

# **Risico minimalisatie materiaal voor artsen\*, physician assistants/ verpleegkundig specialisten neurologie en richtlijnen voor patiënten met Multiple Sclerose die met natalizumab worden behandeld**

\* Behandeling met natalizumab dient te worden gestart en te worden begeleid door medisch specialisten die ervaren zijn in het diagnosticeren en behandelen van neurologische aandoeningen, in centra met tijdige toegang tot Magnetische Resonantie (MRI).

## **Versie 18: oktober 2019**

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van natalizumab te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

Natalizumab is geïndiceerd als enkelvoudige ziektemodificerende therapie bij volwassenen met zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose (MS). Zie voor de goedgekeurde indicaties van natalizumab de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC).

# SAMENVATTING

Het gebruik van natalizumab verhoogt het risico op atypische/opportunistische infecties, met name progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML). In deze brochure wordt nader ingegaan op de volgende aspecten:

- Dat natalizumab-therapie moet worden gestart en continu moet worden begeleid door medisch specialisten die ervaren zijn in het diagnosticeren en behandelen van neurologische aandoeningen, in centra waar tijdig toegang is tot MRI.
- Opportunistische infecties (anders dan PML):
  - Natalizumab verhoogt het risico op het ontwikkelen van encefalitis, meningitis en acute retinale necrose (ARN) veroorzaakt door herpessimplex- en varicellazostervirussen
  - Richtlijnen voor screening op ARN
- Dat het risico van PML met de duur van de behandeling toeneemt en dat behandeling langer dan 24 maanden extra risico met zich meebrengt en andere factoren die samenhangen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van PML:
  - de aanwezigheid van anti-JCV-antilichamen
  - hoogte van de antilichaamrespons (index) voor patiënten die niet eerder zijn behandeld met immunosuppressiva
  - behandeling met immunosuppressiva voorafgaand aan het gebruik van natalizumab
- Een stratificatie van het risico op ontwikkelen van PML op basis van de geïdentificeerde risicofactoren en presentatie van het risico op PML in een gegeven tijdsinterval van behandeling alsmede het cumulatieve risico op PML
- Het algoritme voor PML-risicoschattingen vat het PML-risico samen in relatie tot anti-John Cunningham virus (JCV) antilichaamstatus, voorafgaand gebruik van IS en duur van de behandeling (per behandeljaar) en stratificeert dit risico naar indexwaarde waar van toepassing.
- De aanbeveling dat patiënten op de volgende tijdstippen een MRI-scan moeten laten maken:
  - binnen 3 maanden voorafgaand aan het begin van de behandeling met natalizumab
  - jaarlijks tijdens behandeling met natalizumab
  - frequentere MRI's (bijv. om de 3 tot 6 maanden) voor patiënten met een hoger risico op PML
  - bij het eerste teken van een symptoom dat kan duiden op de mogelijkheid van PML
- Beschrijving van MRI-protocollen voor screening in de uitgangssituatie, routinematige screening en screening in geval dat PML wordt vermoed
- Het testen op anti-JCV-antilichamen, frequentie van testen, interpretatie van kwalitatieve en kwantitatieve resultaten, seroprevalentie van JCV-antilichamen en seroconversiepercentage in de loop der tijd
- Diagnose en prognose van symptomatische en asymptomatische PML:
  - differentiatie tussen PML en MS
  - vroegtijdige herkenning en interventie kan de uitkomst verbeteren
- Bevestiging dat natalizumab definitief moet worden stopgezet nadat PML is bevestigd
- Behandeling van PML
- Monitoringstrategie na het stoppen van de behandeling met natalizumab
- De noodzaak tot het informeren van patiënten over de voordelen en risico's van het gebruik van natalizumab en het aan de patiënt overhandigen van:
  - een exemplaar van het formulier voor aanvang van de behandeling
  - een waarschuwingskaart voor patiënten inclusief een tekst die door het CHMP is goedgekeurd
- De noodzaak tot informeren van patiënten over het verhoogde risico van PML als de behandeling langer dan 24 maanden wordt voortgezet en het aan de patiënt uitreiken van een exemplaar van het formulier voor continueren van de behandeling
- Er wordt een beschrijving gegeven van Immuun Reconstitutie Inflammatoir Syndroom (IRIS)
- De mogelijkheid van andere opportunistische infecties

- De noodzaak van het informeren van het Lareb over gevallen van PML
- Informatie over verlengd doseringsinterval (EID):
  - Herinnering aan de goedgekeurde dosering; verwijzing naar EU SmPC
  - De resultaten presenteren van de TOUCH-analyse waaruit een klinisch en statistisch significante verlaging van het risico op PML bleek bij patiënten die worden behandeld met EID (doseringsinterval van 6 weken) vergeleken met een standaard doseringsinterval (doseringsinterval van 4 weken).
  - Het overschakelen gebeurde meestal na 1 jaar (mediaan van 25 doseringen met standaard interval) in de secundaire definitie.
  - Informeren over een lopende studie ter beoordeling van de werkzaamheid, verdraagbaarheid en veiligheid van een omschakeling naar EID na ten minste 12 maanden met goedgekeurde dosering.
  - Gegevens presenteren uit FK/FD/werkzaamheidsmodellen die gebaseerd zijn op gegevens uit klinische onderzoeken die suggereren dat de werkzaamheid van dosering per 6 weken meer lijkt op 4 weken als dit > 1 jaar na de maandelijkse behandeling plaatsvindt.
  - Gegevens presenteren uit FK/FD/werkzaamheidsmodellen die gebaseerd zijn op het RESTORE-onderzoek dat aangeeft dat het risico van terugkeer van ziekteactiviteit van MS waarschijnlijker is bij een hoger lichaamsgewicht (> 80 kg) of bij langere doseringsintervallen (> 7 weken).

## **SAMENVATTING UPDATE VERSIE 18**

Aanvullende informatie over verlengd doseringsinterval (EID). Er is ook enige stroomlijning van informatie aangebracht die de leesbaarheid ten goede komt. Dit volgt op de goedkeuring door het Europees Geneesmiddelenbureau van een update van de SmPC op 3 oktober 2019.

Er is extra materiaal voor de patiënt. Zorgverleners wordt verzocht dit materiaal aan de patiënt mee te geven.

# INHOUDSOPGAVE

<b>1 INLEIDING</b>	<b>5</b>
<b>2 OPPORTUNISTISCHE INFECTIES WAARONDER PML</b>	<b>6</b>
2.1 Definitie	6
2.2 Herpesinfecties	6
2.3 Progressieve multifocale leuko-encefalopathie	6
2.3.1 Epidemiologie	6
2.3.2 Etiologie	7
2.3.3 Pathologie	7
2.3.4 PML bij patiënten die behandeld worden met natalizumab	8
2.3.5 Risicofactoren voor PML	8
2.3.6 Verlenging van het doseringsinterval ter beperking van het risico op PML	10
2.3.7 Aanbevolen monitoring van patiënten	13
2.3.8 De diagnose van PML	15
2.3.9 Behandeling van PML	18
2.3.10 Prognose	21
2.3.11 PML diagnose na staken van natalizumab	22
<b>3 INFORMATIEMATERIAAL</b>	<b>23</b>
3.1 Patiënten informeren over de voordelen en risico's	23
3.2 Waarschuwingskaart voor patiënten	24
3.3 Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb	24
3.4 Contact gegevens Medische Afdeling Biogen Netherlands B.V.	24
<b>4 REFERENTIES</b>	<b>25</b>
<b>5 BIJLAGEN</b>	<b>28</b>
Bijlage 1. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC)	47
Bijlage 2. Bijsluiter	47
Bijlage 3. Waarschuwingskaart voor patiënten	47
Bijlage 4. Formulieren voor aanvang, voortzetting en stoppen van de behandeling	47

# 1 INLEIDING

Deze richtlijn is uitgewerkt in overeenstemming met de voorwaarden in de handelsvergunning van het geneesmiddel en is bedoeld voor artsen die behandeling met natalizumab starten en begeleiden om de risico's te minimaliseren en te zorgen voor effectief gebruik. Dit document bevat informatie die moet worden gebruikt samen met de officiële productinformatie (samenvatting van de productkenmerken, SmPC) van natalizumab (*bijlage 1*) en wordt ondersteund door het formulier voor aanvang, het formulier voor voortzetting en het formulier voor het stoppen van de behandeling (*bijlage 4*). Deze richtlijn biedt aanvullende risicobeperkende maatregelen; zie de SmPC voor primaire richtlijnen.

Het informatiepakket voor artsen bevat ook een exemplaar van de bijsluiter en waarschuwingskaart voor patiënten (*bijlage 2 en bijlage 3*).

Het wordt aanbevolen dat artsen die behandeling met natalizumab starten, de relevante onderdelen van dit document delen met de radiologen die betrokken zijn bij de differentiaaldiagnose van progressieve multifocale leukencefalopathie (PML).

Deze richtlijn is primair gericht op PML, dat op dit moment de belangrijkste bijwerking is bij patiënten die worden behandeld met natalizumab, en biedt artsen praktische aanbevelingen die niet in de officiële productinformatie (SmPC) staan vermeld.

Andere belangrijke bijwerkingen van natalizumab en informatie over de patiënten-populaties die geschikt zijn voor behandeling met natalizumab zijn uitgebreid beschreven in de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) en artsen moeten ervoor zorgen dat deze richtlijn samen met de officiële productinformatie (SmPC) wordt gebruikt.

## 2 OPPORTUNISTISCHE INFECTIES WAARONDER PML

Voorschrijvers dienen zich ervan bewust te zijn dat PML en andere opportunistische infecties op kunnen treden tijdens de behandeling met natalizumab en dienen deze gevallen mee te nemen in de differentiaaldiagnose van alle infecties die optreden bij patiënten die behandeld worden met natalizumab. PML gevallen zijn ook gemeld bij patiënten tot 6 maanden na de laatste dosering van natalizumab. Patiënten, hun partners en verzorgers dienen ook op de hoogte te worden gesteld van symptomen die een aanwijzing kunnen zijn voor vroege PML en dienen alert te blijven op deze symptomen tot 6 maanden na beëindiging van de behandeling (zie paragraaf 4.2, bijlage 3 en bijlage 4).

Als een opportunistische infectie wordt vermoed, dient de toediening van natalizumab te worden opgeschort totdat een dergelijke infectie op basis van nader onderzoek kan worden uitgesloten.

### 2.1 Definitie

Een opportunistische infectie wordt gedefinieerd als een infectie als gevolg van een organisme dat gewoonlijk geen ziekte veroorzaakt of slechts een milde of zelflimiterende ziekte bij mensen met een normaal functionerend immuunsysteem, maar die een ernstig ziektebeeld veroorzaakt bij mensen met een verstoorde immuniteit.

### 2.2 Herpesinfecties

Natalizumab verhoogt het risico op het ontwikkelen van encefalitis, meningitis en acute retinale necrose (ARN), veroorzaakt door herpes simplex en varicella zoster virussen:

- Encefalitis, meningitis: tot de postmarketing ervaring behoren meldingen van ernstige, levensbedreigende en soms fatale gevallen bij patiënten met multiple sclerose (MS) die natalizumab krijgen.
- ARN: dit is een zeldzame, plots optredende virale infectie van het netvlies die kan leiden tot blindheid. Bij postmarketingervaringen zijn zeldzame gevallen van acute retinale necrose (ARN) waargenomen bij patiënten die natalizumab kregen toegediend. Er hebben zich enkele gevallen voorgedaan bij patiënten met herpesinfecties in het centrale zenuwstelsel (CZS) [zoals herpesmeningitis en encefalitis]. Patiënten met symptomen zoals verminderde gezichtsscherpte, roodheid en pijnlijke ogen moeten worden doorverwezen voor onderzoek van het netvlies op ARN.

### 2.3 Progressieve multifocale leuko-encefalopathie

#### 2.3.1 Epidemiologie

PML is een subacute, zich geleidelijk aan ontwikkelende infectie van het CZS veroorzaakt door het John Cunningham virus (JCV). Rond 1930 is deze aandoening voor het eerst beschreven en de term PML werd in 1958 geïntroduceerd. Aanvankelijk werd de ziekte omschreven als een zeldzame complicatie van lymfoproliferatieve ziekten bij patiënten van middelbare leeftijd en ouder (Astrom,

1958). Er zijn gevallen gemeld die optraden als gevolg van behandeling met immunosuppressiva (IS) bij patiënten met auto-immuunaandoeningen en bij patiënten na orgaantransplantatie.

Een seroprevalentieonderzoek met behulp van het serum anti-JCV-antilichaam assay (STRATIFY JCV) dat bij meer dan 6000 patiënten met MS werd uitgevoerd, toonde aan dat de prevalentie van anti-JCV-antilichamen ongeveer 55% is. In een cross-sectioneel onderzoek van patiënten met MS is gemeld dat de prevalentie van anti-JCV-antilichamen in de Europese Unie varieert van 48,8% tot 69,5%, ongeacht de behandeling (Bozic et al., 2014). In de MS-populatie werd de prevalentie van anti-JCV-antilichamen groter naarmate de patiënten ouder waren en was de prevalentie in alle geteste cohorten bij vrouwen lager dan bij mannen. Deze bevindingen zijn consistent met de in de literatuur beschreven data voor gezonde volwassenen, waarbij gelijkwaardige methodologieën werden gebruikt [Egli 2009; Kean 2009; Knowles 2003; Stolt 2003]. Over het algemeen leek de prevalentie van anti-JCV-antilichamen niet afhankelijk te zijn van eerder gebruik van IS, eerdere blootstelling aan natalizumab of de duur van de blootstelling aan natalizumab.

### 2.3.2 Etiologie

PML beïnvloedt de subcorticale witte stof [Safak and Khalili 2003] en wordt veroorzaakt door de reactivatie van het JCV, een humaan polyomavirus [Berger 1998]. De triggers voor JCV-replicatie zijn niet bekend, maar kunnen het gevolg zijn van een samenloop van risicofactoren, waarvan een gecompromitteerd cellulair immuunsysteem er één is. Men denkt dat initiële infectie met JCV tijdens de vroege kinderjaren plaatsvindt, waarna het virus voornamelijk in de nieren aanwezig blijft. Infectie met het archtype virus veroorzaakt geen ziekte. Er wordt echter gedacht dat mutaties in de niet-coderende regio en vervolgens in de regio coderend voor het capsid-eiwit in het virale deoxyribonucleïnezuur (DNA) leiden tot een pathogene vorm die de hersenen kan binnendringen en het CZS kan infecteren. Gekoppeld met een gecompromitteerd immuunsysteem (bijv. als gevolg van infectie met humaan immunodeficiëntievirus [HIV], systemische immunosuppressie, gebruik van antineoplastische middelen of bepaalde maligne aandoeningen) kan dit neurotrope virus opnieuw geactiveerd worden, met PML tot gevolg [Berger and Khalili 2011; Gorelik 2011; Kappos 2007; Khalili 2007; Reid 2011; Van Loy 2013; White and Khalili 2011].

### 2.3.3 Pathologie

Replicatie van het JCV in de hersenen veroorzaakt een lytische infectie van oligodendrocyten resulterend in de wijdverbreide destructie van myeline. Microscopische laesies ontwikkelen zich in de subcorticale witte stof, worden groter en kunnen zich bij een Magnetisch Resonantie (MRI)-onderzoek tot een kenmerkend patroon samenvoegen.

Naast oligodendrocyten kan JCV ook cerebellaire granulaire neuronen infecteren wat resulteert in JCV granulaire neuropathie (GCN). JCV GCN is geassocieerd met mutaties in de C-terminus van het JCV VP1 gen dat codeert voor het 'major capsid protein'. JCV GCN kan afzonderlijk optreden of in combinatie met PML. Er zijn zeer zeldzame gevallen van JCV GCN gerapporteerd in patiënten die werden behandeld met natalizumab [Agnihotri 2014; Schippling 2013].

### 2.3.4 PML bij patiënten die behandeld worden met natalizumab

Voorafgaande aan registratie werd er tijdens uitgebreide klinische onderzoeken melding gemaakt van 2 gevallen van PML bij patiënten met MS en een volledige veiligheidsanalyse onthulde nog 1 aanvullend geval in een klinisch onderzoek bij een patiënt met de ziekte van Crohn [Yousry 2006]. In de postmarketing setting is het risico op PML tijdens de eerste 6 behandeljaren goed gekarakteriseerd en zijn de verschillende risico's op PML in verschillende subgroepen patiënten geïdentificeerd (zie paragraaf 2.3.5).

### 2.3.5 Risicofactoren voor PML

De volgende risicofactoren zijn in verband gebracht met de ontwikkeling van PML tijdens behandeling met natalizumab:

- **De aanwezigheid van anti-JCV-antilichamen in bloed of serum.** Patiënten die anti-JCV-antilichaam positief zijn, hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van PML vergeleken met patiënten die anti-JCV-antilichaam negatief zijn. PML treedt echter alleen op bij een minderheid van de patiënten die anti-JCV positief zijn, omdat JCV infectie slechts één van een aantal stappen is, die zijn vereist voor de ontwikkeling van PML. De anti-JCV antilichaam assay is van het grootste belang bij het stratificeren van PML risico wanneer een positief testresultaat wordt gebruikt in combinatie met de andere geïdentificeerde risicofactoren die hieronder worden beschreven.
- **Duur van de behandeling.** Het risico op PML neemt toe met de duur van de behandeling met natalizumab, vooral na 2 jaar.
- **Eerdere behandeling met immunosuppressieve therapie.** Patiënten die eerder zijn behandeld met een IS vóór aanvang van de behandeling met natalizumab lopen ook een groter risico om PML te ontwikkelen.

Patiënten die alle 3 risicofactoren voor PML hebben (d.w.z. anti-JCV-antilichaam positief zijn, en natalizumab-behandeling gedurende meer dan twee jaar hebben gekregen, en eerder behandeld met IS) hebben een hoger risico op PML. Bij anti-JCV-antilichaampositieve patiënten die met natalizumab zijn behandeld en niet eerder IS hebben gebruikt, wordt de hoogte van de anti-JCV-antilichaamrespons (index) geassocieerd met de hoogte van het risico op PML (d.w.z. het risico is groter bij patiënten die een hoge antilichaamindex hebben vergeleken met die met een lage index). Recent bewijs suggereert dat het risico op PML laag is bij een index kleiner of gelijk aan 0,9 en boven 1,5 aanzienlijk stijgt voor patiënten die langer dan 2 jaar met natalizumab zijn behandeld [Ho 2017].

Onafhankelijk van de aan- of afwezigheid van risicofactoren voor PML is verhoogde klinische alertheid op PML noodzakelijk bij alle patiënten die met natalizumab worden behandeld en gedurende 6 maanden na het stoppen van de behandeling.

Het algoritme voor PML-risicoschattingen (Figuur 1) vat het PML-risico samen in relatie tot anti-JCV-antilichaamstatus, voorafgaand gebruik van IS en duur van de behandeling met natalizumab (per behandeljaar) en stratificeert dit risico naar indexwaarde, waar van toepassing.

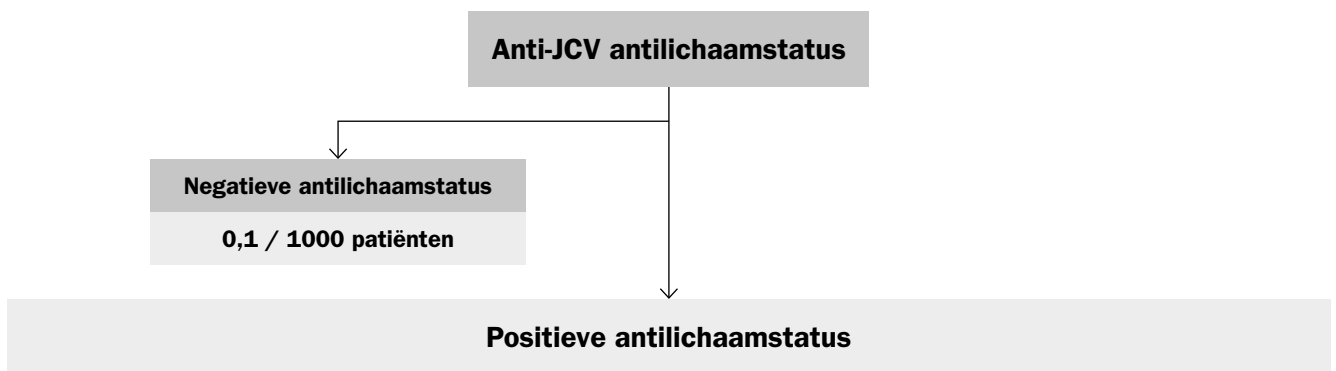
- Voor anti-JCV-antilichaam-negatieve patiënten: PML-risicoschattingen zijn gebaseerd op post-marketing gegevens van ongeveer 125.000 aan natalizumab blootgestelde patiënten bij wie de geschatte incidentie van PML voor anti-JCV-antilichaamnegatieve patiënten 0,1/1000 is. Anti-JCV-antilichaam-negatieve patiënten kunnen toch nog risico lopen op PML door bijvoorbeeld een nieuwe JCV-infectie, fluctuerende antilichaamstatus of een vals-negatief testresultaat.
- Voor anti-JCV-antilichaam-positieve patiënten: risicoschattingen werden verkregen middels de Life-Table-methode op basis van het samengevoegde cohort van 21.696 patiënten die hebben deelgenomen aan de STRATIFY-2, TOP, TYGRIS, en STRATA klinische onderzoeken.



De risicoschattingen van de Life-Table-methode zijn vooruitkijkend in jaarlijkse intervallen (bijvoorbeeld, de risicoschatting corresponderend met de periode van blootstelling aan natalizumab van 25 tot 36 maanden is het PML-risico geschat voor het volgende jaar voor patiënten die 24 maanden met natalizumab zijn behandeld). De individuele behandelduur voor elke patiënt wordt in overweging genomen waarbij rekening is gehouden met uitvallers (bijv. stoppen van de behandeling).

- Voor anti-JCV-antilichaam-positieve patiënten die niet eerder IS hebben gebruikt: de index kan het risico op PML bij met natalizumab behandelde patiënten verder stratificeren. Een hogere anti-JCV-antilichaamindex wordt geassocieerd met een verhoogd risico op PML.
- Voor anti-JCV-antilichaam-positieve patiënten die wel eerder IS hebben gebruikt: deze patiënten hebben een verhoogd risico op PML, omdat eerder gebruik van IS een onafhankelijke risicofactor voor PML is. PML-risicoschattingen voor deze patiëntenpopulatie zijn gebaseerd op klinische onderzoeksgegevens voor natalizumab, waarbij voorafgaand gebruik van IS de volgende 5 IS-behandelingen omvatte: mitoxantron, methotrexaat, azathioprine, cyclofosfamide en mycofenolaatmofetil. Het exacte mechanisme waardoor deze 5 IS-behandelingen tot een verhoogd risico op PML leiden is niet bekend. Bij patiënten met eerdere behandeling met IS tonen recente gegevens geen associatie tussen een hogere index en risico op PML. De onderliggende biologische verklaring voor dit effect is onbekend.

**Figuur 1: Algoritme voor PML-risicoschattingen**

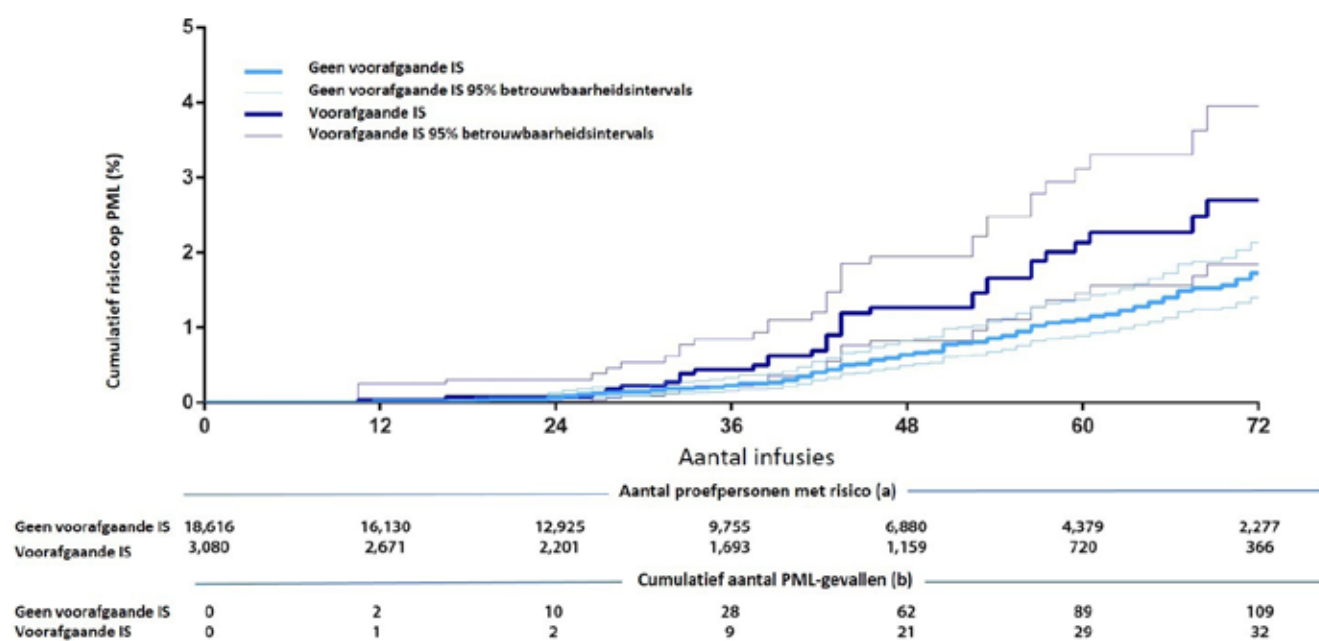


Blootstelling aan natalizumab	PML-risicoschattingen per 1000 patiënten				
	Patiënten niet eerder behandeld met immuunsuppressiva (IS)				Patiënten eerder behandeld met IS
	Geen indexwaarde	Antilichaamindex ≤ 0,9	Antilichaamindex > 0,9 ≤ 1,5	Antilichaamindex > 1,5	
<b>1-12 maanden</b>	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
<b>13-24 maanden</b>	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
<b>25-36 maanden</b>	2	0,2	0,8	3	4
<b>37-48 maanden</b>	4	0,4	2	7	8
<b>49-60 maanden</b>	5	0,5	2	8	8
<b>61-72 maanden</b>	6	0,6	3	10	6

IS = immunosuppressivum; JCV = John Cunningham-virus; PML = progressieve multifocale leuko-encefalopathie. Schattingen van het risico op PML bij anti-JCV-antilichaam-positieve patiënten werden verkregen middels de Life-Table-methode gebaseerd op het samengevoegde cohort van 21.696 patiënten die hebben deelgenomen aan de STRATIFY-2, TOP TYGRIS, en STRATA klinische onderzoeken. Verdere stratificatie van het risico op anti-JCV antilichaam-index-interval voor patiënten die niet eerder een IS hadden gebruikt werd verkregen door het totale jaarlijkse risico met de antilichaam-index-distributie te combineren. Schattingen van het risico op PML bij patiënten met anti-JCV-antilichamen die eerder zijn blootgesteld aan IS zijn gebaseerd op klinische onderzoeksgegevens met natalizumab waarbij voorafgaand gebruik van IS de volgende IS-behandelingen omvatte: mitoxantron, methotrexaat, azathioprine, cyclofosfamide en mycofenolaatmofetil. Het risico op PML bij anti-JCV-antilichaam-negatieve patiënten werd geschat op basis van postmarketing gegevens van ongeveer 125.000 aan natalizumab blootgestelde patiënten. Blootstelling tot 72 maanden wordt getoond, omdat gegevens na 6 jaar behandeling schaars zijn.

Daarnaast is voor sommige artsen een Kaplan-Meier (KM) curve wellicht nuttig voor een visuele weergave van het cumulatieve risico op PML in de tijd middels een tijd-tot-gebeurtenis-analyse (Figuur 2). In de KM curve geven PML-riscoschattingen voor een gegeven tijdstip het totale cumulatieve risico weer tot aan dat tijdstip (bijvoorbeeld, op het tijdstip van 48 maanden geeft de risicoschatting op de KM curve het totale risico tot 48 maanden weer, niet het risico tussen 24 maanden en 48 maanden). Evenals in Figuur 1 werden de gegevens voor deze analyses ook verkregen uit het samengevoegde cohort van 21.696 patiënten die hebben deelgenomen aan de STRATIFY-2, TOP, TYGRIS, en STRATA klinische onderzoeken en wordt tevens de individuele behandelingsduur voor elke patiënt in overweging genomen waarbij rekening is gehouden met uitvallers (bijv. stoppen van behandeling).

**Figuur 2: Cumulatief risico op PML in de tijd voor anti-JCV-antilichaam-positieve patiënten gestratificeerd op eerder gebruik van IS**



IS = immunosuppressivum; JCV = John Cunningham-virus; PML = progressieve multifocale leuko-encefalopathie. NB: aantal gevallen van PML na 72 infusies: geen eerder gebruik van IS = 11, eerder gebruik van IS = 4. Voor patiënten met ontbrekende gegevens over anti-JCV-antilichaamstatus en/of eerder gebruik van IS wordt de multi-imputatie methodologie gebruikt om de status te imputeren. (a) Gemiddeld aantal proefpersonen dat deelnam aan het onderzoek en bij wie aan het einde van de gespecificeerde tijd over meerdere imputaties het voorval niet was opgetreden. (b) Cumulatief aantal gevallen van PML aan het einde van de gespecificeerde tijd. Bron: TYSABRIMS/PAC-ART20/POOLED/F-TTPML-KM-PRIORIS-MI5-V2-SAS

### 2.3.6 Verlenging van het doseringsinterval ter beperking van het risico op PML

Het dient te worden opgemerkt dat het enige goedgekeurde doseringsinterval voor natalizumab 300 mg om de 4 weken toegediend via intraveneuze infusie is. Zie rubriek 4.2 van de SmPC (Dosering en wijze van toediening) voor de momenteel goedgekeurde dosering. Huidige data afkomstig uit de dagelijkse praktijk ondersteunen dat er sprake is van een significante afname van het risico op PML bij anti-JCV-antilichaam-positieve patiënten die zijn behandeld met een gemiddeld natalizumab-doseringsinterval van ongeveer 6 weken in vergelijking met het goedgekeurde doseringsschema van om de 4 weken (zie rubriek 5.1 van de SmPC [Farmacodynamische eigenschappen]). Volgens rubriek 4.4 van de SmPC (Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) dient voorzichtigheid te worden betracht met het verlengen van het doseringsinterval van natalizumab aangezien er geen prospectieve gerandomiseerde gecontroleerde klinische onderzoeken zijn gedaan ter beoordeling van

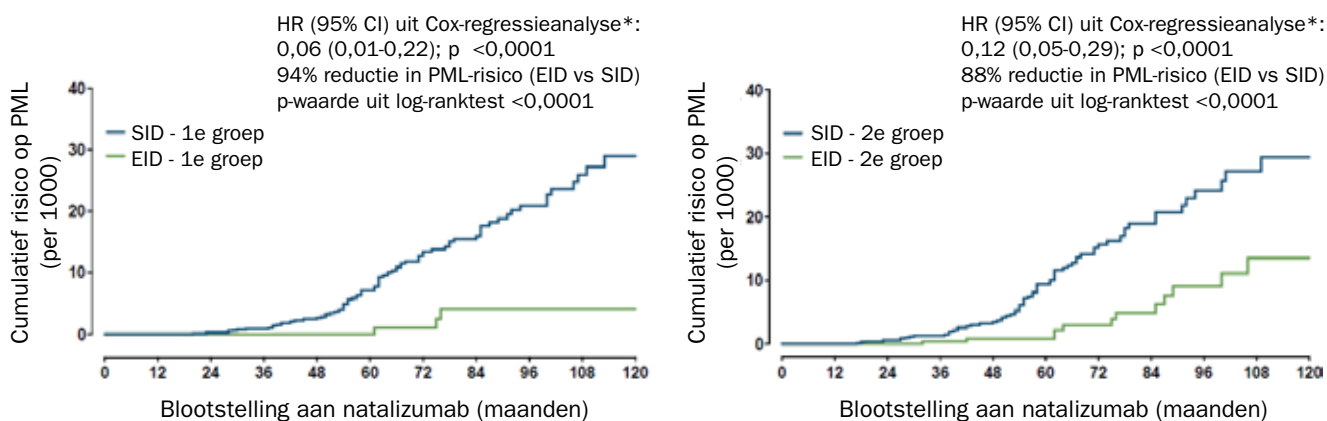
de werkzaamheid van dosering om de 6 weken en de risico-batenverhouding voor andere doseringsintervallen dan om de 4 weken niet is vastgesteld. De werkzaamheid, verdraagbaarheid en veiligheid van verlenging van het doseringsinterval tot om de 6 weken bij patiënten die gedurende  $\geq 1$  jaar stabiel zijn met dosering om de 4 weken wordt momenteel onderzocht in een prospectief gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek ('NOVA' study [109MS329], <https://www.clinicaltrialsregister.eu/>; <https://clinicaltrials.gov>, NCT03689972).

### **Beknorte resultaten van data afkomstig uit de dagelijkse praktijk over toediening met verlengd interval**

In 2017 werd in de Verenigde Staten een vooraf gespecificeerde retrospectieve analyse uitgevoerd bij natalizumab behandelde anti-JCV-antilichaam-positieve patiënten om het risico op PML te vergelijken tussen patiënten die de goedgekeurde dosis kregen en patiënten die het middel met een verlengd doseringsinterval (extended interval dosing, EID) kregen. Omdat er geen consensus was over één definitie van EID-gebruik, werden 3 definities vooraf gespecificeerd voor de verschillende behandelpraktijken; PML-gevallen werden echter alleen waargenomen bij de primaire en secundaire definitie.

Bij de primaire definitie werd EID vastgesteld op basis van de laatste 18 maanden van blootstelling aan natalizumab. Uit daaropvolgende analyses bleek dat het merendeel van de geïnccludeerde EID-patiënten de goedgekeurde dosis had ontvangen gedurende de eerste 18 maanden van blootstelling aan natalizumab en dat het mediane aantal van infusies dat EID-patiënten kreeg aan of na het begin van de gedefinieerde EID-periode tussen 12,0 en 17,0 infusies lag voor de primaire en secundaire definities. De secundaire definitie hield in: EID-periode van  $\geq 6$  maanden dat op enig moment tijdens de behandelgeschiedenis kon voorkomen, waarbij het merendeel van de geïnccludeerde EID-patiënten overgeschakelde naar EID na  $> 1$  jaar op de goedgekeurde dosis (mediaan aantal van 25 doses). Voor beide definities hadden EID-patiënten gemiddelde doseringsintervallen van ongeveer 6 weken. KM-schattingen van tijd tot PML en risico's op PML voor EID versus de goedgekeurde dosis worden weergegeven in Figuur 3. Uit de analyses kwam dat EID-behandeling, na een periode van behandeling met het goedgekeurde doseringsinterval, gepaard gaat met een statistisch en klinisch significant lager risico op PML dan de goedgekeurde dosis bij anti-JCV-antilichaam-positieve patiënten. In deze dataset waren geen effectiviteitsdata beschikbaar, waardoor er geen conclusies konden worden getrokken over de risico-batenverhouding van EID. Ondanks dat volgens deze analyse het risico op PML bij EID-patiënten lager kan zijn, dienen patiënten die worden behandeld met EID te worden gecontroleerd op PML volgens dezelfde richtlijnen als voor patiënten die de goedgekeurde dosis krijgen (rubriek 4.4 van de SmPC [Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik]).

**Figuur 3: Kaplan-Meier-schattingen van het cumulatieve risico op PML voor primaire (A) en secundaire (B) EID-analyses**



	Aantal patiënten met risico†											Aantal patiënten met risico†											
<b>SID-groep</b>	13.132	13.132	10.596	7850	5989	4236	2775	1823	1205	734	296	<b>SID-groep</b>	15.424	13.104	8083	5629	4134	2829	1756	1117	718	440	172
<b>EID-groep</b>	1988	1988	1817	1502	1225	958	700	515	374	247	113	<b>EID-groep</b>	3331	3285	2949	2463	1990	1494	1063	756	535	342	145

	Cumulatief aantal gevallen van PML‡											Cumulatief aantal gevallen van PML‡											
<b>SID-groep</b>	0	0	3	9	22	45	68	74	82	87	89	<b>SID-groep</b>	0	0	6	11	22	43	58	63	68	70	71
<b>EID-groep</b>	0	0	0	0	0	0	1	3	3	3	3	<b>EID-groep</b>	0	0	0	1	2	2	5	7	10	12	12

BI = betrouwbaarheidsinterval; EID = verlengd doseringsinterval; HR = hazardratio; PML = progressieve multifocale leuko-encefalopathie; SID = standaard doseringsinterval. \* Cox-model van EID versus SID includeert leeftijd, geslacht, eerder gebruik van immunosuppressiva, EID/SID-groep en kalenderjaar bij aanvang van de natalizumab-therapie als covariabelen. † Aantal patiënten dat nog deelnam aan het onderzoek en aan het einde van de gespecificeerde tijd geen PML had. ‡ Cumulatief aantal gevallen van PML aan het einde van de gespecificeerde tijd.

## Resultaten van effectiviteits-modelleringsgegevens

Eerdere blootstelling/respons modellen [Muralidharan 2017] suggereerden dat de effectiviteit lager zou zijn als patiënten startten met natalizumab in een andere dosering dan 300 mg om de 4 weken. Onafhankelijke publicaties over de behandel-effectiviteit met langere doseringsintervallen in de klinische praktijk betroffen patiëntenpopulaties die aanvankelijk om de 4 weken een dosis kregen en vervolgens overschakelden op langere doseringsintervallen [Bomprezzi and Pawate 2014; Yamout 2018; Zhovtis Ryerson 2016]. Bijgewerkte farmacokinetische (PK)/farmacodynamische (PD)/werkzaamheidsmodellen met data van klinische studies gedaan door de houder van de handelsvergunning, wijzen erop dat de effectiviteit van toediening om de 6 weken meer vergelijkbaar is met de goedgekeurde dosis wanneer patiënten worden overgeschakeld op 6-weekse toediening als ze  $\geq 1$  jaar zijn behandeld met de goedgekeurde dosis. Uit de RESTORE data [Fox 2014] (n=175), waarin alleen patiënten waren geïncludeerd die  $\geq 1$  jaar waren behandeld met de goedgekeurde dosis zonder terugval in het jaar ervoor, werden PK/PD effectiviteitsmodellen ontwikkeld om het risico op terugkeer van MS-ziekteactiviteit te onderzoeken voor patiënten met verschillende lichaamsgewichten (40-59 kg, 60-79 kg, 80-99 kg, 100-120 kg) en doseringsintervallen (om de 5 weken, om de 6 weken, om de 7 weken en om de 8 weken). De modellen wijzen erop dat het risico op terugkeer van MS-ziekteactiviteit bij patiënten die overschakelen op langere doseringsintervallen toeneemt met het lichaamsgewicht (in het bijzonder  $\geq 80$  kg) en de lengte van het doseringsinterval (in het bijzonder  $\geq 7$  weken) [Chang 2019]. Er zijn geen prospectieve onderzoeken voltooid om deze modellen te valideren. Het wordt aanbevolen dat artsen patiënten die overschakelen op een ander doseringsinterval monitoren op mogelijke tekenen van terugkeer van MS-ziekteactiviteit, op dezelfde wijze als bij patiënten die overschakelen op een andere therapie, en nota nemen van de informatie in de SmPC en dit document. Frequentere controle wordt aanbevolen bij patiënten met een hoger lichaamsgewicht ( $\geq 80$  kg) of langere doseringsintervallen ( $\geq 7$  weken).

## 2.3.7 Aanbevolen monitoring van patiënten

### Testen op anti-JCV-antilichamen

Het testen van serum op anti-JCV-antilichamen verstrekt ondersteunende informatie voor risicostratificatie van de behandeling met natalizumab. Het wordt aanbevolen om te testen op anti-JCV-antilichamen in serum vóór aanvang van de behandeling met natalizumab of bij patiënten met een onbekende antilichaamstatus die natalizumab krijgen. Anti-JCV-antilichaam-negatieve patiënten kunnen nog steeds risico lopen op PML door bijvoorbeeld een nieuwe JCV-infectie, fluctuerende antilichaamstatus of een vals-negatief testresultaat. Het wordt aanbevolen om anti-JCV-antilichaam-negatieve patiënten en patiënten met een lage index, die niet eerder met een IS zijn behandeld, om de 6 maanden opnieuw te testen zodra ze 2 jaar met natalizumab zijn behandeld om geschikte MRI-monitoring van de patiënt te bepalen.

***Patiënten die op enig moment anti-JCV-antilichaam-positief testen, moeten worden beschouwd als patiënten met een verhoogd risico op het ontwikkelen van PML, onafhankelijk van voorafgaande of daaropvolgende antilichaamtestresultaten.***

Er dienen uitsluitend geschikte en gevalideerde testen te worden gebruikt, bijv. STRATIFY JCV® DxSelect™ [Lee 2013]. De anti-JCV antilichaam assay dient niet te worden gebruikt voor het diagnosticeren van PML. Anti-JCV antilichaamtesten dienen niet te worden uitgevoerd tijdens of gedurende tenminste 2 weken na plasmaferese (PLEX) vanwege de eliminatie van antilichamen uit het serum.

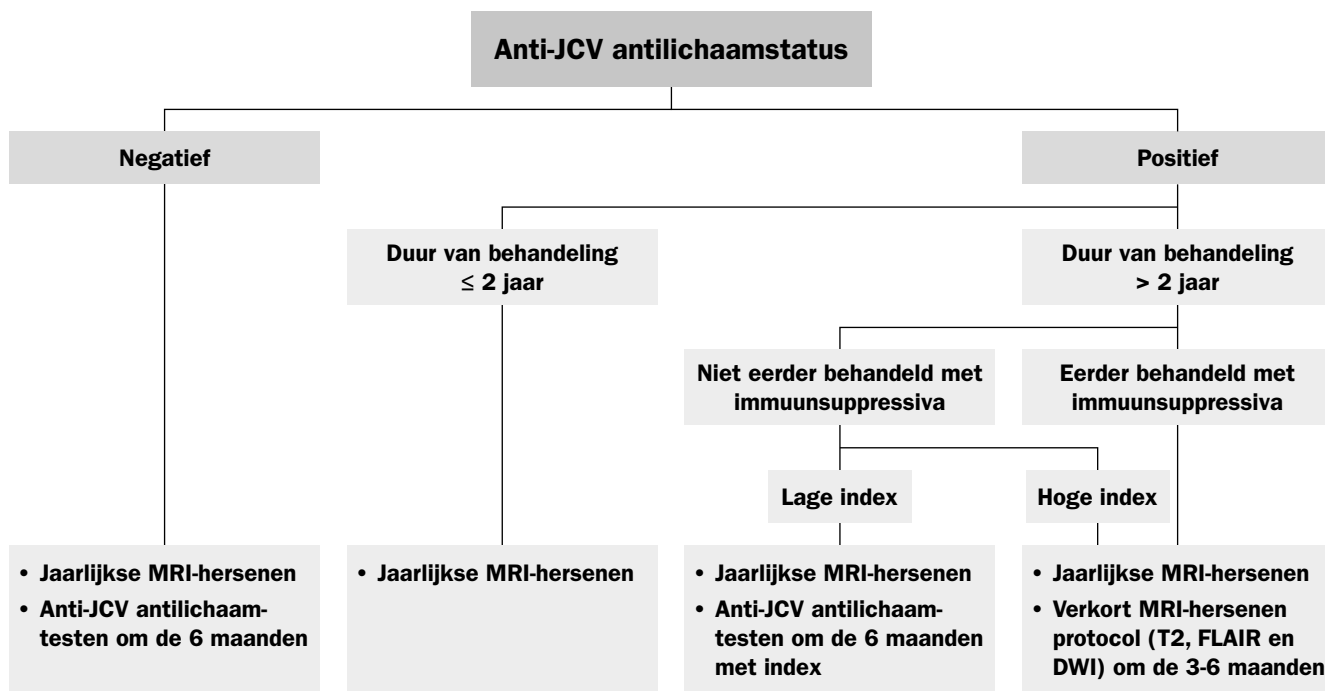
### Aanbevolen MRI-monitoring voor de vroege detectie van PML

In de klinische praktijk is gebleken dat MRI een nuttig hulpmiddel is voor het monitoren van patiënten met MS. Het kan bijdragen aan het differentiëren tussen PML-laesies en MS-plaques bij patiënten die nieuwe neurologische symptomen of tekenen ontwikkelen tijdens behandeling. Regelmatige MRI-controle bij patiënten met een hoog risico op PML kan leiden tot een eerdere diagnose van PML en betere klinische uitkomsten [Prosperini 2016; Scarpazza 2019; Wattjes 2015]. Aanbevelingen voor MRI-monitoring worden hieronder samengevat:

- a) **Voor aanvang van de behandeling met natalizumab moet een recente, volledige MRI (Tabel 1) (doorgaans niet ouder dan 3 maanden) beschikbaar zijn ter referentie en dient de MRI ten minste één keer per jaar worden herhaald.** Artsen moeten de jaarlijkse volledige MRI bij alle met natalizumab behandelde patiënten evalueren op verschijnselen van PML.
- b) **Bij patiënten met een verhoogd risico op PML moet worden overwogen om frequentere MRI-monitoring (bijv. om de 3 tot 6 maanden) te verrichten middels een verkort protocol (Tabel 1).** Daartoe behoren:
  - Patiënten die alle 3 de risicofactoren voor PML hebben (d.w.z. zij zijn anti-JCV-antilichaampositief en zijn meer dan 2 jaar met natalizumab behandeld, en hebben eerder een behandeling met IS gekregen)of
  - Patiënten met een hoge anti-JCVantilichaamindex die meer dan 2 jaar met natalizumab zijn behandeld en niet eerder met IS zijn behandeld.

Huidig bewijs suggereert dat het risico op PML laag is bij een index kleiner of gelijk aan 0,9 en aanzienlijk toeneemt boven 1,5 voor patiënten die meer dan 2 jaar met natalizumab zijn behandeld. Bij beslissingen over MRI-monitoring moet dit bewijs in overweging worden genomen en voor patiënten met indexwaarden tussen 0,9 en 1,5 wordt het oordeel aan de arts gelaten. In Figuur 4 staat een samenvatting van de aanbevolen monitoring.

**Figuur 4: Aanbevolen monitoring van patiënten**



DWI = diffusion-weighted imaging (diffusiegewogen beeldvorming); FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery; JCV = John Cunningham-virus; MRI = magnetic resonance imaging (beeldvorming met magnetische resonantie).

**Tabel 1: MRI-protocollen**

Veldsterkte scanner >1,5 T, plakdikte ≤5 mm zonder tussenruimte en met gehele hersenen zichtbaar. Axiale afbeeldingen voorgeschreven vanuit de subcallosale lijn.

<b>Volledig MRI-protocol</b> (Baseline en jaarlijkse routine scans voor alle patiënten)	<b>Verkort MRI-protocol</b> (Veiligheidsmonitoring bij patiënten met een verhoogd risico)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sagittale en axiale 2D-FLAIR of 3D-FLAIR</li> <li>• Axiale FSE-proton density/T2</li> <li>• Axiale DWI met ADC</li> <li>• Axiale SE T1-gewogen pre- en post-contrastmiddel of 3D T1-gewogen pre- en post-contrastmiddel</li> <li>• Injectie met Gd 0,1 mmol/kg in 30 seconden</li> <li>• Delay van 5 minuten na injectie met contrastmiddel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sagittale en axiale 2D-FLAIR of sagittale 3D-FLAIR met axiale en coronale reformat</li> <li>• Axiale FSE-proton density/T2</li> <li>• Axiale DWI met ADC</li> </ul>

2D = 2-dimensionaal; 3D = 3-dimensionaal; ADC = apparent diffusion coefficient (schijnbare diffusiecoëfficiënt); DWI = diffusion-weighted imaging (diffusiegewogen beeldvorming); FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery; FSE = fast spin echo (snelle spin-echo); Gd = gadolinium; MRI = magnetic resonance imaging (beeldvorming met magnetische resonantie); SE = spinecho.

Wanneer er MRI-laesies worden gedetecteerd die op PML wijzen, moet het volledige MRI-protocol worden uitgebreid met contrast-verhoogde T1-gewogen beeldvorming voor het detecteren van inflammatoire kenmerken en het mogelijke samenvallen van PML en PML-immunreconstitutie-inflammatoir syndroom (IRIS), vooral tijdens follow-up. Daarnaast wordt aanbevolen dat de behandelend arts bij een aanvraag voor een vervolg-MRI de radioloog informeert dat PML of andere opportunistische infecties bij de differentiaaldiagnose overwogen worden.

### 2.3.8 De diagnose van PML

De door de American Academy of Neurology gepubliceerde consensusverklaring over diagnostische criteria voor PML vereist klinische, radiografische en virologische bevindingen of typische histopathologische bevindingen en de aanwezigheid van JCV [Berger 2013]. De bovengenoemde criteria maken een hersenbiopsie overbodig maar vereisen compatibele klinische en MRI-bevindingen plus de detectie van JVC-DNA in de cerebrospinale vloeistof (CSF) via de polymerase chain reaction (PCR) voor een definitieve PML-diagnose; gebaseerd op een alternatief indelingsstelsel worden artsen er echter op gewezen dat bij met natalizumab behandelde MS patiënten de diagnose PML bevestigd kan worden beschouwd in afwezigheid van klinische symptomen [Dong-Si 2012; Dong-Si 2014] (zie rubriek 2.3.8.4).

#### Algemene uitgangspunten

- Bij alle patiënten die met natalizumab worden behandeld dient regelmatig een klinisch follow-up onderzoek plaats te vinden zodat een vroege detectie van veranderingen in de neurologische toestand mogelijk is. **Wanneer nieuwe neurologische symptomen zich ontwikkelen in patiënten die met natalizumab worden behandeld, dient PML altijd als diagnose te worden overwogen.**
- Patiënten en hun partners en verzorgers, dienen op de hoogte te worden gesteld van symptomen die een aanwijzing kunnen zijn voor vroege PML (zie paragraaf 3.2, bijlage 3 en bijlage 4) en voorgelicht te worden over de noodzaak om alert te zijn op deze symptomen wanneer de patiënt behandeld wordt met natalizumab, en ook gedurende ongeveer 6 maanden na de laatste toediening van natalizumab (PML is ook gerapporteerd in de 6 maanden na de laatste toediening van natalizumab in patiënten die geen PML-symptomen hadden op het moment van stoppen met de behandeling).
- **In alle gevallen waarin verder onderzoek naar een verandering in de neurologische toestand of verandering in de hersen MRI is geïndiceerd dient het gebruik van natalizumab te worden opgeschort en mag het niet opnieuw worden gestart totdat niet-MS-pathologie overtuigend is uitgesloten. Op basis van de PD van het geneesmiddel wordt van een tijdelijke opschorting van behandeling met natalizumab gedurende dagen of weken, niet verwacht dat het de therapeutische werkzaamheid in gevaar brengt (zie paragraaf 2.3.6). De dosering van natalizumab mag alleen opnieuw worden gestart als de diagnose PML overtuigend is uitgesloten (zo nodig door herhaald klinisch, MRI en laboratoriumonderzoek als de verdenking op PML blijft bestaan).**
- Het besluit om gebruik van natalizumab op te schorten, kan gebaseerd zijn op de aanvankelijke klinische presentatie, MRI-resultaten, de ontwikkeling van symptomen of aanwijzingen en/of de reactie op behandeling met corticosteroiden.

**Als PML wordt bevestigd moet de toediening van natalizumab definitief worden gestaakt.**

#### Klinische differentiatie

Nieuwe of opnieuw optredende neurologische symptomen dienen zorgvuldig beoordeeld te worden om de onderliggende pathologie vast te stellen. Bij een patiënt bij wie MS onder controle is, kunnen zulke veranderingen een klinisch vermoeden van PML (of een andere opportunistische infectie) ondersteunen. Het is belangrijk om op te merken dat de aanwezigheid van nieuwe neurologische symptomen niet nodig is om een diagnose van PML vast te stellen (in aanwezigheid van ander bevestigend tekenen of symptomen) en er zijn gevallen van asymptomatische PML gemeld. Bij asymptomatische patiënten met zowel hoog als laag risico moet een nieuwe vermoede laesie bij de aanbevolen MRI-evaluatie voor het monitoren van het risico op PML zorgvuldig worden geëvalueerd,

vooral wanneer een verkort protocol is uitgevoerd (zie paragraaf 2.3.8.3). In tabel 2 worden de klinische kenmerken getoond die mogelijk bijdragen aan differentiatie tussen MS en PML. Hierbij moet worden opgemerkt dat de tabel niet allesomvattend is, en dat er veel overlap tussen de symptomen van de 2 aandoeningen kan bestaan. **Artsen dienen zich ervan bewust te zijn dat de klinische kenmerken van PML, of andere opportunistische infecties, moeilijk te onderscheiden kunnen zijn van MS, met name vroeg in de ontwikkeling van de ziekte.** Het is belangrijk de voorgeschiedenis en het patroon van eerdere en huidige symptomen en aanwijzingen in acht te nemen omdat dit de behandeling van met natalizumab behandelde patiënten faciliteert.

**Tabel 2. Klinische kenmerken van MS en PML**

	Kenmerken indicatief voor	
	MS	PML
<b>Aanvang</b>	<b>Acuut</b>	<b>Subacuut</b>
<b>Ontwikkeling</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gedurende uren tot dagen</li> <li>• Stabiliseert zich gewoonlijk</li> <li>• Verdwijnt spontaan, zelfs zonder behandeling</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gedurende weken</li> <li>• Progressief</li> </ul>
<b>Klinische presentatie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diplopie</li> <li>• Paresthesie</li> <li>• Paraparese</li> <li>• Neuritis optica</li> <li>• Myelopathie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afasie</li> <li>• Gedrags- of cognitieve veranderingen en neuropsychologische veranderingen</li> <li>• Retrochiasmale visuele gebreken</li> <li>• Hemiparese</li> <li>• Convulsies</li> <li>• Ataxie (bij GCN)</li> </ul>

GCN = granulaire celneuronopathie; MRI = magnetic resonance imaging (beeldvorming met magnetische resonantie); MS = multipole sclerose; PML = progressieve multifocale leuko-encefalopathie. **NB: PML kan aanwezig zijn met andere klinische kenmerken dan vermeld in deze tabel. PML kan met MRI gedetecteerd worden voordat klinische kenmerken ontstaan.** [Kappos 2011]

Als PML wordt overwogen in de differentiaal diagnose, dient zo spoedig mogelijk nader onderzoek te worden verricht, inclusief een MRI-beoordeling (Tabel 3) en een lumbaalpunctie en een onderzoek van de CSF. De toediening van natalizumab moet worden gestaakt tot PML (of een andere opportunistische infectie) kan worden uitgesloten.

PML-symptomen geven een multifocaal patroon van demyelinisatie. Visuele, motorische en cognitieve deterioratie zijn bijna altijd aanwezig in de gevorderde stadia van de infectie, met regelmatig voorkomende uitgespreide laesies, corticale blindheid, aanzienlijke zwaktes (zoals hemiparese) en gedragsveranderingen. Andere symptomen zijn onder meer sensorische stoornissen, vertigo en convulsies (Berger 1998). Deze symptomen en de ontwikkeling ervan, kunnen bijdragen aan de differentiatie tussen aanvang van PML en de typische symptomen van een MS-relapse, ook al kan er enige overlap bestaan.

De symptomen van JCV GCN zijn vergelijkbaar met de symptomen van PML (d.w.z. cerebellair syndroom). Bij JCV GCN wordt ernstige, progressieve cerebellaire atrofie over enkele maanden aangetoond door middel van seriële MRI van de hersenen en wordt JCV DNA gedetecteerd in de CSF. Evenals wanneer zich nieuwe neurologische symptomen ontwikkelen die op PML kunnen duiden, moet de behandeling met natalizumab worden onderbroken bij vermoeden van JCV GCN en/of PML, en moet de behandeling permanent worden gestaakt indien JCV GCN en/of PML wordt bevestigd.



## MRI-differentiatie tussen PML en MS-relapse

Voor optimale beeldvorming, die kan bijdragen aan de klinische besluitvorming, wordt voor de follow-up van patiënten die met natalizumab worden behandeld, een volledig MRI-protocol (Tabel 1) aanbevolen, bij voorkeur met en zonder contrast (Yousry et al., 2006, Yousry 2012). Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) is de gevoeligste sequentie voor het detecteren van PML [Wattjes 2015]. Diffusie-gewogen beeldvormingssequenties kunnen ook nuttig zijn bij het onderscheiden van nieuwe laesies van chronische MS-plaques en MRI-veranderingen ten opzichte van een eerdere scan [Mader 2003; Wattjes 2015]. Voor elke scanner moeten de MRI-sequentieparameters worden geselecteerd voor een goede representatie van de CZS-anatomie en visualisering van MS-laesies. Consistent gebruik van het standaard MRI-protocol draagt bij aan het tijdig herkennen van veranderingen op MRI (Tabel 3). **Om meer inzicht te krijgen in het differentiëren tussen PML en MS kunt u gebruik maken van de educatieve website van het VUMC Amsterdam Image Analysis Center (IAC, F. Barkhof, <https://ms-pml.org>).**

**Tabel 3. Kenmerken die op de MRI zichtbaar zijn**

De tabel geeft kenmerken ter overweging voor de differentiaaldiagnose van MS en PML.

Kenmerk	MS	PML
<b>Locatie van laesie</b>	Focaal, periventriculair of diepe witte stof. Laesies komen voor in alle gebieden van de hersenen, oogzenuwen en het ruggenmerg.	Asymmetrisch, focaal of multifocaal. Subcorticaal of diffuse witte stof. Corticale grijze stof, en diepe grijze stof, hersenstam, middelste cerebellaire peduncles. PML komt niet voor in ruggenmerg of oogzenuwen.
<b>Vorm en begrenzing van laesie</b>	Ovoïde of vlamvormig; scherpe randen, vaak perilesionaal oedeem	Onregelmatige vorm, vingerachtige uitstulpingen naar de cortex. Slechte begrenzing naar de witte stof, scherp begrenst naar de grijze stof.
<b>Wijze van uitbreiden</b>	Aanvankelijke vergroting binnen dagen tot weken en afname van grootte binnen maanden.	Progressieve toename in grootte.
<b>Massa-effect</b>	Grote acute laesies kunnen een massa-effect hebben.	Geen massa-effect.
<b>Op T2-gewogen beelden</b>	Homogene hyperintensiteit met omringend oedeem.	Diffuse hyperintensiteit vaak met puntige microcystische inclusies. Perilesionale nodules in de nabijheid van de primaire lesie (melkweg).
<b>Op T1-gewogen beelden</b>	Acute laesies: hypointense of isointense. Toenemende signaalintensiteit in de tijd.	Isointens tot hypointens bij aanvang, met dalende signaalintensiteit in de tijd.
Kenmerk	MS	PML
<b>Bij FLAIR-beelden</b>	Hyperintens, scherp omlijnd.	Hyperintens. Gevoeligste sequentie voor detectie van PML.
<b>Contrastverhoging in acute laesies</b>	Homogeen nodulair, ring of open ring aankleuring komt overeen met vorm en grootte van de laesie. Resolutie na 1-2 maanden.	43% van laesies tonen aankleuring ten tijde van presentatie; vlekkerig of nodulair uiterlijk. Aankleuring komt niet overeen met grootte of vorm van de laesie. Toegenomen aankleuring met IRIS.
<b>DWI</b>	Acute laesies hyperintens. Chronische laesies iso-intens.	Acute laesies hyperintens. Onderscheidt nieuwe PML laesies binnen gebieden van chronische witte stof ziekte, Geen beperking op ADC.
<b>Atrofie</b>	Diffuse atrofie met progressieve MS-ziekte.	Post PML-IRIS-encefalomalacie en diffuse hersenatrofie in de aangetaste gebieden.

ADC = apparent diffusion coefficient (schijnbare diffusiecoëfficiënt); DWI = diffusion-weighted imaging (diffusiegewogen beeldvorming); FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery; IRIS = immuun reconstitutie inflammatoir syndroom; MRI = magnetic resonance imaging (beeldvorming met magnetische resonantie); MS = multipale sclerose; PML = progressieve multifocale leuko-encefalopathie. [Kappos 2011; Wattjes en Barkhof 2014; Yousry 2012]

## Laboratoriumonderzoek

### **De diagnose PML wordt bevestigd door detectie van JCV-DNA via PCR in de CSF van een symptomatische of asymptomatische patiënt, samen met MRI-bevindingen die consistent zijn voor PML.**

Een negatief JCV-PCR-resultaat hoeft echter een mogelijke diagnose van PML niet uit te sluiten, met name omdat kleine laesies geassocieerd worden met een lager aantal virale kopieën. Als er in de CSF geen JCV-DNA wordt ontdekt en als de klinische of MRI-gebaseerde verdenking op PML aanwezig blijft, ondanks negatief JCV DNA PCR resultaat van een lokaal of referentielaboratorium (d.w.z. niet gedetecteerd), wordt aanbevolen nogmaals een lumbaalpunctie te verrichten. Hersenbiopsie moet overwogen worden om JCV te detecteren als JCV-DNA niet gedetecteerd wordt in CSF bij herhaalde testen, in het bijzonder als het resultaat gebaseerd is op een test met een detectielimiet (LoD) die hoger is dan 11 kopieën/ml.

Testmethoden moeten gebaseerd zijn op de kwantitatieve “real time PCR-techniek” om de sensitiviteit en specificiteit van detectie te maximaliseren. Het wordt aanbevolen een test te gebruiken met een LoD van tenminste 11 kopieën/ml. Aangezien PML is bevestigd bij patiënten met een laag aantal kopieën in de CSF, is dit een diagnostisch relevant detectieniveau.

CSF monsters dienen zo snel mogelijk geanalyseerd te worden om de diagnose van PML te ondersteunen. De houder van handelsvergunning is niet in de positie om een laboratorium te certificeren. Echter op moment van opstellen van deze materialen is de houder van de handelsvergunning ervan op de hoogte dat er een centraal laboratorium (Unilabs, Kopenhagen, Denemarken) bestaat dat een ‘real time’ PCR test aanbiedt die specifiek is voor de detectie van JCV DNA in de CSF.

De ‘real time’ test van Unilabs is ontwikkeld en gekwalificeerd op de Translational Sciences afdeling van de houder van handelsvergunning en is daarna overgedragen aan Unilabs voor validatie en klinische toepassing. De ‘real time’ PCR test van Unilabs heeft een LoD van 11 kopieën/ml.

***Details voor de procedure voor het verzamelen, hanteren en het vervoer van de monsters naar het centrale laboratorium zijn beschikbaar bij de Medische Afdeling van Biogen Netherlands BV (zie hoofdstuk 3.4).***

## 2.3.9 Behandeling van PML

### Immuunrestitutie

De beschikbare gegevens duiden erop dat vroege herkenning van PML van belang is voor een optimale klinische uitkomst (*Clifford 2015; Crowder 2005; Dong-Si 2015; Dong-Si 2014; Geschwind 2001; Prosperini 2016; Shitrit 2005*) en dat natalizumab onmiddellijk stopgezet dient te worden bij een vermoeden van PML (*Clifford 2015; Grebenciuova en Berger 2018*).

Snelle verwijdering van natalizumab uit het lichaam met behulp van PLEX en/of immunoabsorptie (IA) is ook beschreven met als doel een versneld herstel van immunosurveillance van het CZS (*Calabrese 2011; Clifford 2015; Clifford 2010; Dahlhaus 2013; Fernández 2013; Ghezzi 2011; Grebenciuova en Berger 2018; Hellwig en Gold 2011; Kappos 2011*). Het wordt aanbevolen de noodzaak van PLEX zorgvuldig te overwegen en, indien toegepast, patiënten nauwlettend te monitoren op de ontwikkeling van IRIS (zie rubriek 2.3.9.1), dat bij bijna alle patiënten die met PLEX voor natalizumab-geassocieerde PML worden behandeld optreedt en zich sneller lijkt voor te doen dan bij patiënten die niet met PLEX worden behandeld (*Carruthers en Berger 2014; Clifford 2010*).

Een retrospectieve analyse bij patiënten die sinds de goedkeuring behandeld zijn met natalizumab liet geen verschil zien op 2-jaarsoverleving na PML-diagnose tussen patiënten die PLEX kregen en zij die dat niet kregen. Artsen moeten hun medisch oordeel gebruiken bij de overweging om PLEX te gebruiken bij de behandeling van PML [data on file].

### **Antivirale middelen en andere adjuvantia**

Tot dusver heeft geen enkele klinische studie een gunstig effect van antivirale middelen bij de behandeling van PML aangetoond. Van mefloquine, een chinolon-antimalariamiddel, is aangetoond dat het de JCV-replicatie in gekweekte cellen remt (Brickelmaier 2009), en er zijn anekdotische meldingen van het gebruik ervan bij de behandeling van PML met gunstige uitkomsten (Calic 2015; Clifford 2010; Fabis-Pedrini 2016; Gheuens 2012; Lauda 2015; Lindå en von Heijne 2013; Schröder 2010; Wenning 2009). Met retrospectieve analyses kon echter geen voordeel worden aangetoond (Blankenbach 2019; Stefoski 2019; Tan 2011). Daarnaast werd een internationale gerandomiseerde klinische studie naar de behandeling van PML met mefloquine voortijdig beëindigd nadat in tussentijdse analyses geen antivirale activiteit tegen JCV in-vivo werd gevonden en geen effect op klinische invaliditeit, MRI-parameters of overleving. Aangezien de meeste patiënten HIV-positief waren, was een relevante analyse van patiënten met niet-HIV-gerelateerde PML echter niet mogelijk (Clifford 2013).

Mirtazapine is een 5HT<sub>2A</sub>-serotonine-receptorantagonist die veel wordt gebruikt voor de behandeling van psychiatrische aandoeningen. Uit in-vitro-studies is gebleken dat JCV de 5HT<sub>2A</sub>-serotonine-receptor en gesialyleerde oligosacchariden gebruikt om de cel binnen te dringen (Elphick 2004; Maginnis 2015; Neu 2010), en 5HT<sub>2A</sub>-serotonine-receptorantagonisten JCV-infectie in humane gliacellen kunnen remmen (Elphick 2004). Mirtazapine is daarom gebruikt voor de behandeling van PML om verspreiding van het virus te kunnen voorkomen. Er zijn echter ook in-vitro aanwijzingen dat PML-mutante en wildtype-JCV-stammen alternatieve niet-gesialyleerde routes gebruiken om cellen te infecteren (Geoghegan 2017). Net als met mefloquine suggereren anekdotische meldingen op een voordeel van mirtazapine bij natalizumab-geassocieerde behandeling van PML (Calic 2015; Clifford 2010; Fabis-Pedrini 2016; Gheuens 2012; Lauda 2015; Lindå en von Heijne 2013; Schröder 2010; Wenning 2009). Het voordeel kon echter niet worden bevestigd in retrospectieve analyses (Blankenbach 2019; Stefoski 2019; Tan 2011), hoewel de auteurs van 1 analyse (Jamilloux 2016) suggereerden dat mirtazapine mogelijk de overleving bij natalizumab-geassocieerde PML kan verhogen op basis van een verhoogd 1-jaarsoverlevingspercentage bij 16 patiënten die waren behandeld met mirtazapine in vergelijking met een eerder gerapporteerd 1-jaarsoverlevingspercentage bij 336 patiënten waarbij behandeling met mirtazapine niet was beoordeeld (Dong-Si 2015).

Granulocyte-colony-stimulating factor is ook gebruikt om natalizumab-geassocieerde PML te behandelen. Eén medisch centrum behandelde 17 patiënten met filgrastim om immunosuppressie te induceren. Acht patiënten kregen ook PLEX en IRIS werd gemeld bij het merendeel van de patiënten in het onderzoek. De functionele uitkomsten waren gemengd (Stefoski 2019).

Het gebruik van andere antivirale middelen is ook gemeld in case-reports of in een beperkte casuïstiek gebaseerde serie van natalizumab-geassocieerde PML is, maar het bewijs van klinisch voordeel is beperkt (Eckert 2018; Pavlovic 2015; Williamson en Berger 2017).

## Behandeling van Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome

Klinische neurologische verslechtering bij patiënten met PML en/of JCV GCN kan veroorzaakt worden door JCV-gemedieerde vernietiging van weefsel van het centraal zenuwstelsel of doordat een intracerebrale immuunontstekingsreactie optreedt ten gevolge van herstel van de immuunfunctie, welke bekend staat als IRIS. In het algemeen wordt aan IRIS gedacht wanneer patiënten met PML tekenen vertonen van klinische verslechtering die doorgaans, maar niet altijd, gepaard gaan met gadoliniumaankleuring van PML-laesies met of zonder massa-effect op de MRI van de hersenen.

De klinische verslechtering is het resultaat van een lokale ontstekingsreactie, inclusief oedeem, en manifesteert zich als een verslechtering van neurologische symptomen zoals hemiparese, ataxie, spraakstoornissen, verstoringen van het zicht, cognitieve/gedragsstoornissen en epileptische aanvallen (afhankelijk de locatie van IRIS). Ernstige restverschijnselen kunnen voorkomen, inclusief coma en dood. Alhoewel verwacht kan worden dat de hoeveelheid JC-virus in de CSF vermindert in het geval van IRIS, is het ook mogelijk dat de hoeveelheid JC-virus toeneemt. Dit is het gevolg van de toegenomen doorlaatbaarheid van de bloed-hersenenbarrière en het vrijkomen van JCV uit cellen die gelyseerd worden tijdens IRIS.

Bij patiënten die met natalizumab behandeld zijn, ontwikkelde IRIS zich binnen dagen tot enkele weken na eliminatie van natalizumab door PLEX of IA. Hoewel de ontstekingsreactie die volgt op immuunrestitutie een noodzakelijke stap kan zijn om de door JCV geïnfecteerde cellen te verwijderen, kan het nodig zijn om de actieve immuunreactie te behandelen ter preventie van mogelijke schade door IRIS (Elson and Thacker 2009; Talan 2009). Deze schade kan levensbedreigend zijn waardoor behandeling op een afdeling voor intensieve zorg vereist kan zijn.

Regelmatige klinische beoordeling inclusief MRI van patiënten kan daarom nuttig zijn ten behoeve van de vroegtijdige detectie van IRIS na PLEX of IA. De diagnose en behandeling van IRIS is controversieel en er bestaat geen consensus over de behandeling. Recentelijk is echter geopperd dat corticosteroïden nuttig kunnen zijn voor de behandeling van IRIS, in het bijzonder bij patiënten met ernstige tot levensbedreigende IRIS [Calabrese 2011; Clifford 2015; Clifford 2010; Scarpazza 2017a; Tan 2011; Tan 2009]. De volgende steroïdebehandelingen zijn echter in de literatuur gemeld voor de behandeling van IRIS:

- 1) oraal prednison 1,5 mg/kg/d x 2 weken, af te bouwen gedurende 2 maanden
- 2) intraveneus methylprednisolon (1 g/d gedurende 3 of 5 dagen), oraal af te bouwen gedurende 2 maanden (Gheuens 2012; Hodecker 2017; Mitsikostas 2014; Purohit 2016)

Indien zich een verdere verslechtering voordoet tijdens de afbouwperiode van een behandeling met steroïden, en dit beoordeeld wordt als zijnde een gevolg van voortdurende of nieuwe ontstekingsreacties, dan kan een verder behandeltraject met hogere doses steroïden noodzakelijk zijn.

Profylactische behandeling met steroïden wordt momenteel niet aangeraden (Antonioli 2012; Scarpazza 2017a; Stefoski 2019; Tan 2011). Omdat de wetenschappelijke en medische kennis, inclusief zowel diagnostische criteria, als behandeling van IRIS, zich snel ontwikkelt blijft ontwikkelen, adviseren wij u contact op te nemen met de Medische Afdeling van Biogen Netherlands BV (zie hoofdstuk 3.4) voor de meest recente informatie betreffende aanbevelingen voor de behandeling.

## Andere behandelingen

Er zijn enkele meldingen over het gebruik van maraviroc, dat C-C-chemokinereceptor type 5-gemedieerde weefselontsteking blokkeert, voor het voorkomen en behandelen van IRIS bij patiënten met natalizumab-geassocieerde PML (Bsteh 2017; Giacomini 2014; Hodecker 2017). Het effect ervan op de klinische uitkomst wordt echter betwist (Scarpazza 2017b; Stefoski 2019). Bovendien is in een gerandomiseerd placebogecontroleerd onderzoek naar maraviroc bij HIV-positieve patiënten geen bescherming aangetoond tegen IRIS na instelling van antiretrovirale behandeling (Sierra-Madero 2014).

Intraveneuze immunoglobulinen zijn ook gebruikt in een poging om IRIS te behandelen of te vertragen bij patiënten met natalizumab-geassocieerde PML. De gegevens zijn echter beperkt tot enkele case-reports, en de klinische uitkomsten waren inconsistent (Calic 2015; Clifford 2010; Kuhle 2011; Lauda 2015; Thaker 2014).

Convulsies zijn in verband gebracht met IRIS en het wordt aanbevolen ook dit risico in aanmerking te nemen bij de behandeling van patiënten voor IRIS (Dahlhaus 2013; Hoepner 2014; Mitsikostas 2014). Mirtazapine en mefloquine kunnen de drempel voor convulsies verlagen (Dahlhaus 2013; Hoepner 2014), en preventieve anti-epileptische behandeling is in sommige gevallen gunstig gebleken (Hoepner 2014).

Omdat de wetenschappelijke en medische kennis, inclusief zowel diagnostische criteria, als behandeling van PML en IRIS, zich blijft ontwikkelen, adviseren wij u contact op te nemen met **de Medische Afdeling van Biogen Netherlands BV (zie hoofdstuk 3.4)** voor de meest recente informatie betreffende aanbevelingen voor de behandeling.

### 2.3.10 Prognose

Verbeterde overleving van PML na behandeling met natalizumab is geassocieerd met een jongere leeftijd bij de PML-diagnose, minder functionele invaliditeit vóór de PML-diagnose, een lagere JCV-load bij de PML-diagnose en meer gelokaliseerde hersenaandoening op de MRI bij de diagnose (Dong-Si 2015). Bovendien is gerapporteerd dat asymptomatische patiënten bij de PML-diagnose een betere overleving en minder functionele beperking hadden dan symptomatische patiënten bij de PML-diagnose (Dong-Si 2014; Prosperini 2016). Raadpleeg voor informatie over uitkomsten in verband met PLEX rubriek 2.3.9).

#### **Asymptomatische PML (met een vergelijking met symptomatische PML)**

Er zijn gevallen van asymptomatische PML gemeld die aanvankelijk werden vermoed op basis van MRI-bevindingen en later werden bevestigd door positief JCV-DNA in de cerebrospinale vloeistof (CSF).

Bij patiënten met asymptomatische PML was de tijdsduur tussen de verdenking van PML en de diagnose PML korter dan bij patiënten met symptomatische PML (mediaan van respectievelijk 11 dagen versus 30 dagen). Daarnaast was er bij patiënten met asymptomatische PML sprake van meer gelokaliseerde PML op de MRI van de hersenen op het tijdstip van verdenking, in vergelijking met patiënten met symptomatische PML. Er was een hoger percentage patiënten met asymptomatische PML die unilobaire PML-laesies op de MRI-scan hadden op het tijdstip van de diagnose, in vergelijking met patiënten met symptomatische PML (respectievelijk 56,2% versus 36,9%). Omgekeerd had 18,8% van de asymptomatische patiënten wijdverspreide PML op de

MRI-scan vergeleken met 40,8% van de symptomatische patiënten.

Patiënten met asymptomatische PML hadden ook een hoger overlevingspercentage in vergelijking met symptomatische patiënten (respectievelijk 92,2% versus 73,1%).

### **2.3.11 PML diagnose na staken van natalizumab**

Terwijl de meerderheid van gevallen van PML zich tijdens behandeling met natalizumab heeft voorgedaan, zijn er gevallen gemeld die meer dan vier weken na de laatste infusie zijn geïdentificeerd. Van de 566 bevestigde gevallen van PML gemeld per 4 juni 2015 was de aanvang van PML bekend bij 98% (555 gevallen). Bij vierenzeventig gevallen (13%) was de aanvang van PML meer dan 4 weken na de laatste infusie van natalizumab. Acht van deze patiënten (11%) waren asymptomatisch en was de aanvankelijke verdenking van PML gebaseerd op MRI-bevindingen. Negen patiënten (12%) overleden en 65 patiënten (88%) waren in leven op het tijdstip van de analyse. Blootstelling aan natalizumab liep uiteen van 8 tot 90 maanden (gemiddelde 43 maanden en mediaan 42,5 maanden), waarbij de meerderheid van de patiënten (81%; 60 van 74) >24 maanden was behandeld. De tijd tussen de laatste natalizumab infusie en de aanvang van PML liep uiteen van 1 tot 6 maanden, met een gemiddelde van 2,1 maanden en mediaan van 1,8 maanden; de meerderheid van de gevallen (88%; 65 van 74) deed zich voor binnen 3 maanden na de laatste infusie van natalizumab.

Aangezien PML is gemeld na het staken van natalizumab bij patiënten die geen bevindingen hadden die op PML wezen op het tijdstip van stoppen, moeten patiënten en artsen waakzaam zijn voor nieuwe symptomen en verschijnselen die op PML kunnen wijzen. Patiënten moeten ongeveer 6 maanden na het staken doorgaan met hetzelfde MRI-monitoringsprotocol dat met hun niveau van risico voor PML wordt geassocieerd, waarbij zij rekening moeten houden met het overstappen op andere ziektemodificerende behandelingen voor MS die worden geassocieerd met een potentieel of geïdentificeerd risico op PML.

## 3 INFORMATIEMATERIAAL

Artsen dienen patiënten te informeren over de werkzaamheid en risico's van het gebruik van natalizumab en aan de patiënt de waarschuwingskaart voor patiënten uit te reiken (zie bijlage 3) alvorens gestart wordt met de behandeling. Daarnaast moet de patiënt op regelmatige basis worden geïnformeerd in verband met het risico op PML. Vanwege het verhoogde risico op PML bij een toenemende behandelduur, dienen de voordelen en risico's van behandeling met natalizumab individueel door de patiënt en de specialist overwogen te worden. Na 24 maanden dient de patiënt opnieuw te worden ingelicht over de risico's van PML met natalizumab, en dient de patiënt samen met zijn/haar partners en zorgverleners ingelicht te worden over de vroege tekenen en symptomen van PML. Patiënten die stoppen met de behandeling met natalizumab dienen ook te worden geïnformeerd dat zich gevallen van PML hebben voorgedaan bij patiënten tot 6 maanden na de laatste dosis van natalizumab. In deze situatie dient hetzelfde bewakingsprotocol te worden voortgezet gedurende ongeveer zes maanden na het stoppen met natalizumab. Formulieren voor aanvang, voortzetting en stoppen van de behandeling zijn te vinden in bijlage 4.

***Opname behandeling in een register of ander bewakingssysteem***

***Bij voorkeur dient de patiënt bij behandeling met natalizumab opgenomen te worden in een register of ander bewakingssysteem.***

### 3.1 Patiënten informeren over de voordelen en risico's

In de bijsluiter die in elke verpakking van natalizumab is bijgesloten, worden zowel de voordelen als de risico's uitgelegd op een wijze die speciaal op patiënten is gericht, zodat patiënten dit kunnen begrijpen (dit is bevestigd met een leesbaarheidstest voor MS-patiënten). Als onderdeel van dit pakket is een voorbeeld hiervan bijgesloten (bijlage 3), zodat de arts bekend is met de bijsluiter voordat hij patiënten over behandeling met natalizumab informeert.

Artsen dienen patiënten te informeren over het belang van ononderbroken dosering, met name in de eerste maanden van behandeling.

Artsen dienen zwangere patiënten te informeren over het gebruik van natalizumab tijdens de zwangerschap, rekening houdend met de klinische toestand van de patiënt. Bij de afweging van de voordelen en risico's moet rekening worden gehouden met het mogelijk terugkeren van ziekteactiviteit na het stoppen van de behandeling met natalizumab, en met het monitoren van potentiële hematologische abnormaliteiten bij pasgeborenen van vrouwen die tijdens het derde trimester van hun zwangerschap aan natalizumab zijn blootgesteld.

Verder vindt u in Bijlage 4 lokaal overeengekomen sjablonen voor een Formulier voor aanvang van de behandeling, een Formulier voor voortzetting van de behandeling behandeling na 24 maanden behandeling en een Formulier voor stoppen van de behandeling. Hierin worden specifiek het risico op PML met natalizumab-behandeling en het belang van controle op PML beschreven. De formulieren dienen te worden verstrekt aan de patiënten en met hen worden besproken vóór aanvang van de behandeling, na 24 maanden behandeling en na stoppen, zodat patiënten volledig op de hoogte zijn van het risico op PML. De arts bewaart 1 exemplaar van deze formulieren en de patiënt krijgt 1 exemplaar.

***Een digitale versie van de informatieformulieren is op te vragen via de Medische Afdeling van Biogen Netherlands BV (zie hoofdstuk 3.4).***

## **3.2 Waarschuwingskaart voor patiënten**

De Waarschuwingskaart voor patiënten dient aan de patiënt te worden uitgereikt, zodat ze deze kunnen invullen en bij zich kunnen dragen.

Deze herinnert patiënten eraan dat ze, vanwege de risico's van PML die samenhangen met het gebruik van natalizumab, contact met hun arts moeten opnemen als ze de indruk hebben dat hun MS verslechtert, of wanneer zij of hun naasten nieuwe symptomen bespeuren zoals veranderingen in stemming, gedrag of geheugen, spierzwakte, of spraak- en communicatiestoornissen. Partners en verzorgers dienen ook bewust gemaakt te worden van de informatie zoals verstrekt in de waarschuwingskaart. De waarschuwingskaart bevat een aanbeveling voor patiënten om de kaart gedurende een periode van 6 maanden na de laatste toediening van de behandeling met natalizumab te bewaren, aangezien tekenen en symptomen die op PML wijzen kunnen optreden tot 6 maanden na het stoppen. Patiënten, hun partners en verzorgers dienen verdachte veranderingen in neurologische status tijdens deze periode te melden.

De kaart bevat een ruimte voor contactinformatie, zodat patiënten het kunnen melden als ze zich hierover zorgen maken. Hun arts moet bij het uitreiken van de kaart dit deel invullen.

Waarschuwingskaarten voor patiënten (zie bijlage 3) zijn opgenomen als onderdeel van het artsenpakket. Bij het lokale kantoor kunnen extra kaarten worden besteld; in het pakket vindt u de contactgegevens.

## **3.3 Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

Het is belangrijk om na de toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nationaal Bijwerkingen Centrum Lareb; website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl).

## **3.4 Contact gegevens Medische Afdeling Biogen Netherlands B.V.**

U kunt extra materiaal opvragen via:

Biogen Netherlands B.V.  
Prins Mauritslaan 13-19, Badhoevedorp  
Postbus 42, 1170 AB Badhoevedorp  
Telefoon +31-20-54 22 000  
Medische Afdeling email: [medinfo.netherlands@biogen.com](mailto:medinfo.netherlands@biogen.com)

Aanvullende informatie betreffende natalizumab is beschikbaar in de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl).

Het additioneel risicominimalisatie-materiaal is online beschikbaar op [www.Biogen-aRMM.nl](http://www.Biogen-aRMM.nl).



## 4 REFERENTIES

- 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, Schluep M, et al. Impairment of JCV-specific T-cell response by corticotherapy: effect on PML-IRIS management? *Neurology*. 2012;79(23):2258-64.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

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.

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;16(11):925-933.

Hodecker SC, Stürner KH, Becker V, et al. Maraviroc as possible treatment for PML-IRIS in natalizumab-treated patients with MS. *Neuro Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017;4(2):e325.

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.

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.

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.

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

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.

Mitsikostas DD, Mastorodemos V, Tsagournizakis M, et al. Natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy in Greece. *Mult Scler Relat Disord.* 2014;3(2):203-10.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

Schipling 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.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

## **5 BIJLAGEN**

Bijlage 1. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC)

Bijlage 2. Bijsluiter

Bijlage 3. Waarschuwingskaart voor patiënten

Bijlage 4. Formulieren voor aanvang, voortzetting en stoppen van de behandeling