

Risico minimalisatie materiaal en richtlijnen voor patiënten met Multiple Sclerose die met natalizumab (IV) worden behandeld

voor artsen*, arts-assistenten / verpleegkundig specialisten neurologie

*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 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 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 natalizumab 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 natalizumab met de patiënt te bespreken, en de vereiste om het patiënteninformatiepakket te verstrekken.

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

INHOUDSOPGAVE

1.	INLEIDING	
2.	PROGRESSIEVE MULTIFOCAL LEUKO-ENCEFALOPATHIE	5
2.1	Algemene epidemiologie van PML	5
2.2	Pathologie	6
2.3	PML en Natalizumab	6
2.4	Risicofactoren voor PML	6
2.5	Verlenging van het doseringsinterval ter beperking van het risico op PML	8
2.6	Monitoring van patiënten	9
2.7	De diagnose van PML	12
2.8	MRI-differentiatie tussen PML en MS-relapse	14
2.9	Behandeling van PML	16
2.10	Prognose van PML	17
2.11	PML diagnose na staken van natalizumab	18
3.	INFORMATIEMATERIAAL	19
4.	REFERENTIES	21

1. Inleiding

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 zoals multiple sclerose (MS) en die toegang hebben tot magnetische resonantiebeeldvorming (MRI).

Het materiaal is bedoeld om aanvullende informatie en begeleiding te bieden aan artsen die de behandeling van MS-patiënten met natalizumab starten en monitoren onder de voorwaarden in de handelsvergunningen, samen met de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) van natalizumab. Deze richtlijn biedt aanvullende risicobeperkende maatregelen; zie de SmPC voor primaire richtlijnen, beschikbaar op www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.

Het informatiepakket voor artsen bevat, naast deze richtlijn, de patiëntenwaarschuwingskaart en drie formulieren (formulier voor start van de behandeling, formulier voor voortzetting van de behandeling, formulier voor stopzetting van de behandeling).

Dit educatieve document is voornamelijk gericht op het risico op progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), wat op dit moment de belangrijkste bijwerking is die optreedt bij patiënten die met natalizumab worden behandeld. Daarom moeten de relevante delen van dit document ook worden gedeeld met de radiologen die betrokken zijn bij de differentiaaldiagnose van PML.

Alle andere belangrijke veiligheidsonderwerpen die verband houden met de behandeling met natalizumab, evenals informatie over geschikte patiëntenpopulaties voor behandeling met natalizumab, worden volledig beschreven in de SmPC. Behandelende artsen dienen ervoor te zorgen dat dit voorlichtingsdocument wordt gebruikt in combinatie met de SmPC en bijsluiter.

2. Progressieve Multifocale Leuko-encefalopathie

Opportunistische infecties zijn microbiële infecties die gewoonlijk geen ziekte veroorzaakt, maar wel ziekte kunnen veroorzaken bij patiënten met een verzwakt immuunsysteem. Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) is een zeldzame opportunistische infectie van de hersenen die in veel gevallen leidt tot overlijden of ernstige invaliditeit.

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 Patiëntenwaarschuwingskaart en behandelingsformulieren).

Indien een opportunistische infectie wordt vermoed, moet dosering met natalizumab worden uitgesteld tot deze kan worden uitgesloten na verdere beoordeling.

2.1 Algemene epidemiologie van PML

PML is een subacute, zich geleidelijk aan ontwikkelde infectie van het centrale zenuwstelsel (CZS) veroorzaakt door het John-Cunningham JCvirus (JCV) dat het zenuwstelsel aanvalt en komt bijna alleen voor bij patiënten met een gecompromitteerd immuunsysteem. Er zijn gevallen gemeld die optraden als gevolg van behandeling met immunosuppressiva (IS) bij patiënten met auto-immuunaandoeningen en bij patiënten na orgaantransplantatie.

PML is een dodelijke demyeliniserende ziekte en wordt veroorzaakt door reactivatie van het JCV, een humaan polyomavirus (Wollebo et al., 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 capside eiwit in het virale deoxyribonucleïdezuur (DNA) leiden tot een pathogene vorm die de hersenen kan binnendringen en het CZS kan infecteren. In combinatie met een gecompromitteerd immuunsysteem kan dit neurotrope virus opnieuw geactiveerd worden, met PML tot gevolg.

In onderzoeken is met behulp van een serum anti-JCV-antilichaam assay (STRATIFY JCV®), dat bij meer dan 6000 patiënten met MS werd uitgevoerd, aangetoond 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 hoger naarmate de patiënten ouder waren en was de prevalentie in alle geteste cohorten bij vrouwen lager dan bij mannen (Bozic et al. 2014). Deze bevindingen zijn consistent met de in de literatuur beschreven data voor gezonde volwassenen, waarbij gelijkwaardige methodologieën werden gebruikt (Egli et al. 2009; Kean et al. 2009; Knowles et al. 2003; Stolt et al. 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 (Bozic et al. 2014).

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 et al. 2014; Schippling et al. 2013).

2.3 PML en Natalizumab

De pathofysiologie van natalizumab-geassocieerde PML is slecht begrepen, maar wordt verondersteld verband te houden met de combinatie van het vrijkomen van premature B-cellen uit het beenmerg en het voorkomen van cellulaire immuniteit in het centrale zenuwstelsel (Calabrese et al. 2015). Daarnaast kunnen andere factoren de ontwikkeling van PML bevorderen bij patiënten die met natalizumab worden behandeld. Natalizumab mobiliseert CD34+-cellen in het beenmerg. Met JCV geïnfecteerde CD34+-cellen kunnen de perifere bloedsomloop binnendringen en vervolgens de bloed-hersenbarrière (BHB) in het CZS passeren om PML te veroorzaken (Frohman et al. 2014).

De wereldwijde incidentie van PML bij met natalizumab behandelde patiënten wordt geschat op 4,08/1000 patiënten (Vivekanandan et al. 2021). Het gerapporteerde sterftecijfer van met natalizumab behandelde patiënten met PML in de literatuur was 20% (Hellwig et al. 2011).

2.4 Risicofactoren voor PML

De drie risicofactoren die in verband zijn gebracht met de ontwikkeling van PML bij met natalizumab behandelde patiënten zijn:

- **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 JCVinfectie 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 met natalizumab.** 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 immunosuppressivum (IS) vóór aanvang van de behandeling met natalizumab lopen ook een groter risico om PML te ontwikkelen.

Het risico op het ontwikkelen van PML is hoger bij patiënten met alle drie de risicofactoren. 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 et al. 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.

In een gepubliceerde retrospectieve analyse werden de status en waarden van anti-JCV-antilichamen, evenals eerder gebruik van immunosuppressiva en de duur van de behandeling met natalizumab, opgenomen in het PML-risicoschattingsalgoritme, dat de voorspelling van het PML-risico bij patiënten die met natalizumab worden behandeld voor multiple sclerose kan ondersteunen (Ho et al. 2017).

Samenvattend werd de volgende stratificatie voorgesteld:

- **Patiënten met een negatieve anti-JCV-antilichaamstatus:**

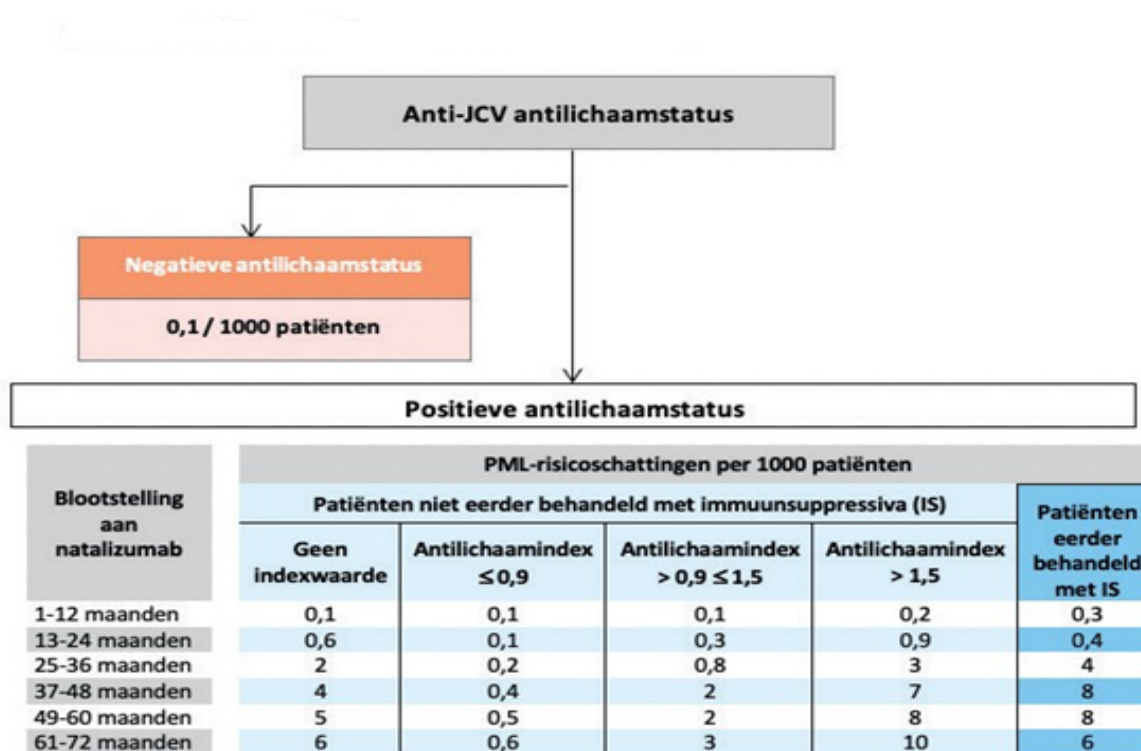
De geschatte incidentie van PML bij patiënten die negatief zijn getest op anti-JCV-antilichamen is laag (ongeveer 0,1/1000). Deze patiënten kunnen echter nog steeds het risico lopen om na verloop van tijd PML te ontwikkelen als gevolg van een nieuwe infectie met de JCV, variabiliteit van antilichaamstatus of een fout-negatief testresultaat.

- **Patiënten met een positieve anti-JCV-antilichaamstatus:**

Het risico op PML is groter wanneer de niveaus van anti-JCV-antilichamen en de overeenkomstige index hoger zijn en wanneer de behandeling met natalizumab langer duurt, vooral 24 maanden. Risicoschattingen werden verkregen middels de Life-Table-methode op basis klinische onderzoeken (Figuur 1). 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).

Eerder gebruik van immunosuppressiva zoals azathioprine, cyclofosfamide, methotrexaat, mitoxantron en mycofenolaatmofetil bij deze patiënten verhoogt het risico op PML. De gegevens toonden echter geen correlatie aan tussen de anti-JCV-index en het PML-risico bij patiënten die eerder immunosuppressiva hadden gebruikt, wat het gebruik ervan voor deze patiëntengroep beperkt (Ho et al. 2017). Daarom werd aanvullende PML-risic stratificatie uitgevoerd voor patiënten die niet eerder immunosuppressiva hadden gebruikt.

Figuur 1: PML-risicoschattingen gebaseerd op STRATIFY JCV® DxSelect®



Gegevens van Ho et al. *Lancet Neurol.* 2017 nov;16(11):925-933. Zie 2.6 Monitoring van patiënten voor details over index waarden van ImmunoWELL™ JCV IgG-test

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

Het enige goedgekeurde doseringsschema voor natalizumab is 300 mg eenmaal per 4 weken (SmPC rubriek 4.2 Dosering en wijze van toediening).

Afgezien hiervan is er bewijs dat behandeling met natalizumab met intervallen langer dan elke 4 weken kan leiden tot PML-risicovermindering (Ryerson et al. 2019). Analyse van patiënten met een positieve anti-JCV-antilichaamstatus ondersteunt dat er sprake is van een afname van het risico op geassocieerde PML bij patiënten die behandeld zijn met intervallen langer dan vier weken (gemiddelde natalizumab-doseringinterval van ongeveer 6 weken). Bij gebruik van verlengde intervaldosering (*extended interval dosing*: EID) is voorzichtigheid geboden omdat de werkzaamheid van EID niet is vastgesteld in prospectieve gerandomiseerde gecontroleerde klinische onderzoeken en de bijbehorende baten/risicoverhouding voor andere doseringsintervallen dan 4 weken niet is vastgesteld. (SmPC rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik). De werkzaamheid, verdraagbaarheid en veiligheid van verlenging van het doseringsinterval tot om de 6 weken bij patiënten die gedurende ≥1 jaar stabiel zijn met een dosering elke 4 weken, wordt momenteel onderzocht in een prospectief gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek (<https://clinicaltrials.gov>, NCT03689972).

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

In een retrospectieve analyse, uitgevoerd bij natalizumab behandelde anti-JCV-antilichaam-positieve patiënten, is het risico op PML vergeleken tussen patiënten die natalizumab om de 4 weken kregen en patiënten die het middel met een verlengd doseringsinterval 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 et al. 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 standaard interval dosering (*standard interval dosing*: 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). 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.

Resultaten van effectiviteits-modelleringsgegevens

Farmacokinetische (PK), farmacodynamische (PD) en werkzaamheidsmodellen die gebruik maken van gegevens uit klinisch onderzoek suggereren dat de effectiviteit van dosering om de 6 weken vergelijkbaar is met die van SID bij patiënten die werden overgeschakeld naar EID na ≥ 1 jaar SID-behandeling (Chang et al. 2021). Publicaties rapporteerden in lijn hiermee dat behandelingen met langere doseringsintervallen een vergelijkbare effectiviteit hadden bij patiënten die aanvankelijk SID kregen en vervolgens overschakelden op langere doseringsintervallen (Bomprezzi and Pawate 2014, Yamout et al. 2018, Ryerson et al. 2019). 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 et al. 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 et al. 2017) suggereerden dat de effectiviteit lager zou zijn als patiënten startten met natalizumab in een andere dosering dan 300 mg om de 4 weken, maar deze modellen tonen geen resultaten geassocieerd met om de 4 weken dosering waarbij later wordt overgeschakeld op langere doseringsintervallen.

2.6 Monitoring van patiënten

Natalizumab-patiënten moeten door hun gespecialiseerde arts regelmatig worden gecontroleerd. De volgende controlestappen worden **aanbevolen**:

- **Testen op anti-JCV-antilichamen**

Anti-JCV-antilichaamtesten bieden ondersteunende informatie voor risicofraterificatie van behandeling met natalizumab. Daarom wordt aanbevolen om de anti-JCV-antilichaamstatus te testen voordat behandeling met natalizumab wordt gestart of bij patiënten met een onbekende antilichaamstatus. Het is belangrijk om te weten dat anti-JCV-antilichaam-negatieve patiënten nog steeds risico kunnen lopen op PML-infecties als gevolg van een veranderende antilichaamstatus, een nieuwe infectie met het JC-virus of een fout-negatief testresultaat. Het wordt aanbevolen dat anti-JCV-antilichaam-negatieve patiënten elke 6 maanden opnieuw worden getest. Patiënten met lage anti-JCV-antilichaamspiegels die niet eerder een immunosuppressieve behandeling hebben ondergaan, moeten elke 6 maanden opnieuw worden getest zodra een tijdspunt van 2 jaar is bereikt. Dit informeert ook over geschikte radiologische monitoring met MRI.

In een internationale retrospectieve cohortstudie van met natalizumab behandelde patiënten werd waargenomen dat een positieve JCV-seroconversie optrad met een percentage van 7,3%, wat iets hoger is dan de waarnemingen die in andere klinische onderzoeken voor natalizumab zijn gerapporteerd (Dwyer et al. 2021).

Als de anti-JCV-antilichaamtest positief is, moet die patiënt op elk moment worden beschouwd als een patiënt met een hoger risico op PML, ongeacht eventuele eerdere of latere antilichaamtestresultaten.

Testen mogen alleen worden uitgevoerd met een geschikte en gevalideerde anti-JCV-antilichaam-ELISA-assay en mogen niet worden gebruikt voor de diagnose van PML. Een veelgebruikte plasmaferese/plasma-uitwisseling (PLEX) of intraveneuze immunoglobuline (IVIg) bij PML-verdachte patiënten kan de zinvolle interpretatie van anti-JCV-antilichaamtesten in het serum beïnvloeden. Bovendien mogen patiënten niet worden getest op anti-JCV-antilichamen binnen de twee weken van PLEX vanwege verwijdering van de antilichamen uit het serum, of ook niet binnen zes maanden na IVIg-therapie (d.w.z. 6 maanden = 5x halfwaardetijd van immunoglobulinen), aangezien dit kan leiden tot valse testresultaten.

Huidig bewijs suggereert dat het risico op PML laag is bij lage indexwaarden en substantieel toeneemt bij hoge indexwaarden voor patiënten die langer dan 2 jaar met natalizumab worden behandeld.

De anti-JCV-antilichaamindexwaarden voor de PML-risicoschatting kunnen afhangen van het type assay dat wordt gebruikt voor anti-JCV-antilichaamtesten. Voor testen met STRATIFY JCV® DxSelect® *, hebben Ho et al. een richtlijn voor risicoschatting gepubliceerd met indexwaarden gedefinieerd voor met natalizumab behandelde patiënten op basis van gegevens van > 20.000 MS-patiënten (zie afbeelding 1).

Er is een aanvullende anti-JCV-antilichaamtest ontwikkeld, de ImmunoWELL™ JCV IgG-test. De vergelijking tussen STRATIFY JCV® DxSelect® *- en ImmunoWELL JCV IgG-testen geeft een mogelijke offset aan van maximaal 0,1 in indexwaarden (bijv. lager bereik: ≤ 0,8, hoger bereik: > 1,4 in de bovenstaande tabel) bij gebruik van de ImmunoWELL™ JCV IgG-test.

*STRATIFY JCV® is een handelsmerk van Biogen MA Inc. DxSelect® is een handelsmerk van DIASORIN S.p.A.

- **MRI-surveillance voor vroege detectie van PML**

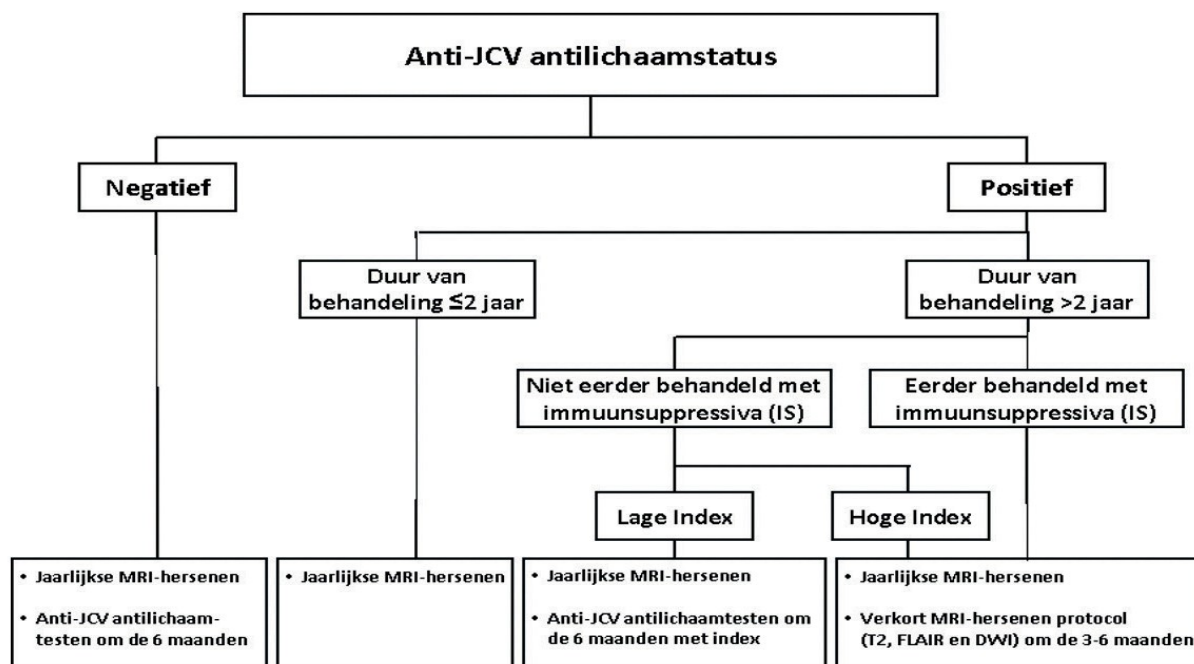
In de klinische praktijk is gebleken dat MRI een nuttig hulpmiddel is voor het monitoren van patiënten met MS. Het kan bijdragen aan het differentiëren tussen PML-laesies en MS-plaques bij patiënten die nieuwe neurologische symptomen of tekenen ontwikkelen tijdens behandeling (Berger et al. 2013). MRI-bevindingen kunnen zichtbaar zijn vóór klinische tekenen of symptomen die wijzen op PML. Regelmatige MRI-controle bij patiënten met een hoog risico op PML kan leiden tot een eerdere diagnose van PML en betere klinische uitkomsten (Prosperini et al. 2016, Wattjes et al. 2015, Scarpazza et al., 2020).

Samenvattend wordt de volgende MRI-monitoring aanbevolen (Wattjes et al., 2021, Scarpazza et al., 2020):

- Voor aanvang van de behandeling met natalizumab moet een recente, volledige MRI (doorgaans niet ouder dan 3 maanden; zie Tabel 1) beschikbaar zijn ter referentie en dient de MRI ten minste één keer per jaar worden herhaald. De jaarlijkse volledige MRI moet door artsen worden beoordeeld op tekenen van PML bij alle patiënten die met natalizumab worden behandeld.
- Patiënten met een hoger risico op PML moeten vaker een MRI-screening ondergaan, bijv. om de 3 tot 6 maanden. Daartoe behoren:
 - Patiënten die alle 3 de risicofactoren hebben voor het ontwikkelen van PML (zij zijn anti-JCV-antilichaampositief, zijn meer dan 2 jaar met natalizumab behandeld en hebben eerder een behandeling met immunosuppressiva gekregen)
Of
 - patiënten met een hoge anti-JCV-antilichaamindex die meer dan 2 jaar met natalizumab zijn behandeld en niet eerder met immunosuppressiva zijn behandeld.
- 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, d.w.z. lager bereik: $\leq 0,8$, hoger bereik: $> 1,4$ voor de ImmunoWELL™ JCV IgG-test. Bij beslissingen over MRI-monitoring moet deze informatie in overweging worden genomen: voor patiënten met indexwaarden tussen 0,8 en 1,4 wordt het oordeel aan de arts gelaten. In Figuur 2 staat een samenvatting van de aanbevolen monitoring.

Figuur 2: Samenvatting van de aanbevolen monitoring.



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: Aanbevolen 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
- 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	- 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-immuunrestitutie-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.

2.7 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 et al. 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 et al. 2014; Dong-Si et al. 2015).

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 hoofdstuk 3 Waarschuwingskaart voor patiënten en behandelformulieren) 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. 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.**

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 andere 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 2.6). 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	• Gedurende uren tot dagen • Stabiliseert zich gewoonlijk • Verdwijnt spontaan, zelfs zonder behandeling	• Gedurende weken • Progressief
Klinische presentatie	• Diplopie • Paresthesie • Paraparese • Neuritis optica • Myelopathie	• Afasie • Gedrags- of cognitieve veranderingen en neuropsychologische veranderingen • Retrochiasmale visuele gebreken • Duidelijke zwaktes • Hemiparese • Sensorische stoornissen • Vertigo • Convulsies • Ataxie (bij GNC)

GCN = granulaire celneuronopathie;; MS = multipele 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 (Vermersch et al. 2011, Berger et al., 2013, Kappos et al., 2011, Clifford et al., 2010).

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.

2.8 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. 2012, Wattjes et al. 2021). Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) is de gevoeligste sequentie voor het detecteren van PML (Wattjes et al., 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 (Wattjes et al. 2021). 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).

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 lesie (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 omljnd.	Hyperintens. Gevoeligste sequentie voor detectie van PML.
Contrastverhoging in acute laesies	Homogeen nodulair, ring of open ring aan- kleuring 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 = multiple sclerose; PML = progressieve multifocale leuko-encefalopathie. (Vermersch et al. 2011, Kappos et al. 2011, Wattjes and Barkhof 2014, Wattjes et al. 2021, Yousry et al. 2012).

Aanvullende ondersteuning met betrekking tot MRI-analyse voor PML-diagnostische doeleinden is beschikbaar en kan door het bedrijf worden geleverd.

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 (Wijburg et al. 2018). 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. De gevoeligheid van de assay kan cruciaal zijn voor het stellen van de diagnose (Berger et al. 2013).

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.

2.9 Behandeling van PML

Immuunrestitutie

De beschikbare gegevens duiden erop dat vroege herkenning van PML van belang is voor een optimale klinische uitkomst (Clifford 2015; Kappos et al., 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 et al. 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 Immuunrestitutie Inflammatoir Syndroom (IRIS)), 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 waarbij antivirale middelen en andere therapieën zoals G-CSF-groefactoren (zoals filgrastim) of anti-PD1 checkpoint-remmers (zoals pembrolizumab) worden geassocieerd, zijn gevarieerd en ontoereikend om een behandelmethode te kunnen aanbevelen (Kappos et al. 2019, Williamson en Berger 2017, Cortese et al. 2019).

Immuun Restitutie Inflammatoir Syndroom

IRIS komt voor bij nagenoeg alle natalizumab-geassocieerde PML-patiënten na stoppen met of het verwijderen van het geneesmiddel (Berger 2011). 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/gedragstoornissen 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 (Eltson and Thaker 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 (Clifford 2015, Tan and Koralnik 2010).

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 (Williamson and Berger 2017).

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

Profylactische behandeling met corticosteroïden wordt momenteel niet aangeraden (Antoniol et al., 2012, Scarpazza et al., 2017).

2.10 Prognose van PML

De volgende factoren zijn in verband gebracht met een verbeterde PML-overleving bij patiënten na behandeling met natalizumab: 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 et al. 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 et al. 2014; Prosperini et al. 2016). Raadpleeg voor informatie over uitkomsten in verband met PLEX paragraaf 2.9 'Behandeling van PML'.

Volgens gepubliceerde richtlijnen zijn er 3 factoren die nodig zijn om PML te bevestigen: klinische symptomen, MRI-beelden die wijzen op PML en de aanwezigheid van JCV-DNA bepaald door PCR in CSF of hersenweefselmonsters (Berger et al. 2013). Er kunnen echter gevallen zijn waarin een kritiek klinisch kenmerk ontbreekt en PML asymptomatisch lijkt (Berger et al. 2013, Dong-Si et al. 2014). Bij patiënten met asymptomatische PML was de tijdsduur tussen de verdenking van PML en de diagnose PML korter dan bij patiënten met symptomatische PML. 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. Patiënten met asymptomatische PML hadden ook een hoger overlevingspercentage in vergelijking met symptomatische patiënten (Dong-Si et al. 2014).

2.11 PML diagnose na staken van natalizumab

PML is gemeld na het staken van natalizumab (Gheuens et al. 2012, Wattjes et al. 2014). 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.

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.

Aanvullende informatie en de Formulieren voor aanvang, voortzetting en stoppen van de behandeling zijn beschikbaar bij de Medische Afdeling van Sandoz (medicalinfo.nl@sandoz.com).

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.

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 het artsenpakket behandelformulieren. Dit is 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 wordt specifiek het risico op PML met natalizumab-behandeling en het belang van controle op PML beschreven.

De formulieren dienen te worden ondertekend door arts en patiënt, verstrekt aan de patiënt 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.

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 zijn opgenomen als onderdeel van het artsenpakket. Via de Medische Afdeling van Sandoz B.V. kunnen extra kaarten worden besteld; in het pakket en hieronder vindt u de contactgegevens.

Behandelformulieren

Behandelformulieren zijn bijgesloten als onderdeel van het artsenpakket. Extra formulieren en een digitale versie zijn op te vragen via de Medische Afdeling van Sandoz B.V.

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.

Contact gegevens Medische Afdeling Sandoz B.V.

U kunt extra materiaal opvragen bij de Medische Informatiedienst van Sandoz, te bereiken via telefoonnummer +31 36 524 16 00, of via medicalinfo.nl@sandoz.com.

Het materiaal is online beschikbaar op www.sandoz.nl/rmm.

Aanvullende informatie betreffende natalizumab is beschikbaar in de Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op www.geneesmiddeleninformatiebank.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. Epub 2012/11/21.
- Berger JR. The clinical features of PML. *Cleve Clin J Med*. 2011 Nov;78 Suppl 2:S8-12. doi: 10.3949/ccjm.78.s2.03.
- 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.
- Bompreszi R and Pawate S. Extended interval dosing of natalizumab: a two-center, 7-year experience. *Ther Adv Neurol Disord* 2014;7(5):227-231.
- 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.
- Calabrese LH, Molloy E, Berger J. Sorting out the risks in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Nat Rev Rheumatol*. 2015 Feb;11(2):119-23. doi: 10.1038/nrrheum.2014.167. Epub 2014 Oct 14. PMID: 25314016.
- Carruthers RL and 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 IH, Muralidharan KK, Campbell N, et al. Modelling of efficacy of natalizumab in multiple sclerosis patients who switch from every-4-week dosing to extended-interval dosing. *J Clin Pharmacol* 2021; 61(3):339-348. Epub 2020 Sep 19.
- Clifford DB. Progressive multifocal leukoencephalopathy therapy. *J Neurovirol*. 2015;21(6):632-6. Epub 2014/09/17
- Clifford DB, DeLuca A, Simpson DM, et al. Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: lessons from 28 cases. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):438
- Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, et al. Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2019 Apr 25;380(17):1597-1605
- 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
- Dwyer CM, Jokubaitis VG, Stankovich J, et al. High rates of JCV seroconversion in a large international cohort of natalizumab-treated patients. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021 Apr 16;14:1756286421998915.
- 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.
- Elston JW and Thaker H. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J STD AIDS*. 2009;20(4):221-4
- Fox RJ, Cree BA, De Sèze J, et al. MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. *Neurology*. 2014;82(17):1491-8. Epub 2014/03/28.
- Frohman EM, Monaco MC, Remington G, et al. JC virus in CD34+ and CD19+ cells in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab. *JAMA Neurol*. 2014 May;71(5):596-602
- Gheuens S, Smith DR, Wang X, et al. Simultaneous PML-IRIS after discontinuation of natalizumab in a patient with MS. *Neurology*. 2012 May 1;78(18):1390-3. doi: 10.1212/WNL.0b013e318253d61e. Epub 2012 Apr 18. PMID: 22517104; PMCID: PMC334578

- Hellwig K, Gold R. Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab. *J Neurol*. 2011 Nov;258(11):1920-8. doi: 10.1007/s00415-011-6116-8. Epub 2011 Jun 7
- 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, McGuigan C, Derguss T, et al. Determinants of Clinical Outcomes for Patients with Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Presented at theECTRIMS 2019; Stockholm, Sweden
- Kean JM, Rao S, Wang M et al. Seroepidemiology of human polyomaviruses. *PloS Pathog*. 2009;5(3):e1000363. Epub 2009/03/27.
- 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.
- 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. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology*. 2019 Oct 8;93(15):e1452-e1462.
- Scarpazza C, Prosperini L, De Rossi N, et al. To do or not to do? plasma exchange and timing of steroid administration in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2017;82(5):697-705. Epub 2017/10/31.
- Scarpazza C, Signori A, Cosottini M, et al. Should frequent MRI monitoring be performed in natalizumab-treated MS patients? A contribution to a recent debate. *Mult Scler*. 2020 Sep;26(10):1227-1236
- 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/
- Stolt A, Sasnauskas K, Koskela P et al. Seroepidemiology of the human polyomaviruses. *J Lipid Res*. 2003; 84(6):1499-1504.
- Tan CS and Koranik IJ. Progressive multifocal leukoencephalopathy and other disorders caused by JC virus: clinical features and pathogenesis. *Lancet Neurol*. 2010 Apr;9(4):425-37
- Tyruko Package Leaflet available at www.geneesmiddeleninformatiebank.nl
- Tyruko SmPC available at www.geneesmiddeleninformatiebank.nl.
- Vermersch P, Kappos L, Gold R, et al. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. 2011 May 17;76(20):1697-704.
- Vivekanandan G, Abubacker AP, Myneni R, et al. Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Multiple Sclerosis Patient Treated With Natalizumab: A Systematic Review. *Cureus*. 2021 Apr 30;13(4):e14764. doi: 10.7759/cureus.14764.
- 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.
- Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. Magnetic Resonance Imaging in Multiple Sclerosis study group; Consortium of Multiple Sclerosis Centres; North American Imaging in Multiple Sclerosis Cooperative MRI

guidelines working group. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021 Aug;20(8):653-670. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00095-8. Epub 2021 Jun 14.

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

Waarschuwingskaart voor patiënten Natalizumab

Deze waarschuwingskaart bevat belangrijke veiligheidsinformatie waar u vóór, tijdens en na het stoppen van uw behandeling met natalizumab van op de hoogte moet zijn. Natalizumab verhoogt het risico op een zeldzame hersen-infectie die progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) wordt genoemd.

Houd de Waarschuwingskaart altijd bij u.

- Toon deze kaart aan elke arts die bij uw behandeling betrokken is, niet alleen aan de neuroloog in een ziekenhuis, maar ook als u naar de Eerste Hulp gaat of naar een andere zorgverlener dan uw gebruikelijk behandelend team (d.w.z. neuroloog, MS- of infuus-verpleegkundige).
- Lees de natalizumab-bijsluiter zorgvuldig voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken.
- Houd deze kaart bij u tijdens de behandeling met natalizumab en tot 6 maanden na de laatste dosis natalizumab, omdat er zelfs nadat u met de behandeling met natalizumab bent gestopt bijwerkingen kunnen optreden.
- Toon deze kaart aan uw partner of verzorger. Het is mogelijk dat zij symptomen van PML opmerken die u zelf niet bemerkt hebt, zoals verandering van stemming of gedrag, vermindering van het geheugen, spraak- en communicatieproblemen. U moet zich bewust blijven van symptomen die tot 6 maanden na het stoppen van de behandeling met natalizumab kunnen optreden.

Meer informatie

Informatie op deze kaart is ook terug te vinden op www.sandoz.nl/rmm.

Lees de bijsluiter voor meer informatie over uw medicijn.
Ga met vragen over uw medicijn naar uw arts of apotheker.

Voor het melden van bijwerkingen en/of medische informatie kunt u ook contact opnemen met de Medische Informatiedienst van Sandoz

- via telefoonnummer (+31) 36 524 16 00
- of via email medicalinfo.nl@sandoz.com.

Dit materiaal is goedgekeurd door het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (www.cbg-meb.nl).

Contactgegevens

Naam van de patiënt:

Datum start natalizumab:

Naam van de arts:

Telefoonnummer van de arts:

Behandeling met natalizumab

Voorafgaand aan behandeling met natalizumab moeten de volgende beoordelingen worden overwogen:

- U mag niet met natalizumab worden behandeld als u een ernstig probleem heeft met uw immuunsysteem.
- U mag tijdens het gebruik van natalizumab niet langdurig een ander geneesmiddel dat werkt op het immuunsysteem (voor uw multiple sclerose) gebruiken.

Tijdens behandeling met natalizumab

Risico op Progressieve Multifocale Leuko-encephalopathie (PML)

PML, een zeldzame herseninfectie, is opgetreden bij patiënten die met natalizumab werden behandeld. PML leidt doorgaans tot ernstige invaliditeit of overlijden.

Het risico op PML lijkt toe te nemen met de behandelduur, met name na 2 jaar.

De symptomen van PML kunnen vergelijkbaar zijn aan die van een MS-terugval. Indien u denkt dat uw MS verslechtert, of als u nieuwe symptomen opmerkt terwijl u met natalizumab wordt behandeld of tot 6 maanden na het stoppen van de behandeling met natalizumab, dan is het belangrijk dat u hier zo snel mogelijk met uw arts over praat. In het algemeen ontwikkelen de symptomen van PML zich langzamer (meestal over een aantal dagen tot weken) dan de symptomen behorende bij een MS-terugval. De symptomen kunnen vergelijkbaar zijn met uw MS.

Het is belangrijk om op de hoogte te zijn van de volgende symptomen van PML:

- veranderingen in concentratie en het mentale vermogen,
- veranderingen in gedrag,
- verlies van kracht aan één kant van het lichaam,
- problemen met het gezichtsvermogen,
- nieuwe neurologische symptomen die u nog niet eerder heeft opgemerkt of gehad.

Om PML onder controle te krijgen moet de behandeling met natalizumab direct worden gestopt.

Let op symptomen van andere ernstige infecties

Andere ernstige infecties kunnen optreden bij de behandeling met natalizumab. Wanneer u denkt dat u een ernstige, aanhoudende infectie heeft zoals bijvoorbeeld aanhoudende koorts, dan is het belangrijk dat u hier zo snel mogelijk met uw dokter over spreekt.

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Neem contact op met uw arts als u last krijgt van bijwerkingen.
Doe dit ook bij bijwerkingen die niet in de bijsluiter staan.

U kunt bijwerkingen melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

Door bijwerkingen te melden helpt u ons aan meer informatie over de veiligheid van dit medicijn.

natalizumab

Formulier voor begin van de behandeling

Informatie voor de patiënt.

Let op bij gebruik van natalizumab. Natalizumab is het werkzaam bestanddeel in het medicijn. Uw medicijn kan ook een andere (merk) naam dragen. Kijk dus goed over welk medicijn dit gaat.

Lees dit formulier goed door voordat u de behandeling met natalizumab begint. Volg het advies in dit formulier op. Dan bent u volledig geïnformeerd, en begrijpt u het risico op PML (progressieve multifocale leuko-encefalopathie), IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Disease) en andere belangrijke bijwerkingen van natalizumab.

Voordat u de behandeling met natalizumab begint:

- Lees de bijsluiter die in elk doosje natalizumab zit
- Bespreek met uw arts de voordelen en risico's van deze behandeling
- Lees de Waarschuwingskaart die u van uw arts krijgt

In de Bijsluiter en Waarschuwingskaart staat belangrijke veiligheidsinformatie over PML. PML is een zeldzame herseninfectie die is voorgekomen bij patiënten die natalizumab hebben gekregen. Deze infectie kan leiden tot ernstige invaliditeit of overlijden. Het veel voorkomende John-Cunningham (JC)-virus besmet veel mensen, maar veroorzaakt normaal gesproken geen merkbare ziekte. PML wordt in verband gebracht met een ongecontroleerde toename van het JC-virus in de hersenen. De reden van deze toename bij sommige patiënten die natalizumab gebruiken is echter niet bekend.

Het risico op PML bij gebruik van natalizumab is groter:

- als u antistoffen in uw bloed heeft tegen het JC-virus;
- hoe langer u met natalizumab wordt behandeld, vooral als u meer dan twee jaar wordt behandeld;
- als u een immunosuppressivum heeft gebruikt op enig moment voordat u met natalizumab behandeling begint. Een immunosuppressivum is een medicijn dat zorgt dat de afweer van uw lichaam minder hard werkt.

Uw arts moet het risico van het krijgen van PML met u bespreken voordat u de behandeling met natalizumab begint.

Uw arts kan uw bloed testen op antistoffen tegen het JC-virus voordat u de behandeling met natalizumab begint. Uw arts kan de test herhalen terwijl u met natalizumab wordt behandeld om te controleren of er iets is veranderd. Het risico op PML is groter als:

- u alle hierboven genoemde risicofactoren heeft;
- u niet eerder een immunosuppressief medicijn heeft gebruikt voordat u met natalizumab bent begonnen maar u heeft wel een grotere hoeveelheid antistoffen tegen het JC-virus én gebruikt meer dan 2 jaar natalizumab.

Uw arts zal u nauwlettender controleren als u een hoger risico op PML heeft.

U moet met uw arts bespreken of natalizumab de meest geschikte behandeling voor u is, voordat u met natalizumab begint en wanneer u natalizumab al meer dan twee jaar gebruikt.

Bij patiënten met PML kan er na de behandeling van PML een reactie optreden die IRIS wordt genoemd, als natalizumab uit het lichaam wordt verwijderd. IRIS kan leiden tot een verslechtering van uw klachten, inclusief een verslechtering van de hersenfunctie.

Lees elke keer dat u natalizumab gebruikt de bijsluiter. Er kan nieuwe informatie in staan die van belang is voor uw behandeling. Houd de Waarschuwingskaart altijd bij u om u te herinneren aan de belangrijke veiligheidsinformatie, vooral eventuele klachten die u kunt krijgen die kunnen duiden op PML. Laat indien van toepassing uw partner en verzorger de Waarschuwingskaart ook lezen.

Als u geen Bijsluiter of Waarschuwingskaart heeft, kunt u uw arts vragen of u die kunt krijgen vóór u met natalizumab begint.

Naam van de patiënt : _____

Handtekening : _____ Datum: _____

Naam van de arts : _____

Handtekening : _____ Datum: _____

PML-risicoschatting:

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

Er is een aanvullende anti-JCV-antilichaamtest ontwikkeld, de ImmunoWELL™ JCV IgG-test. De vergelijking tussen STRATIFY JCV® DxSelect®- en ImmunoWELL JCV IgG-testen geeft een mogelijke offset aan van maximaal 0,1 in indexwaarden (bijv. lager bereik: ≤ 0,8, hoger bereik: > 1,4 in de bovenstaande tabel) bij gebruik van de ImmunoWELL™ JCV IgG-test.

Patiënten die geen anti-JCV antistoffen hebben

Op basis van wereldwijde gegevens is uw kans op het krijgen van PML als u geen antistoffen tegen JCV heeft 0,1/1000 (ofwel 1 op de 10.000 patiënten).

Patiënten die wel anti-JCV antistoffen hebben

Als u wel antistoffen tegen JCV heeft, varieert uw kans op het krijgen van PML afhankelijk van de duur van de behandeling met natalizumab, de hoeveelheid anti-JCV antistoffen in uw bloed en of u een eerder bent behandeld met een immuunsuppressivum. Uw arts zal het risico met u bespreken voordat u met de behandeling begint.

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Neem contact op met uw arts als u last krijgt van bijwerkingen. Doe dit ook bij bijwerkingen die niet in de bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden helpt u ons aan meer informatie over de veiligheid van dit medicijn. Omdat natalizumab een biologisch medicijn is, moeten zorgmedewerkers bijwerkingen per productnaam en batchnummer melden.

Meer informatie

Deze informatie is ook terug te vinden op www.sandoz.nl/rmm.
Lees de bijsluiter voor meer informatie over uw medicijn.
Ga met vragen over uw medicijn naar uw arts of apotheker.

Voor het melden van bijwerkingen en/of medische informatie kunt u ook contact opnemen met de Medische Informatiedienst van Sandoz via telefoonnummer (+31) 36 524 16 00 of via email medicalinfo.nl@sandoz.com.

Dit materiaal is goedgekeurd door het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (www.cbg-meb.nl).

natalizumab

Formulier voor voortzetting van de behandeling

Informatie voor de patiënt.

Let op bij gebruik van natalizumab. Natalizumab is het werkzaam bestanddeel in het medicijn. Uw medicijn kan ook een andere (merk) naam dragen. Kijk dus goed over welk medicijn dit gaat.

Lees dit formulier goed door voordat u doorgaat met de behandeling met natalizumab langer dan twee jaar. Indien u natalizumab al twee jaar krijgt, is het belangrijk te weten dat het risico op PML (progressieve multifocale leuko-encefalopathie) na deze periode toeneemt. Volg het advies in dit formulier op. Dan bent u volledig geïnformeerd, en begrijpt u het risico op PML, IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Disease) en andere belangrijke bijwerkingen van natalizumab.

Voordat u de behandeling met natalizumab voortzet:

- Lees de Bijsluiter die in elk doosje natalizumab zit;
- Lees de Waarschuwingskaart die u van uw arts krijgt;
- Bespreek met uw arts de voordelen en risico's van deze behandeling.

In de Bijsluiter en de Waarschuwingskaart staat belangrijke veiligheidsinformatie over PML. PML is een zeldzame herseninfectie die voor kan komen bij patiënten die natalizumab hebben gekregen. Deze infectie kan leiden tot ernstige invaliditeit of overlijden. PML wordt in verband gebracht met een ongecontroleerde toename van het JC-virus in de hersenen. De reden van deze toename bij sommige patiënten die natalizumab gebruiken is echter niet bekend. Het veel voorkomende JC-virus besmet veel mensen, maar veroorzaakt normaal gesproken geen merkbare ziekte.

Het risico op PML bij gebruik van natalizumab is groter:

- als u antilichamen in uw bloed heeft tegen het JC-virus;
- hoe langer u met natalizumab wordt behandeld, vooral als u meer dan twee jaar wordt behandeld;
- als u een immunosuppressivum heeft gebruikt op enig moment voordat u met natalizumab behandeling begon. Een immunosuppressivum is een medicijn dat zorgt dat de afweer van uw lichaam minder hard werkt.

Uw arts moet het risico op het krijgen van PML met u bespreken voordat u verder gaat met de behandeling met natalizumab.

Uw arts kan uw bloed testen op antistoffen tegen het JC-virus voordat u doorgaat met de behandeling met natalizumab. Uw arts kan de test herhalen terwijl u met natalizumab wordt behandeld om te controleren of er iets is veranderd. Het risico op PML is groter als:

- u alle hierboven genoemde risicofactoren heeft
- u niet eerder een immunosuppressief geneesmiddel heeft gebruikt voordat u met natalizumab bent begonnen maar u heeft wel een grotere hoeveelheid antistoffen tegen het JC-virus én gebruikt meer dan twee jaar natalizumab.

Uw arts zal u nauwlettender controleren als u een hoger risico op PML heeft.

U moet met uw arts bespreken of natalizumab de meest geschikte behandeling voor u is, voordat u natalizumab langer dan twee jaar voortzet.

Bij patiënten met PML kan er na de behandeling van PML een reactie optreden die IRIS wordt genoemd, als natalizumab uit het lichaam wordt verwijderd. IRIS kan leiden tot een verslechtering van uw klachten, inclusief een verslechtering van de hersenfunctie.

Lees elke keer dat u natalizumab gebruikt de bijsluiter. Er kan nieuwe informatie in staan die van belang is voor uw behandeling.

Hou de Waarschuwingskaart altijd bij u om u te herinneren aan de belangrijke veiligheidsinformatie, vooral eventuele klachten die u kunt krijgen die kunnen duiden op PML. Laat indien van toepassing uw partner en verzorger de Waarschuwingskaart ook lezen.

Als u geen Bijsluiter of Waarschuwingskaart heeft, kunt u uw arts vragen of u die kunt krijgen vóór u weer met natalizumab begint.

Naam van de patiënt : _____

Handtekening : _____ **Datum:** _____

Naam van de arts : _____

Handtekening : _____ **Datum:** _____

PML-risicoschatting:

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

Er is een aanvullende anti-JCV-antilichaamtest ontwikkeld, de ImmunoWELL™ JCV IgG-test. De vergelijking tussen STRATIFY JCV® DxSelect®- en ImmunoWELL JCV IgG-testen geeft een mogelijke offset aan van maximaal 0,1 in indexwaarden (bijv. lager bereik: ≤ 0,8, hoger bereik: > 1,4 in de bovenstaande tabel) bij gebruik van de ImmunoWELL™ JCV IgG-test.

Patiënten die geen anti-JCV antistoffen hebben

Op basis van wereldwijde gegevens is uw kans op het krijgen van PML als u geen antilichamen tegen JCV heeft 0,1/1000 (ofwel 1 op de 10.000 patiënten).

Patiënten die wel anti-JCV antistoffen hebben

Als u wel antistoffen tegen JCV heeft, varieert uw kans op het krijgen van PML afhankelijk van de duur van de behandeling met natalizumab, de hoeveelheid anti-JCV antistoffen in uw bloed en of u eerder bent behandeld met een immunosuppressivum. Uw arts zal het risico met u bespreken voordat met de behandeling begint.

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Neem contact op met uw arts als u last krijgt van bijwerkingen. Doe dit ook bij bijwerkingen die niet in de Bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden helpt u ons aan meer informatie over de veiligheid van dit medicijn. Omdat natalizumab een biologisch medicijn is, moeten zorgmedewerkers bijwerkingen per productnaam en batchnummer melden.

Meer informatie

Deze informatie is ook terug te vinden op www.sandoz.nl/rmm.
 Lees de bijsluiter voor meer informatie over uw medicijn.
 Ga met vragen over uw medicijn naar uw arts of apotheker.

Voor het melden van bijwerkingen en/of medische informatie kunt u ook contact opnemen met de Medische Informatiedienst van Sandoz via telefoonnummer (+31) 36 524 16 00 of via email medicalinfo.nl@sandoz.com. Dit materiaal is goedgekeurd door het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (www.cbg-meb.nl).

natalizumab

Formulier voor stoppen van de behandeling

Informatie voor de patiënt.

Let op bij gebruik van natalizumab. Natalizumab is het werkzaam bestanddeel in het medicijn. Uw medicijn kan ook een andere (merk) naam dragen. Kijk dus goed over welk medicijn dit gaat.

Lees dit formulier goed door voordat u dat de behandeling met natalizumab stopt. Volg het advies in dit formulier op. Dan bent u volledig geïnformeerd, en begrijpt u wat het doorlopende risico op PML (progressieve multifocale leuko-encefalopathie) gedurende 6 maanden na het stoppen van natalizumab behandeling inhoudt.

Voor het begin van de behandeling met natalizumab heeft u van uw arts een Waarschuwingskaart gekregen. Bewaar deze Waarschuwingskaart en draag deze bij u gedurende 6 maanden na het stoppen van de behandeling, omdat er voor u belangrijke informatie in staat over PML.

PML is een zeldzame herseninfectie die is voorgekomen bij patiënten die natalizumab hebben gekregen. Deze infectie kan leiden tot ernstige invaliditeit of overlijden. Tot 6 maanden na het stoppen met natalizumab is PML gemeld.

Aanwijzingen kunnen zijn:

- veranderingen in concentratie en het mentale vermogen,
- veranderingen in gedrag,
- verlies van kracht aan één kant van het lichaam,
- problemen met het gezichtsvermogen,
- nieuwe neurologische klachten die u nog niet eerder heeft opgemerkt of gehad.

De symptomen van PML kunnen vergelijkbaar zijn met die van een MS-terugval. Indien u denkt dat uw MS verslechtert, of als u nieuwe symptomen opmerkt terwijl u met natalizumab wordt behandeld of tot 6 maanden na het stoppen van de behandeling met natalizumab, dan is het belangrijk dat u hier zo snel mogelijk met uw arts over praat.

Gedurende de 6 maanden na het stoppen van de behandeling met natalizumab zal uw arts u regelmatig controleren en beslissen of u een MRI-scan nodig heeft. In het algemeen zult u om de 3-6 maanden een MRI krijgen als u een van de volgende combinaties van PML risicofactoren heeft:

- u heeft antistoffen tegen het JC virus, u heeft natalizumab meer dan 2 jaar gebruikt en u heeft ooit voordat u met natalizumab bent begonnen een immunosuppressivum gebruikt (een medicijn dat zorgt dat de afweer van uw lichaam minder hard werkt).
- u heeft nooit een behandeling met een immunosuppressivum gehad voordat u met natalizumab bent begonnen, maar u heeft natalizumab wel meer dan 2 jaar gebruikt en u heeft een verhoogde hoeveelheid anti-JCV antistoffen in uw bloed.

Als u niet in een van bovenstaande groepen valt, dan zult u MRI's blijven krijgen zoals gebruikelijk volgens voorschrift van uw arts.

Mocht u eventuele vragen hebben over bovenstaande informatie, neem dan contact op met uw arts.

Als u de Waarschuwingskaart niet meer heeft die u kreeg bij het beginnen met natalizumab, vraag uw arts dan om een nieuwe kaart. Draag de Waarschuwingskaart bij u om u te herinneren aan de belangrijke veiligheidsinformatie, met name eventuele klachten die u kunt krijgen die kunnen duiden op PML. Laat indien van toepassing uw partner en verzorger de Waarschuwingskaart ook lezen

Naam van de patiënt : _____

Handtekening : _____ **Datum:** _____

Naam van de arts : _____

Handtekening : _____ **Datum:** _____

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Neem contact op met uw arts als u last krijgt van bijwerkingen. Doe dit ook bij bijwerkingen die niet in de bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden helpt u ons aan meer informatie over de veiligheid van dit medicijn. Omdat natalizumab een biologisch medicijn is, moeten zorgmedewerkers bijwerkingen per productnaam en batchnummer melden.

Meer informatie

Deze informatie is ook terug te vinden op www.sandoz.nl/rmm.
Lees de bijsluiter voor meer informatie over uw medicijn.
Ga met vragen over uw medicijn naar uw arts of apotheker.

Voor het melden van bijwerkingen en/of medische informatie kunt u ook contact opnemen met de Medische Informatiedienst van Sandoz via telefoonnummer (+31) 36 524 16 00 of via email medicalinfo.nl@sandoz.com.

Dit materiaal is goedgekeurd door het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (www.cbg-meb.nl).