

Schiphol-Rijk, 3 november 2008

**Belangrijke veiligheidsinformatie betreffende de samenhang tussen Raptiva (efalizumab) en progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML)**

Geachte heer, mevrouw,

In overleg met het wetenschappelijke comité voor geneesmiddelen voor humaan gebruik (CHMP) van het Europese geneesmiddelenagentschap (EMA), het College ter beoordeling van geneesmiddelen (CBG) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg (IGZ) wil Merck BV u op de hoogte brengen van één geval van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) bij een patiënt met plaque-psoriasis die met Raptiva behandeld werd.

Raptiva (efalizumab) is een immunosuppressief humaan monoklonaal antilichaam bestemd voor:

- Behandeling van volwassen patiënten met matige tot ernstige chronische plaque-psoriasis die geen respons hebben gegeven op, of een contra-indicatie hebben voor, of intolerant zijn voor andere systemische therapieën, inclusief ciclosporine, methotrexaat en PUVA.

**Samenvatting**

- In september 2008 werd één geval van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) geconstateerd bij een patiënt met plaque-psoriasis tijdens behandeling met efalizumab (Raptiva)
- De patiënt kreeg op dat moment gedurende ongeveer 4 jaar Raptiva als monotherapie gegeven.
- Dit geval benadrukt het belang van:
  - o een voortdurende klinische waakzaamheid;
  - o het onmiddellijk staken van de behandeling met Raptiva zodra PML wordt vermoed en een goede evaluatie, inclusief een MRI-scan (magnetic resonance imaging) en een lumbaalpunctie.
- De inhoud van deze brief is goedgekeurd door de Europese autoriteiten.

**Nadere informatie over het veiligheidsprobleem**

Progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) is een zeldzame, progressief verlopende en demyeliniserende aandoening van het centrale zenuwstelsel, die doorgaans leidt tot overlijden of ernstige invaliditeit. PML wordt veroorzaakt door activering van het JC-virus, een polyoma virus dat in latente vorm in 80% van de gezonde volwassenen aanwezig is. Het JC-virus blijft meestal latent en leidt doorgaans uitsluitend in immunogecompromitteerde patiënten tot PML. De oorzaken

die leiden tot de activering van de latente infectie zijn niet volledig bekend.

Op dit moment is er één bewezen geval van PML, bij patiënten behandeld met Raptiva, en één geval waarbij de symptomen duiden op PML.

Het bewezen geval betreft een 70-jarige man die meer dan 4 jaar RAPTIVA kreeg voor behandeling van plaque-psoriasis. Hij kreeg geen andere systemische immunosuppressiva gelijktijdig met Raptiva. De patiënt leed ook aan een hart- en vaatandoening en aan hyperlipidemie. PML werd gediagnosticeerd op basis van detectie van het viraal DNA van het JC-virus in de liquor, klinische symptomen en een MRI-scan. De patiënt overleed ongeveer twee maanden na het ontstaan van de eerste neurologische symptomen.

Het tweede geval betreft een patiënt die progressieve degeneratieve neurologische symptomen ontwikkelde die duiden op PML; echter een definitieve diagnose is niet gesteld en PML werd niet bevestigd.

**Deze gevallen benadrukken het belang van klinische waakzaamheid bij patiënten die met Raptiva worden behandeld.**

Het totale gebruik van RAPTIVA wereldwijd, sinds de eerste goedkeuring in de VS in oktober 2003, wordt geschat op ongeveer 47.000 patiëntjaren; waarvan ongeveer 15.000 patiëntjaren gebruik in de Europese Unie.

Het absolute risico van PML bij patiënten die met Raptiva behandeld worden, kan niet precies worden geschat.

Nadere informatie over aanbevelingen voor medische beroepsbeoefenaars

**Als een patiënt PML ontwikkelt, moet het gebruik van Raptiva blijvend worden gestaakt.**

Raptiva moet worden voorgeschreven in overeenstemming met de Samenvatting van de Productkenmerken (SPC).

Patiënten dienen regelmatig gecontroleerd te worden op nieuwe neurologische symptomen of verslechtering van bestaande neurologische klachten of andere aanwijzingen die op PML kunnen duiden (zoals verminderde cognitie, stoornissen van het gezichtsvermogen, hemiparese, gewijzigde mentale toestand of gedragsveranderingen). Indien PML wordt vermoed, dient verder gebruik van Raptiva te worden gestaakt totdat PML is uitgesloten.

De arts dient bij de patiënt na te gaan of symptomen kenmerkend voor een neurologische disfunctie aanwezig zijn, en indien deze symptomen aanwezig zijn, of de symptomen duiden op PML. Als er enige twijfel bestaat, dient verder onderzoek overwogen te worden, inclusief een MRI-scan bij voorkeur met contrastmiddel, onderzoek van de liquor op viraal DNA van het JC-virus en herhaalde neurologische beoordelingen.

Patiënten wordt geadviseerd ook hun partner of verzorgers in te lichten over hun behandeling met Raptiva, omdat zij eventueel symptomen kunnen opmerken, waarvan de patiënt zich niet bewust is.

#### **Oproep voor rapportage**

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij de Stichting Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (<http://www.lareb.nl>) of als bijlage in het Farmacotherapeutisch kompas. Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de vertegenwoordiger van de registratiehouder van het product in Nederland – Merck BV of bij de Merck Serono Global Drug Safety Department (email: [GlobalDrugSafety@merckserono.net](mailto:GlobalDrugSafety@merckserono.net)).

#### **Vragen**

In het geval van verdere vragen met betrekking tot dit onderwerp, verzoeken wij u vriendelijk om contact op te nemen met de afdeling Pharmaceutical Affairs van Merck BV, telefoonnummer +31(0)206582800, e-mail [pharma.affairs.nl@merck.nl](mailto:pharma.affairs.nl@merck.nl)

Hoogachtend,

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Albert van Maaren".

Albert van Maaren  
Pharmaceutical Affairs Manager

A handwritten signature in blue ink, appearing to read "Arsen Makertytsjev".

Arsen Makertytsjev  
LDSO