

# **Risico minimalisatie materiaal voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg over de risico's van natalizumab SC bij toediening buiten een klinische omgeving**

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 eenvoudige ziektemodificerende therapie bij volwassenen met zeer actieve relapsing-remitting multiple sclerose (RRMS). 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:

- Achtergrondinformatie over het verhoogde risico op atypische/opportunistische infecties, met name PML, die kunnen optreden bij natalizumab-therapie, inclusief een gedetailleerde bespreking van gegevens (inclusief epidemiologie, etiologie en pathologie) met betrekking tot de ontwikkeling van PML bij met natalizumab behandelde patiënten.
- Informatie met betrekking tot de identificatie van risicofactoren voor natalizumab-geassocieerde PML, inclusief details van het PML-risicoschatting-algoritme dat het PML-risico samenvat per risicofactor (anti-John Cunningham virus [JCV] antilichaamstatus, voorafgaand gebruik van IS en duur van de behandeling [per behandeljaar]) en stratificatie van dit risico naar indexwaarde waar van toepassing.
- Informatie over het toedienen van natalizumab subcutaan buiten een klinische omgeving (bijv. thuis), met bijbehorende checklist en beslisboom en informatiesupplement.
- Er is extra materiaal voor de patiënt, de ouders en/of verzorgers van de patiënt. Zorgverleners worden verzocht dit materiaal aan de patiënt of zijn/haar ouders of verzorgers mee te geven.

# Informatiesupplement voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Dit supplement is bedoeld voor gebruik door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die natalizumab SC toedienen buiten een klinische omgeving.

Het bevat relevante achtergrondinformatie over progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), voor een beter begrip en grotere bruikbaarheid van de bijgesloten 'Checklist voor toediening buiten een klinische omgeving' die voor iedere patiënt moet worden ingevuld, vóór elke toediening van natalizumab SC buiten een klinische omgeving.

## Risicofactoren voor PML

Alle beschikbare gegevens om het PML-risico te karakteriseren komen van toediening via de IV-weg. Gezien de vergelijkbare profielen wat betreft farmacodynamiek (PD-profielen), wordt uitgegaan van hetzelfde PML-risico en dezelfde relevante risicofactoren voor verschillende toedieningswegen. 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.** Infectie met JCV leidt tot de productie van anti-JCV-antilichamen die in bloed of serum detecteerbaar zijn. 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 (STRATIFY JCV™ DXSELECT™) 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 (IS) 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.

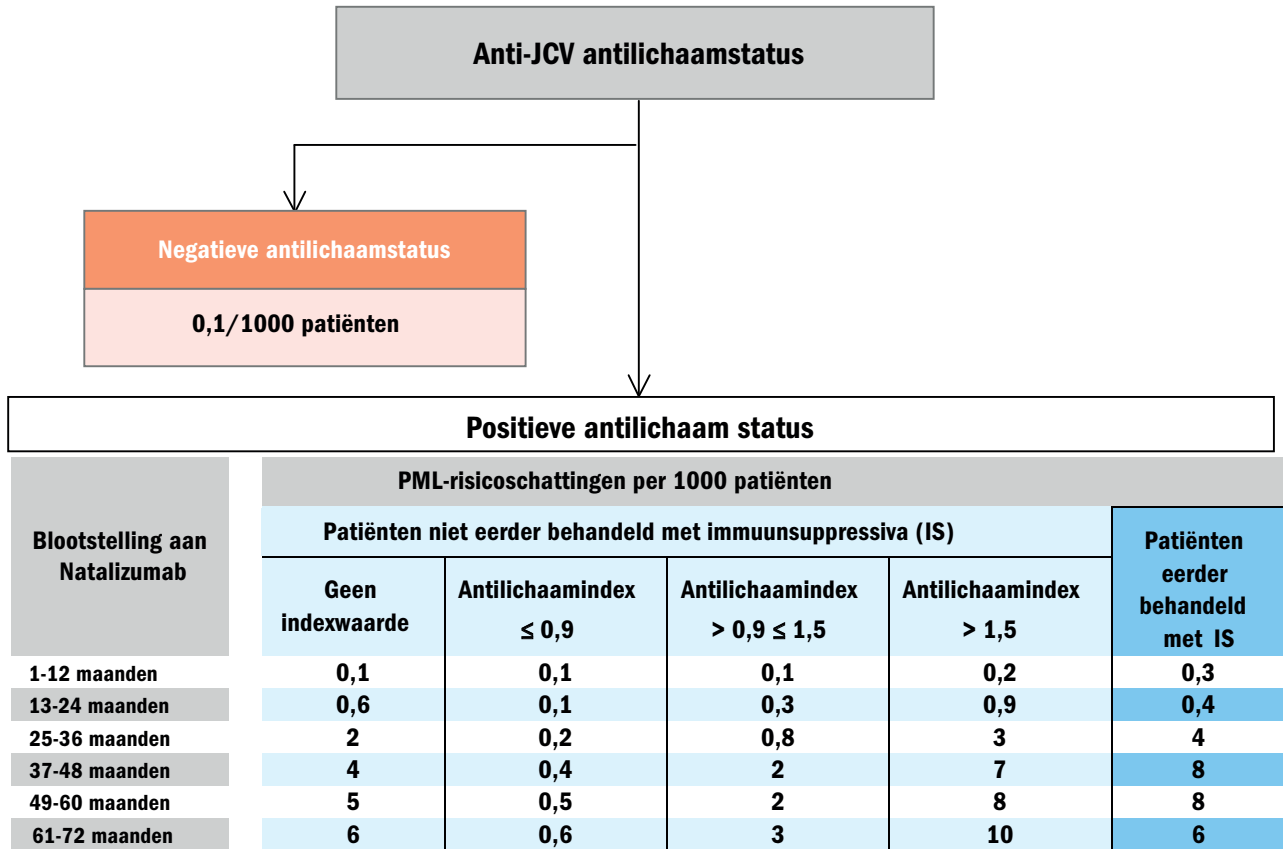
Patiënten die alle 3 risicofactoren voor PML hebben (d.w.z. anti-JCV-antilichaam-positief zijn, en natalizumab-behandeling gedurende meer dan twee jaar hebben gekregen, en eerder behandeld zijn met IS) hebben een hoger risico op PML. Bij anti-JCV-antilichaam-positieve patiënten die met natalizumab zijn behandeld en niet eerder IS hebben gebruikt, is 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-riscoschattingen (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-riscoschattingen zijn gebaseerd op gegevens van ongeveer 125.000 aan natalizumab blootgestelde patiënten bij wie de geschatte incidentie van PML voor anti-JCV-antilichaam-negatieve 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 bij patiënten die 24 maanden met natalizumab zijn behandeld. Bij de individuele behandelduur voor elke patiënt wordt rekening gehouden met uitvallers (bijv. stoppen van de behandeling). 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-riscoschattingen 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 eerder gebruik van deze 5 IS-behandelingen tot een verhoogd risico op PML leiden tijdens behandeling met natalizumab 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. Verdere stratificatie van het PML-risico naar anti-JCV-antilichaamindex-interval voor patiënten die niet eerder een IS hadden gebruikt werd verkregen door het totale jaarlijkse risico met de antilichaamindexdistributie te combineren.

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



IS = immunosuppressivum; JCV = John Cunningham-virus; PML = progressieve multifocale leuko-encefalopathie.  
 Blootstelling tot 72 maanden wordt getoond, omdat gegevens na 6 jaar behandeling schaars zijn.

## Aanbevolen monitoring van patiënten

De medisch specialist draagt de verantwoordelijkheid om ervoor te zorgen dat steeds passende monitoring op PML blijft plaatsvinden (met inbegrip van monitoring op risicofactoren en screening door middel van beeldvorming met magnetische resonantie [MRI]), zowel in de klinische omgeving als daarbuiten.

## 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]. Deze 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 indelingssysteem 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, 2014].

## Belangrijke overwegingen

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 en voorgelicht te worden over de noodzaak om alert te zijn op deze symptomen wanneer de patiënt behandeld wordt met natalizumab, en 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).

Zoals aangegeven in de Checklist voor toediening buiten een klinische omgeving moeten beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die natalizumab toedienen buiten een klinische omgeving (bijvoorbeeld thuis) bij een vermoeden van PML verwijzen naar de medisch specialist; het is de verantwoordelijkheid van de specialist om te bepalen welke vervolgstappen er moeten worden gezet wat betreft de geschiktheid en timing van toediening van natalizumab.

**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. 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 de MS-activiteit met natalizumab stabiel 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 op MRI zorgvuldig worden geëvalueerd, vooral wanneer een verkort protocol is uitgevoerd. In tabel 1 worden de klinische kenmerken getoond die mogelijk bijdragen aan differentiatie tussen MS-laesies en PML. Hierbij moet worden opgemerkt dat de tabel niet allesomvattend is, en dat er overlap tussen de symptomen van deze aandoeningen kan bestaan. **Artsen en andere zorgverleners 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 PML.** Het is belangrijk de voorgeschiedenis en het patroon van eerdere en huidige symptomen en aanwijzingen in acht te nemen omdat dit de behandeling van patiënten faciliteert.

**Tabel 1: Klinische kenmerken van MS en PML**

	KENMERKEN INDICATIEF VOOR	
	MS	PML
Aanvang	Acuut	Subacuut
Ontwikkeling	<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>
Klinische presentatie	<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>• Duidelijke zwaktes</li> <li>• Hemiparese</li> <li>• Sensorische stoornissen</li> <li>• Vertigo</li> <li>• Convulsies</li> <li>• Ataxie (bij GCN)</li> </ul>

GCN = granulaire celneuronopathie; MRI = magnetic resonance imaging (beeldvorming met magnetische resonantie);

MS = multipale 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. Er kan enige overlapping zijn tussen klinische kenmerken van MS en PML.**

Referentie: [Kappos 2011]

Als PML wordt overwogen in de differentiaaldiagnose, dient zo spoedig mogelijk nader onderzoek te worden verricht, inclusief een MRI-beoordeling 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.

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. De behandeling met natalizumab moet worden onderbroken bij vermoeden van JCV GCN en/of PML, en de behandeling moet permanent worden gestaakt indien een diagnose van JCV GCN en/of PML wordt bevestigd.

Aanvullend informatiemateriaal over PML is beschikbaar in het 'Risico minimalisatie materiaal voor artsen, physician assistants/verpleegkundig specialisten neurologie en richtlijnen voor patiënten met Multiple Sclerose die met natalizumab worden behandeld' (het 'Risico minimalisatie materiaal'), door toedienend zorgverleners naar eigen goeddunken te raadplegen.

# Informatiemateriaal

## Waarschuwingskaart voor patiënten

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

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 opportunistische infecties kunnen wijzen, inclusief PML (zoals veranderingen in stemming, gedrag, geheugen, spierzwakte of spraak en communicatiestoornissen) 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 van het 'Risico minimalisatie materiaal') zijn opgenomen als onderdeel van het artsenpakket. Bij het lokale kantoor kunnen extra kaarten worden besteld; in het pakket vindt u de contactgegevens. Zoals aangegeven in de Checklist voor toediening buiten een klinische omgeving ('Het melden van bijwerkingen') moet de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die de toediening uitvoert, ervoor zorgen dat de patiënt zijn/haar Patiëntenwaarschuwingskaart heeft.

## Checklist voor toediening buiten een klinische omgeving

De Checklist voor toediening buiten een klinische omgeving en de bijbehorende Beslisboom (zie bijlage 1) worden gegeven voor gebruik door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die natalizumab SC toedienen buiten een klinische omgeving (bijv. thuis). Dit educatieve hulpmiddel is ontwikkeld als hulp voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg om patiënten met tekenen en symptomen van PML te identificeren vóór elke toediening, en als richtlijn voor verwijzing naar en contact met de gespecialiseerde arts als PML wordt vermoed.

Toediening van natalizumab buiten een klinische omgeving vormt geen vervanging van de noodzaak tot regelmatig contact met, en klinische monitoring door, de medisch specialist van de patiënt. Het is de verantwoordelijkheid van de medisch specialist om met regelmatige tussenpozen te bepalen of de patiënt geschikt is voor toediening van natalizumab buiten een klinische omgeving, en om ervoor te zorgen dat steeds passende monitoring op PML blijft plaatsvinden (met inbegrip van monitoring op risicofactoren en screening door middel van beeldvorming met magnetische resonantie [MRI]), zowel in de klinische omgeving als daarbuiten, in overeenstemming met de aanbevelingen in de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van natalizumab.

Aanbevolen wordt dat de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg die de toediening uitvoert, toegang heeft tot de actuele medicatielijst van de patiënt om een Controle van medicatie in te vullen in de Checklist voor toediening buiten een klinische omgeving, bij elke afspraak buiten een klinische omgeving, voordat natalizumab SC wordt toegediend.

U kunt extra materiaal opvragen bij de medische afdeling van Biogen, te bereiken via telefoonnummer+31-20-54 22 000, of via [medinfo.netherlands@biogen.com](mailto:medinfo.netherlands@biogen.com).

Het materiaal is online beschikbaar op [www.biogen-arm.nl](http://www.biogen-arm.nl).

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

## Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

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).

Natalizumab is een biological. Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

## REFERENTIES:

Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*. 2013;80(15):1430-8.

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

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

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

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.

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.

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.

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.

## BIJLAGEN

Bijlage 1. Checklist voor toediening buiten een klinische omgeving en de bijbehorende Beslisboom