossi N, et al. To do or not to do? plasma exchange and timing of steroid administration in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2017;82(5):697-705. Epub 2017/10/31.
- Scarpazza C, Signori A, Cosottini M, 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.
- Warnke C, Smolianov V, Dehmel T, et al. CD34+ progenitor cells mobilized by natalizumab are not a relevant reservoir for JC virus. *Mult Scler*. 2011;17(2):151-6.
- Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(3):260-70.
- Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021;20(8):653-670.
- 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.
- Wijburg MT, Kleerekoper I, Lissenberg-Witte BI, et al. Association of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Lesion Volume With JC Virus Polymerase Chain Reaction Results in Cerebrospinal Fluid of Natalizumab-Treated Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2018;75(7):827-833.
- Williamson EML, Berger JR. Diagnosis and Treatment of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy Associated with Multiple Sclerosis Therapies. *Neurotherapeutics*. 2017;14(4):961-973.
- Wollebo HS, White MK, Gordon J, et al. Persistence and pathogenesis of the neurotropic polyomavirus JC. *Ann Neurol*. 2015;77(4):560-70. Epub 2015/03/06.
- 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, Hoyt T, Metzger R, et al. Radiographic disease activity in patients on natalizumab extended interval dosing. Presented at the ECTRIMS 2019; Stockholm, Sweden.

## **5. LIITTEET**

### **LIITE 1. VALMISTEYHTEENVETO**

Tysabri 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Tysabri 150 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

### **LIITE 2. PAKKAUSSELOSTE**

Tysabri 300 mg infuusiokonsentraatti, liuosta varten

Tysabri 150 mg injektioneste, liuos, esitäytetty ruisku

### **LIITE 3. POTILAAN SEURANTAKORTTI**

### **LIITE 4. HOIDON ALOITTAMISLOMAKE, HOIDON JATKAMISLOMAKE JA HOIDON LOPETTAMISLOMAKE**

### **LIITE 5. VALMISTEEN ANTOA ERIKOISSAIRAANHOIDON ULKOPUOLELLA KOSKEVA TARKISTUSLISTA JA TIEDOTE TERVEYDENHUOLLON AMMATTILAISILLE**