

Risico minimalisatie materiaal voor artsen*, physician assistants/ verpleegkundig specialisten neurologie en richtlijnen voor patiënten met Multiple Sclerose die met natalizumab (IV & SC) 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.**

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 (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 Tysabri-therapie, inclusief een gedetailleerde bespreking van gegevens (inclusief epidemiologie, etiologie en pathologie) met betrekking tot de ontwikkeling van PML bij met Tysabri behandelde patiënten.
- Informatie met betrekking tot de identificatie van risicofactoren voor Tysabri-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 verlengen van het doseringsinterval voor risicovermindering van PML, inclusief een herinnering aan het goedgekeurde doseringsschema. De afname van het PML-risico is gebaseerd op gegevens van intraveneuze toediening. Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over de veiligheid of de werkzaamheid van de dosering om de 6 weken bij subcutane toediening.
- Opname van controlerichtlijnen voor MRI en anti-JCV-antilichamen op basis van het PML-risico, met inbegrip van aanbevolen tijdstippen, protocollen en interpretatie van de resultaten.
- Informatie met betrekking tot de diagnose van PML, inclusief principes, klinische beoordeling (inclusief MRI en laboratoriumonderzoeken), en differentiatie tussen PML en MS.
- Adviezen met betrekking tot de behandeling in geval van verdenking op PML, met inbegrip van overwegingen over de doeltreffendheid van de PLEX-behandeling en het beheer van de bijbehorende IRIS.
- Informatie over de prognose van PML, inclusief informatie over verbeterde resultaten die zijn waargenomen in asymptomatische gevallen van PML.
- Een herinnering dat, onafhankelijk van de aanwezigheid of afwezigheid van risicofactoren voor PML, verhoogde klinische alertheid op PML noodzakelijk is bij alle patiënten die met Tysabri worden behandeld en gedurende 6 maanden na het stoppen van de behandeling.
- Een verklaring dat alle gegevens die beschikbaar zijn om het PML-risico te specificeren, zijn gebaseerd op de intraveneuze toedieningswijzen. Gezien de vergelijkbare PD-profielen wordt voor verschillende toedieningswijzen uitgegaan van hetzelfde PML-risico en relevante risicofactoren.
- Een herinnering aan de noodzaak om het baten-risicoprofiel van de behandeling met Tysabri met de patiënt te bespreken, en de vereiste om het patiënteninformatiepakket te verstrekken.

Samenvatting update versie 19

Aanvullende informatie over de subcutane toedieningsweg van natalizumab. Dit volgt op de goedkeuring door het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) van een update van de SmPC op 26 maart 2021. De tekst is ook korter/bondiger gemaakt op verzoek van de EMA.

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

INHOUDSOPGAVE

1	INLEIDING	4
2	PROGRESSIEVE MULTIFOCAL LEUKENCEFALOPATHIE	5
2.1	Etiologie en epidemiologie	5
2.2	Pathologie	5
2.3	PML bij patiënten die behandeld worden met natalizumab	5
2.4	Risicofactoren voor PML	6
2.5	Verlenging van het doseringsinterval ter beperking van het risico op PML	8
2.6	Aanbevolen monitoring van patiënten	10
2.6.1	Testen op anti-JVC-antilichamen	10
2.6.2	Aanbevolen MRI-monitoring voor de vroege detectie van PML	10
2.7	De diagnose van PML	12
2.7.1	Belangrijke overwegingen	12
2.7.2	Klinische differentiatie	12
2.7.3	MRI-differentiatie tussen PML en MS-relapse	13
2.7.4	Laboratoriumonderzoek	15
2.8	Behandeling van PML	15
2.8.1	Behandeling van Immun Reconstitutie Inflammatoir Syndroom	16
2.9	Prognose van PML	17
2.10	PML diagnose na staken van natalizumab	17
3	INFORMATIEMATERIAAL	18
3.1	Patiënten informeren over de voordelen en risico's	18
3.2	Waarschuwingskaart voor patiënten	18
3.3	Behandelformulieren	18
3.4	Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb	18
3.5	Contact gegevens Medische Afdeling Biogen Netherlands B.V.	19
4	REFERENTIES	20
5	BIJLAGEN	22
	Bijlage 1. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC)	22
	Bijlage 2. Bijsluiter	22
	Bijlage 3. Waarschuwingskaart voor patiënten	22
	Bijlage 4. Formulieren voor aanvang, voortzetting en stoppen van de behandeling	22

1 Inleiding

Deze richtlijn is uitgewerkt in overeenstemming met de voorwaarden in de handelsvergunningen van het geneesmiddel en is bedoeld voor artsen die behandeling van patiënten 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.

2 Progressieve Multifocale Leukencefalopathie

Voorschrijvers dienen zich ervan bewust te zijn dat opportunistische infecties, inclusief PML, op kunnen treden tijdens de behandeling met natalizumab

Een opportunistische infectie is

een infectie als gevolg van een organisme dat gewoonlijk geen ziekte veroorzaakt of slechts een milde of zelflimiterende ziekte, bijvoorbeeld slokdarmcandidiasis, mycobacteriuminfecties en verspreide virale infecties. Er zijn gevallen van PML gemeld bij patiënten tijdens behandeling met natalizumab en tot 6 maanden na de laatste dosering natalizumab.

Patiënten en hun zorgverleners moeten op de hoogte zijn van symptomen die kunnen wijzen op vroege PML en hierop letten tijdens de hele behandeling en tot 6 maanden na stoppen van de behandeling (zie Paragraaf 3.2, Bijlage 3 en Bijlage 4). Indien een opportunistische infectie wordt vermoed, moet dosering met natalizumab worden uitgesteld tot deze kan worden uitgesloten na verdere beoordeling.

2.1 Etiologie en epidemiologie

PML is een subacute, zich geleidelijk aan ontwikkelende infectie van het CZS veroorzaakt door het John Cunningham virus (JCV). Er zijn gevallen gemeld die optraden als gevolg van behandeling met immunosuppressiva (IS) bij patiënten met auto-immuunaandoeningen en bij patiënten na orgaantransplantatie.

PML beïnvloedt de subcorticale witte stof en wordt veroorzaakt door reactivatie van het JCV, een humaan polyomavirus [Wollebo 2015]. Men denkt dat de initiële infectie met JCV tijdens de kinderjaren plaatsvindt, waarna het virus voornamelijk in de nieren aanwezig blijft. Infectie met het archetype 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 deoxyribonucleïdezuur (DNA) leiden tot een pathogene vorm die de hersenen kan binnendringen en het CZS kunnen infecteren. Gekoppeld met een gecompromiteerd immuunsysteem kan dit neurotrope virus opnieuw geactiveerd worden, met PML tot gevolg.

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 (EU) 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 bekende risicofactoren zoals eerder gebruik van IS, eerdere blootstelling aan natalizumab of de duur van de blootstelling aan natalizumab.

2.2 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 PML bij patiënten die behandeld worden met natalizumab

Voorafgaande aan handelsvergunning 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]. Patiënten met bevestigde PML in de postmarketing setting worden gedurende 24 maanden gevolgd na de diagnose. Van de 839 patiënten behandeld met natalizumab met bevestigde PML tot en met 7 augustus 2020 was het overlevingspercentage 76% (634 patiënten leven nog) en was het sterftepercentage 24% (er zijn 205 patiënten overleden).

2.4 Risicofactoren voor PML

Alle beschikbare gegevens om het PML-risico te karakteriseren komen van toediening via de IV-weg. Gezien de vergelijkbare 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.** 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.

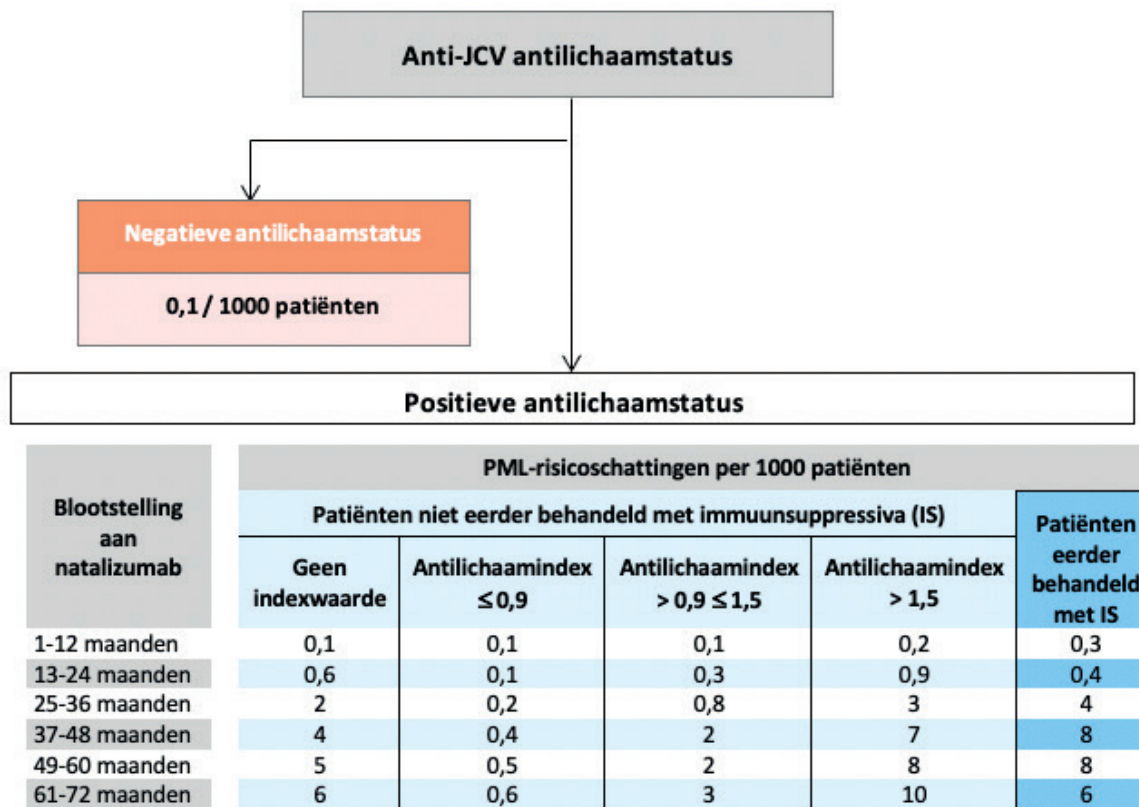
Het algoritme voor PML-risicoschattingen (Figuur 1) vat het PML-risico samen in relatie tot anti-JCV-antilichaamstatus, voorafgaand gebruik van IS en duur van de behandeling met natalizumab (per behandeljaar) en stratificeert dit risico naar indexwaarde, waar van toepassing.

Voor anti-JCV-antilichaam-negatieve patiënten: PML-risicoschattingen zijn gebaseerd op 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 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-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 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 op anti-JCV-antilichaamindex interval voor patiënten die niet eerder een IS hadden gebruikt werd verkregen door het totale jaarlijkse risico met de antilichaamindex distributie te combineren.

Figuur 1: Algoritme voor PML-risicoschattingen

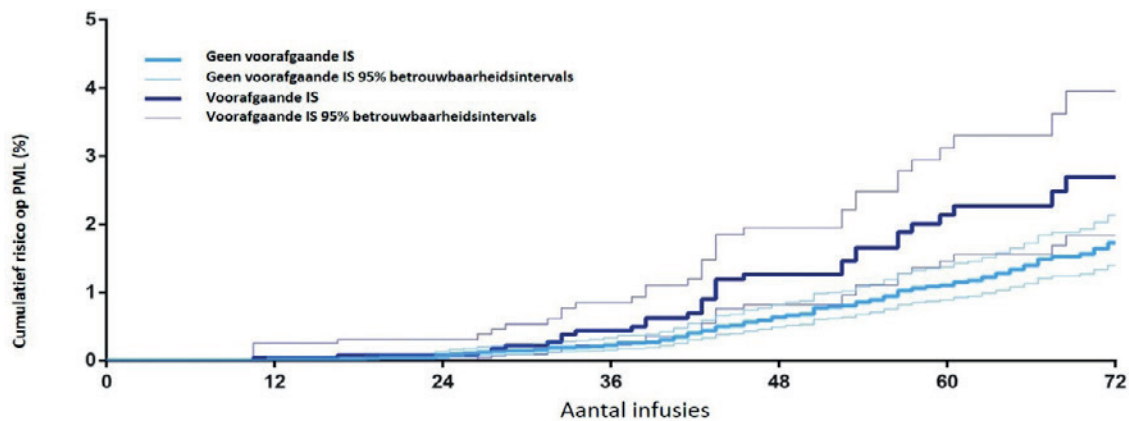
Figuur 1: Algoritme voor PML-risicoschattingen



IS = immuunsuppressivum; JCV = John Cunningham-virus; PML = progressieve multifocale leuko-encefalopathie. 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-risicoschattingen 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 meegenomen 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



		Aantal proefpersonen met risico (a)						
Geen voorafgaande IS	18,616	16,130	12,925	9,755	6,880	4,379	2,277	
Voorafgaande IS	3,080	2,671	2,201	1,693	1,159	720	366	
		Cumulatief aantal PML-gevallen (b)						
Geen voorafgaande IS	0	2	10	28	62	89	109	
Voorafgaande IS	0	1	2	9	21	29	32	

OPMERKING 1: Aantal PML-gevallen na 72 infusies: Geen voorafgaande IS = 11, Voorafgaande IS = 4. OPMERKING 2: Voor patiënten met ontbrekende gegevens over anti-JCV-antilichaamstatus en/of voorafgaand gebruik van IS wordt de meervoudige toerekening methodologie gebruikt om de status toe te rekenen. (a) Gemiddeld aantal proefpersonen die aan het onderzoek deelnamen en de bijwerking niet hadden aan het einde van de gespecificeerde tijd bij meervoudige toerekeningen. (b) Cumulatief aantal PML-gevallen aan het einde van de gespecificeerde tijd.

BRON: TYSABRIMS/PRAC-ART20/POOLED/F-TTPML-KN-PRIORIS-MI5-V2-SAS

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-pele 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/PRAC-ART20/POOLED/F-TTPML-KM-PRIORIS-MI5-V2-SAS

2.5 Verlenging van het doseringsinterval ter beperking van het risico op PML

Het dient te worden opgemerkt dat het standaard doseringsinterval (SID) voor natalizumab 300 mg om de 4 weken (Q4W) is.

Analyse van natalizumab-patiënten in de VS die anti-JCV-antilichaampositief zijn (TOUCH-register) ondersteunt dat er sprake is van een significante afname van het risico op geassocieerde PML bij anti-JCV-antilichaam-positieve patiënten die zijn behandeld met een gemiddeld natalizumab-doseringsinterval van ongeveer 6 weken (Q6W), de zogenoemde verlengd interval-dosering (EID), 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 Q6W en de risico-batenverhouding voor andere doseringsintervallen dan Q4W niet is vastgesteld. De werkzaamheid, verdraagbaarheid en veiligheid van verlenging van het doseringsinterval tot om de 6 weken bij patiënten die gedurende ≥ 1 jaar stabiel zijn met dosering om de 4 weken wordt momenteel onderzocht in een prospectief gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek ('NOVA' study [109MS329], <https://clinicaltrials.gov, NCT03689972>).

Alle informatie tot nu toe beschikbaar over EID-effectiviteit en veiligheid komt voort uit evaluatie van de IV-route van toediening. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid of effectiviteit van EID bij de SC-route van toediening, dus zijn de voordelen of risico's van EID SC niet vastgesteld.

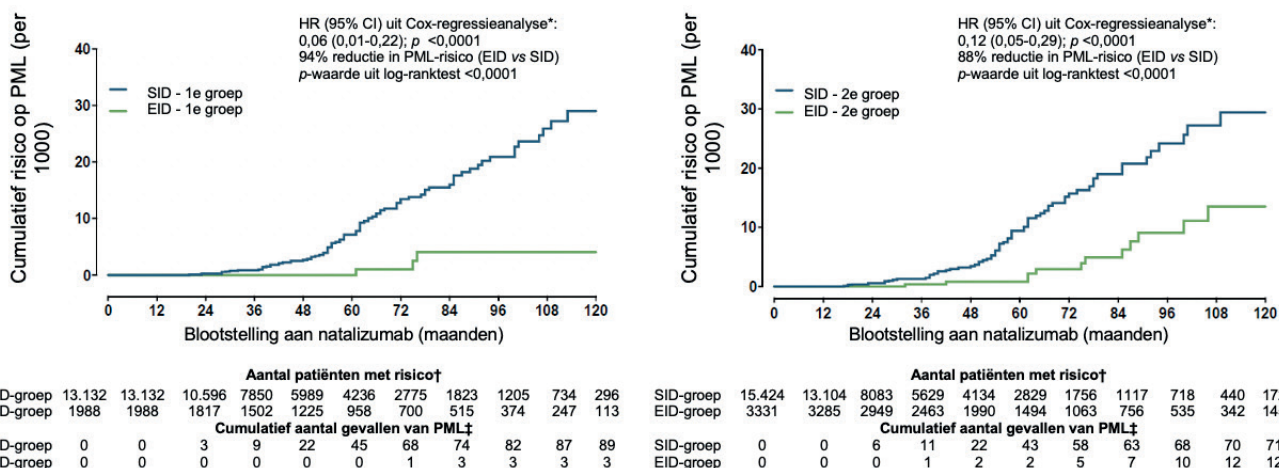
Beknpte resultaten van data afkomstig uit de dagelijkse praktijk over toediening met verlengd interval

In 2017 werd in de Verenigde Staten (VS) 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 SID kregen en patiënten die het middel met een EID kregen. Er werden drie verschillende analyses van EID versus standaard doseringsinterval uitgevoerd. Iedere analyse vertegenwoordigde een ander scenario uit de praktijk van verlenging van het interval tussen de doses. De analyses gebruikten verschillende inclusiecriteria (definities) voor patiënten met een EID gebaseerd op het aantal ontvangen doses tijdens bepaalde perioden om verschillende hypothesen over het mogelijke effect van EID op het PML-risico te testen [Ryerson 2019]. EID 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 analyses bleek dat het merendeel van de EID-patiënten de SID had ontvangen gedurende de eerste 18 maanden van blootstelling aan natalizumab. In de laatste 18 maanden behandeling met natalizumab was het gemiddelde aantal ontvangen doses voor EID-patiënten 13 of ongeveer één dosis per 42 dagen (6 weken). De secundaire definitie hield in: EID-periode van ≥ 6 maanden dat op enig moment tijdens de behandelgeschiedenis kon voorkomen, waarbij het merendeel van de geïncludeerde patiënten

overgeschakelde naar EID na > 1 jaar op de SID (mediaan aantal van 25 infusies). KM-schattingen van tijd tot PML en de kans dat zich PML ontwikkelt voor EID versus de SID worden weergegeven in Figuur 3. Uit de analyses kwam dat EID-behandeling, na een periode van SID-behandeling, gepaard gaat met een lager risico op PML dan SID-behandeling 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 worden behandeld volgens SID.

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



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

Farmacokinetische (PK), farmacodynamische (PD) en werkzaamheidsmodellen ontwikkeld door Biogen die gebruik maken van gegevens uit klinisch onderzoek suggereren dat de effectiviteit van Q6W-dosering vergelijkbaar is met die van SID bij patiënten die werden overgeschakeld naar EID na ≥ 1 jaar SID-behandeling [Chang 2020]. Publicaties rapporteerden in lijn hiermee dat behandelingen met langere doseringsintervallen een vergelijkbare effectiviteit hadden bij patiënten die aanvankelijk Q4W-doses kregen en vervolgens overschakelden op langere doseringsintervallen [Bomprezzi and Pawate 2014; Yamout 2018; Zhovtis Ryerson 2016]. Uit de RESTORE data [Fox 2014] (n=175), waarin alleen patiënten waren geïncludeerd die ≥ 1 jaar waren behandeld met SID zonder terugval in het jaar ervoor, werden PK/PD/werkzaamheidsmodellen ontwikkeld om het risico op MS-terugval te onderzoeken voor patiënten met verschillende lichaamsgewichten (40-59 kg, 60-79 kg, 80-99 kg, 100-120 kg) en doseringsintervallen (Q5W, Q6W, Q7W en Q8W). De modellen wijzen erop dat het risico op terugkeer van MS-ziekteactiviteit bij patiënten die overschakelen op langere doseringsintervallen toeneemt met de lengte van het doseringsinterval (in het bijzonder ≥ 7 weken) en het lichaamsgewicht (in het bijzonder ≥ 80 kg) [Chang 2020]. Er zijn geen prospectieve onderzoeken voltooid om deze modellen te valideren. Het wordt aanbevolen dat artsen patiënten die overschakelen op een langer doseringsinterval, vooral die met een hoger lichaamsgewicht (≥ 80 kg), monitoren op mogelijke tekenen van terugkeer van MS-ziekteactiviteit. 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 Q4W, maar deze modellen tonen geen resultaten geassocieerd met Q4W-dosering waarbij later wordt overgeschakeld op langere doseringsintervallen.

2.6 Aanbevolen monitoring van patiënten

2.6.1 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. 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 om de 6 maanden opnieuw te testen. Het wordt tevens aanbevolen patiënten met een lage index, die niet eerder met een IS zijn behandeld, opnieuw te testen zodra ze 2 jaar met natalizumab zijn behandeld om geschikte MRI-monitoring van de patiënt te bepalen.

In het klinisch onderzoek STRATIFY-1 veranderde ieder jaar ongeveer 11% van de patiënten van serostatus anti-JCV-antilichaam-negatief naar positief. Ongeveer 12-16% veranderde van serostatus antilichaam-negatief naar positief in de tweede generatie-assay gemeld in de praktijkgegevens van Unilabs gedurende een gemiddelde periode van 12 maanden. In het klinisch onderzoek STRATIFY-2, veranderde ongeveer 6% van de patiënten van serostatus anti-JCV-antilichaam-positief naar negatief per jaar.

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. Het gebruik van plasmaferese/plasmawisseling (PLEX) of intraveneuze immunoglobuline (IVIg) kan effect hebben op de zinvolle interpretatie van serum anti-JCV-antilichaamtests. Patiënten mogen niet op anti-JCV-antilichamen worden getest binnen 2 weken (na PLEX) vanwege de eliminatie van antilichamen uit het serum, of binnen 6 maanden na IVIg-behandeling (d.w.z. 6 maanden = 5x de halfwaardetijd van immunoglobulines).

2.6.2 Aanbevolen MRI-monitoring voor de vroege detectie van PML

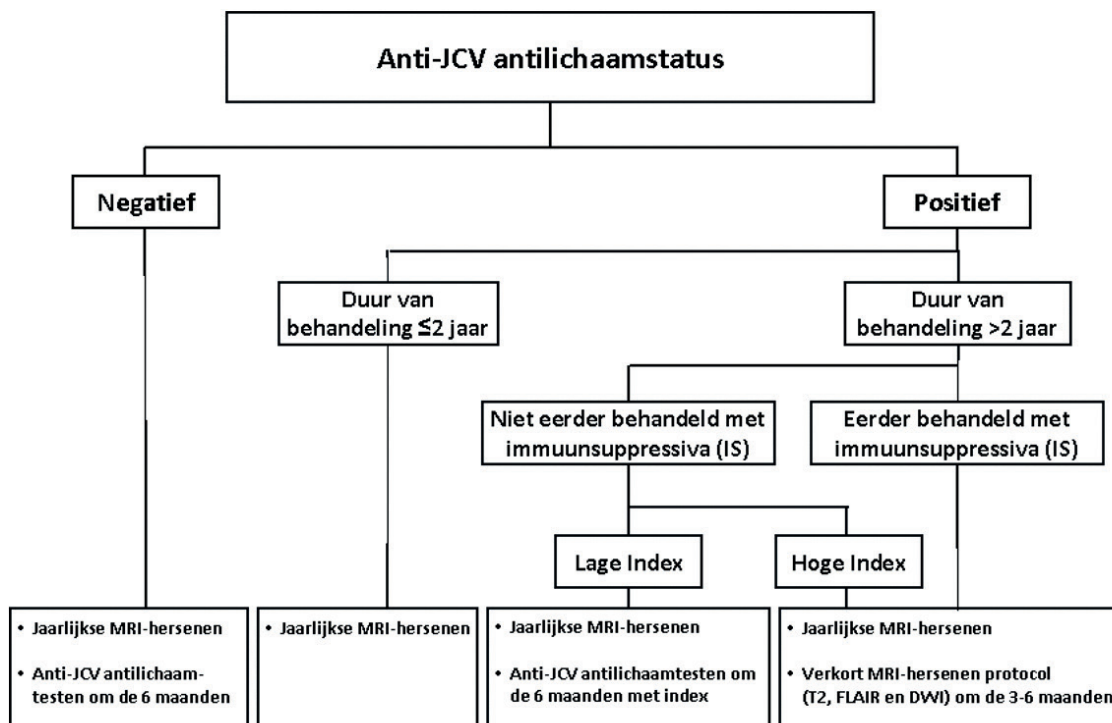
In de klinische praktijk is gebleken dat MRI een nuttig hulpmiddel is voor het monitoren van patiënten met MS. Het kan bijdragen aan het differentiëren tussen PML-laesies en MS-plaques bij patiënten die nieuwe neurologische symptomen of tekenen ontwikkelen tijdens behandeling. Regelmatige MRI-controle 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:

1. 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.
2. 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-JCV-antilichaamindex die meer dan 2 jaar met natalizumab zijn behandeld en niet eerder met IS zijn behandeld.
3. Er moet een MRI worden uitgevoerd bij het eerste teken van symptomen die wijzen op mogelijke PML.

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 deze informatie in overweging worden genomen: 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.

Volledig MRI-protocol ¹	Verkort MRI-protocol ²
<ul style="list-style-type: none"> • Sagittale en axiale 2D-FLAIR of 3D-FLAIR • Axiale FSE-proton density/T2 • Axiale DWI met ADC • Axiale SE T1-gewogen pre- en post-contrastmiddel of 3D T1-gewogen pre- en post-contrastmiddel • Injectie met Gd 0,1 mmol/kg in 30 seconden • Delay van 5 minuten na injectie met contrastmiddel 	<ul style="list-style-type: none"> • Sagittale en axiale 2D-FLAIR of sagittale 3D-FLAIR met axiale en coronale reformat • Axiale FSE-proton density/T2 • Axiale DWI met ADC

¹ Baseline en jaarlijkse routinescans voor alle patiënten.

² Veiligheidsmonitoring bij patiënten met een verhoogd risico.

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-immunrestitutie-inflammatoir syndroom (IRIS), vooral tijdens follow-up. Daarnaast wordt aanbevolen dat de behandelend arts bij een aanvraag voor een vervolgmri de radioloog informeert dat PML of andere opportunistische infecties bij de differentiaaldiagnose overwogen worden.

2.7 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 JCV-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 2012; Dong-Si 2014] (zie rubriek 2.7.4).

2.7.1 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 (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 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 2.5). 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 corticosteroïden.

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

2.7.2 Klinische differentiatie

Nieuwe of opnieuw optredende neurologische symptomen dienen zorgvuldig beoordeeld te worden om de onderliggende pathologie vast te stellen. Bij patiënten 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 (zie paragraaf 2.7.3). In tabel 2 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 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 2. Klinische kenmerken van MS en PML

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

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 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.

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.

2.7.3 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 geven 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
Locatie van laesie	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.
Vorm en begrenzing van laesie	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.
Wijze van uitbreiden	Aanvankelijke vergroting binnen dagen tot weken en afname van grootte binnen maanden.	Progressieve toename in grootte.
Massa-effect	Grote acute laesies kunnen een massa-effect hebben.	Geen massa-effect.
Op T2-gewogen beelden	Homogene hyperintensiteit met omringend oedeem.	Diffuse hyperintensiteit vaak met puntige microcystische inclusies. Perilesionale nodules in de nabijheid van de primaire laesie (melkweg).
Op T1-gewogen beelden	Acute laesies: hypointense of isointense. Toenemende signaalintensiteit in de tijd.	Isointens tot hypointens bij aanvang, met dalende signaalintensiteit in de tijd.
Bij FLAIR-beelden	Hyperintens, scherp omlind.	Hyperintens. Gevoeligste sequentie voor detectie van PML.
Contrastverhoging in acute laesies	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; vlekkelig of nodulair uiterlijk. Aankleuring komt niet overeen met grootte of vorm van de laesie. Toegenomen aankleuring met IRIS.
DWI	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.
Atrofie	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 = multipole sclerose; PML = progressieve multifocale leuko-encefalopathie. (Referenties: Kappos 2011; Wattjes en Barkhof 2014; Yousry 2012).

2.7.4 Laboratoriumonderzoek

De diagnose PML wordt bevestigd door detectie van JCV-DNA via PCR in de CSF bij patiënten met MRI-bevindingen die passen bij en worden geassocieerd met 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.

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).

2.8 Behandeling van PML

Immuunrestitutie

De beschikbare gegevens duiden erop dat vroege herkenning van PML van belang is voor een optimale klinische uitkomst (Clifford 2015; Kappos 2019). PLEX en/of immunoabsorptie (IA) is beschreven voor snelle verwijdering van natalizumab uit het lichaam met als doel een versneld herstel van immunosurveillance van het CZS. Echter, op basis van een retrospectieve analyse van met natalizumab behandelde patiënten werd geen verschil waargenomen met betrekking tot 2-jarige overleving na PML-diagnose tussen patiënten die PLEX ontvingen en degenen die dit niet ontvingen [Kappos 2019]. Artsen dienen op medische gronden te overwegen of PLEX moet worden toegepast om PML te behandelen. En indien PLEX wordt toegepast, moeten patiënten nauwlettend worden gecontroleerd op de ontwikkeling van IRIS (zie rubriek 2.8.1), dat bij bijna alle patiënten die met PLEX 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).

Antivirale middelen en andere adjuvantia

Tot dusver heeft geen enkele klinische studie een gunstig effect van antivirale middelen bij de behandeling van PML aangetoond. Meldingen van PML-resultaten uit de dagelijkse praktijk die met het gebruik van antivirumiddelen, inclusief mefloquine, mirtazapine en filgrastim, worden geassocieerd, zijn gevarieerd en ontoereikend om een behandelmethode te kunnen aanbevelen. [Kappos 2019; Williamson en Berger 2017].

2.8.1 Behandeling van Immun Reconstitutie Inflammatoir Syndroom

IRIS komt voor bij nagenoeg alle natalizumab-geassocieerde PML-patiënten na stoppen met of het verwijderen van het geneesmiddel. Men vermoedt dat IRIS resulteert uit herstel van de immuunfunctie bij patiënten met PML, wat kan leiden tot ernstige neurologische complicaties en wat fataal kan zijn. Er moet controle worden uitgevoerd op ontwikkeling van IRIS en gepaste behandeling van de geassocieerde ontsteking tijdens herstel van PML.

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.

Het kan 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 corticosteroiden 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/dag gedurende 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 (Antoniol 2012; Scarpazza 2017)

2.9 Prognose van PML

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 2.8).

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%).

2.10 PML diagnose na staken van natalizumab

PML is gemeld na het staken van natalizumab. Patiënten en artsen moeten waakzaam blijven voor nieuwe symptomen en verschijnselen die op PML kunnen wijzen tot ongeveer 6 maanden na het staken, waarbij zij rekening moeten houden met het overstappen op andere ziektemodificerende behandelingen voor MS die worden geassocieerd met een risico op PML.

Tot en met 7 augustus 2020 zijn er in totaal 102 bevestigde gevallen van PML gerapporteerd bij patiënten waar PML zich ontwikkelde langer dan 4 weken na het laatste natalizumab-infuus. Van de 102 gevallen waar de tijd vanaf het laatste infuus tot de ontwikkeling van PML bekend is, vonden de meeste gevallen (80,0%) plaats ofwel voor of binnen 3 maanden na het laatste infuus, en 101 gevallen (99%) vonden plaats binnen 6 maanden van het laatste infuus.

3 INFORMATIEMATERIAAL

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.

Patiënten moeten worden geïnformeerd over het verhoogde risico van opportunistische infecties. 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 afwijkingen 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 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 ondertekend, verstrekt aan de patiënten en met hen worden besproken vóór aanvang van de behandeling, na consult met de patiënt op 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.

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.

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) 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 Behandelformulieren

Behandelformulieren (zie bijlage 4) zijn bijgesloten als onderdeel van het artsenpakket. Extra formulieren en een digitale versie zijn op te vragen via de Medische Afdeling van Biogen Netherlands BV (zie hoofdstuk 3.4).

3.4 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.

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.

3.5 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

Aanvullende informatie betreffende natalizumab is beschikbaar in de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.cbg-meb.nl.
Het additioneel risicominimalisatie-materiaal is online beschikbaar op 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, Schlupe M, et al. Impairment of JCV-specific T-cell response by corticotherapy: effect on PML-IRIS management? *Neurology*. 2012;79(23):2258-64. Epub 2012/11/21.
- Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*. 2013;80(15):1430-8.
- Bozic C, Subramanyam M, Richman S, et al. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. *Eur J Neurol*. 2014;21(2):299-304. Epub 2013/11/30.
- Carruthers RL, Berger J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice. *Mult Scler Relat Disord*. 2014;3(4):419-30. Epub 2014/02/08.
- Chang I, Muralidharan K, Campbel IN, et al. Modelling the Efficacy of Natalizumab in Multiple Sclerosis Patients Who Switch from Every-4-Weeks Dosing to Extended Interval Dosing. Presented at the European Academy of Neurology – 5th Congress (2019); Oslo, Norway.
- Clifford DB. Progressive multifocal leukoencephalopathy therapy. *J Neurovirol*. 2015;21(6):632-6. Epub 2014/09/17.
- Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):438-446.
- Dong-Si T, Gheuens S, Gangadharan A, et al. Predictors of survival and functional outcomes in natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *J Neurovirol*. 2015;21(6):637-44. Epub 2015/03/14.
- Dong-Si T, Richman S, Wattjes MP, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol*. 2014;1(10):755-64. Epub 2014/10/09.
- Fox RJ, Cree BA, De Sèze J, et al. MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology*. 2014;82(17):1491-8. Epub 2014/03/28.
- 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.
- 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.
- 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.
- Muralidharan KK, Steiner D, Amarante D, et al. Exposure-disease response analysis of natalizumab in subjects with multiple sclerosis. *J Pharmacokinet Pharmacodyn*. 2017;44(3):263-275. Epub 2017/03/01.
- Prosperini L, de Rossi N, Scarpazza C, et al. Natalizumab-Related Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis: Findings from an Italian Independent Registry. *PLoS One*. 2016;11(12):e0168376. Epub 2016/12/20.
- Ryerson LZ, Foley J, Chang I, et al. Reduced Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) Associated with Natalizumab Extended Interval Dosing (EID): Updated Analysis of the TOUCH® Prescribing Program Database. Presented at the American Academy of Neurology 71st Annual Meeting; 4-10 May 2019; Philadelphia, PA
- Safak M, Khalili K. An overview: Human polyomavirus JC virus and its associated disorders. *J Neurovirol*. 2003;9 Suppl 1:3-9.
- Scarpazza C, Prosperini L, De Rossi N, et al. To do or not to do? plasma exchange and timing of steroid administration in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2017a;82(5):697-705. Epub 2017/10/31.
- Scarpazza C, Signori A, Cosottini M, et al. Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate.

Mult Scler. 2019;1352458519854162. Epub 2019/05/30.

Schippling S, Kempf C, Büchele F, et al. JC virus granule cell neuronopathy and GCN-IRIS under natalizumab treatment. *Ann Neurol*. 2013;74(4):622-6. Epub 2013/09/16.

Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(3):260-70.

Wattjes MP, Rovira À, Miller D, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol*. 2015;11(10):597-606. Epub 2015/09/15.

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.

Wollebo HS, White MK, Gordon J, et al. Persistence and pathogenesis of the neurotropic polyomavirus JC. *Ann Neurol*. 2015;77(4):560-70. Epub 2015/03/06.

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

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

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

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

5 Bijlagen

Bijlage 1. Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC)

Tysabri 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Tysabri 150 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Bijlage 2. Bijsluiter

Tysabri 300 mg concentraat voor oplossing voor infusie

Tysabri 150 mg oplossing voor injectie in voorgevulde spuit

Bijlage 3. Waarschuwingskaart voor patiënten

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