

Datum: 16 maart 2016

Belangrijke risico-informatie: aangepaste PML-risico minimalisatie maatregelen betreffende natalizumab (TYSABRI)

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 Biogen u informeren over de maatregelen voor risicominimalisatie voor progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) bij patiënten die TYSABRI gebruiken. Verder wil Biogen u informeren over nieuwe maatregelen (zie bijlage 1) die kunnen helpen bij vroege detectie van PML waardoor klinische uitkomsten verder kunnen worden verbeterd bij patiënten die PML ontwikkelen.

Samenvatting

- **Recente analyses wijzen erop dat:**
 - Vroege detectie van PML geassocieerd is met betere uitkomsten en
 - Indien bij diagnose PML klinisch asymptomatisch is toont het vaker unilobaire ziekte op MRI, met een hoger overlevingspercentage en betere klinische uitkomst dan symptomatische PML.
- Overweeg bij patiënten met een verhoogd risico op PML om frequenter MRI's (bv. om de 3-6 maanden) te verrichten met gebruik van een verkort MRI-protocol (FLAIR, T2-gewogen en Diffusie-gewogen-beeldvorming (DWI)).
 - Bij patiënten die niet eerder behandeld zijn met immunosuppressiva en anti-JCV antilichaampositief zijn, is de hoogte van de anti-JCV antilichaamrespons (index) geassocieerd met het risico op PML. Recent bewijs suggereert dat het risico op PML laag is bij een indexwaarde ≤ 0.9 . Het risico neemt aanzienlijk toe bij waarden boven 1.5 bij patiënten die langer dan 2 jaar met TYSABRI zijn behandeld (zie figuur en tabel hieronder).
- Patiënten met een verhoogd risico op PML:
 - zijn anti-JCV antilichaampositief, zijn meer dan 2 jaar met TYSABRI behandeld en hebben reeds eerder immunosuppressieve behandeling gekregen of
 - hebben een hoge anti-JCV antilichaamrespons (index), zijn meer dan 2 jaar met TYSABRI behandeld en hebben niet eerder een immunosuppressieve behandeling gekregen.
- Patiënten met lage anti-JCV antilichaam indexwaarden die niet eerder behandeld zijn met immunosuppressiva moeten om de 6 maanden opnieuw worden getest voor anti-JCV antilichamen als ze eenmaal het punt hebben bereikt waarop ze twee jaar met Tysabri zijn behandeld.

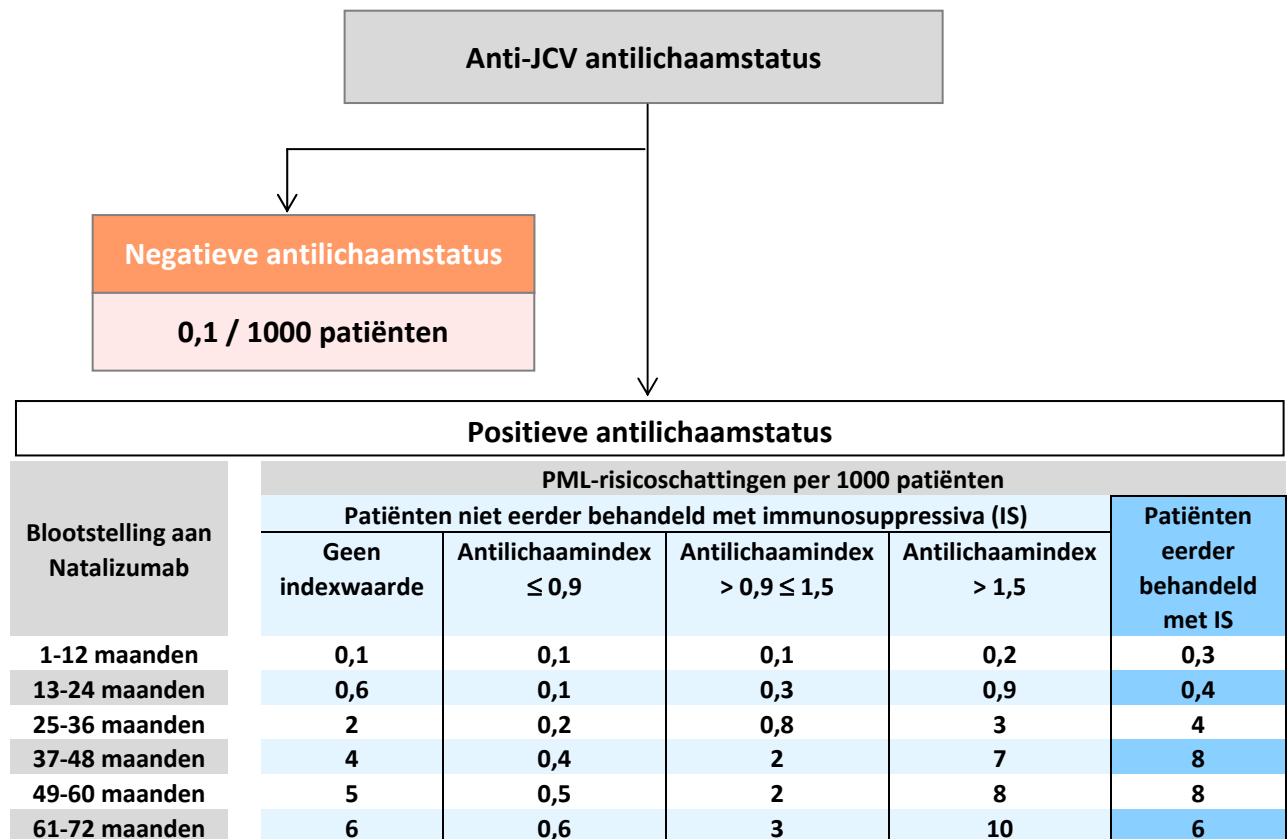
Meer informatie over de aanbevelingen zullen worden gedaan in de aanvullende risico minimalisatiematerialen voor zorgverleners en patiënten. 'Informatie voor artsen, en richtlijnen voor de behandeling' bevat uitgebreide informatie over de diagnose, risicostatificatie en behandeling van PML. Deze wordt bijgewerkt met de schatting van het risico op PML in de verschillende patiëntensubgroepen. Formulieren voor aanvang en voortzetting van de behandeling en de Waarschuwingskaart voor patiënten worden ook bijgewerkt en er wordt tevens een Formulier voor het stoppen van de behandeling geïntroduceerd. Deze materialen worden momenteel voorbereid en zullen separaat worden gedistribueerd. Voor een samenvatting daarvan wordt verwezen naar bijlage 1. De samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en de bijsluiter zullen ook worden bijgewerkt.

Aanvullende informatie

Het is al langere tijd bekend dat het risico op PML hoger is bij patiënten die TYSABRI krijgen indien zij serum anti-JCV antilichaampositief zijn of eerder zijn blootgesteld aan behandeling met een immunosuppressivum, en met een toenemende duur van blootstelling aan TYSABRI (vooral na 2 jaar).

Risicoschattingen voor PML bij TYSABRI gebruik uit verscheidene grote klinische onderzoeken is hieronder weergegeven. Voor patiënten die niet eerder met immunosuppressiva behandeld zijn is in de tabel nu ook informatie over de associatie tussen anti-JCV antilichaamrespons (index) en het risico op het ontwikkelen van PML opgenomen.

Figuur 1 Risicoschattingen voor PML bij met TYSABRI behandelde patiënten



Schattingen van het risico op PML bij anti-JCV antilichaampositieve patiënten werden afgeleid met gebruik van de Life-Table-methode gebaseerd op het samengevoegde cohort van 21.696 patiënten die hebben deelgenomen aan de STRATIFY-2, TOP, TYGRIS en STRATA klinische onderzoeken. Verdere stratificatie van het risico op PML volgens het anti-JCV antilichaam-index-interval voor patiënten die niet eerder een immunosuppressivum hadden gebruikt werd afgeleid door het combineren van het totale jaarlijkse risico met de antilichaam-index-distributie. Het risico op PML bij anti-JCV antilichaam negatieve patiënten werd geschat op basis van postmarketing gegevens van ongeveer 125.000 blootgestelde patiënten.

Melden van bijwerkingen

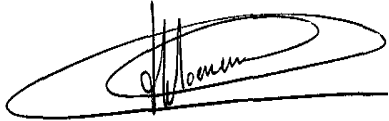
▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld.

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen melden bij nationaal Bijwerkingencentrum Lareb. U kunt daarvoor gebruik maken van het meldingsformulier dat u op internet kunt vinden (www.lareb.nl) en via het Farmacotherapeutisch Kompas. Bijwerkingen kunnen ook altijd gemeld worden bij de houder van de handelsvergunning van het product (Medische afdeling van Biogen Netherlands B.V., te bereiken via telefoonnummer 020 5422 000, of via medinfo.netherlands@biogen.com).

Contactinformatie

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot TYSABRI, kunt u contact opnemen met de Medische afdeling van Biogen Netherlands B.V., te bereiken via telefoonnummer 020 5422 000, of via medinfo.netherlands@biogen.com.

Met vriendelijke groet,

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Hans van Loenen', enclosed within a large, loopy oval scribble.

Hans van Loenen

Medical Director
Biogen Netherlands B.V.

Zorgverleners, aan wie de brief geadresseerd is:

- neurologen (in opleiding)
- neurologie nurse practitioners
- MS-gespecialiseerde verpleegkundigen

Bijlage 1: Aanbevolen acties om het risico op PML te beperken.

Bijlage 1

Om het risico op PML te beperken, worden de volgende acties aanbevolen:

- **Voordat de behandeling met TYSABRI wordt gestart:**
 - Licht patiënten en hun verzorgers voor over het risico op PML, met gebruik van het ‘Formulier voor aanvang van de behandeling’.
 - Informeer hen over de mogelijke vroege klinische symptomen waarvan ze zich bewust moeten zijn en de noodzaak om deze onmiddellijk te melden, mochten die zich voordoen.
 - Verricht een anti-JCV antilichaamtest om de PML-risicostratificatie te ondersteunen.
 - Voor aanvang van de behandeling moet als referentie een recente MRI (doorgaans niet ouder dan 3 maanden) beschikbaar zijn.
- **Tijdens de behandeling met TYSABRI:**
 - Monitor patiënten klinisch met regelmatige tussenpozen op tekenen en symptomen van nieuwe neurologische disfunctie (bv. motorische, cognitieve en psychiatrische symptomen).
 - Verricht minstens één keer per jaar een volledige MRI van de hersenen.
 - Wees alert op PML in de differentiaaldiagnose van patiënten die neurologische symptomen en/of nieuwe hersenlaesies op MRI vertonen. Er zijn gevallen gemeld van asymptomatische PML bekend op basis van MRI en positief JCV-DNA in het CSF.
 - Verricht bij antilichaam-negatieve patiënten om de 6 maanden een anti-JCV antilichaamtest.
 - Patiënten met een lage indexwaarde, die niet eerder met een immunosuppressivum zijn behandeld, moeten ook om de 6 maanden opnieuw worden getest op anti-JCV antilichamen zodra ze twee jaar met Tysabri zijn behandeld.
 - Licht patiënten na 2 jaar behandeling opnieuw voor over het risico op PML bij gebruik van TYSABRI.

Voor patiënten met een verhoogd risico op PML:

Het frequenter verrichten van MRI's van de hersenen (bijv. om de 3-6 maanden) moet worden overwogen ter screening op aanwezigheid van PML, met gebruik van een verkort MRI-protocol (dat een FLAIR, T2-gewogen en Diffusie-gewogen-beeldvorming(DWI) bevat): een vroegere detectie van PML bij asymptomatische patiënten wordt geassocieerd met betere PML-uitkomsten.

- Als PML wordt vermoed, moet het MRI-protocol worden uitgebreid met een T1-gewogen beeldvorming inclusief contrast en moet het testen van CSF op de aanwezigheid van JCV-DNA met gebruik van een ultragevoelige PCR-test worden overwogen.
- Soms, in het bijzonder bij patiënten met kleine laesies, is met MRI waargenomen dat uitsluitend de grijze stof betrokken was bij PML.

Als PML op enig moment wordt vermoed:

- Stop de behandeling met TYSABRI en voer geschikt onderzoek uit om PML uit te sluiten.

Na het stoppen met TYSABRI:

- Geef patiënten en verzorgers het advies om zich tot 6 maanden na het stoppen bewust te blijven van het risico op PML, met gebruik van het ‘Formulier voor het stoppen van de behandeling’.
- Het bestaande MRI-monitoring protocol moet 6 maanden lang worden voortgezet, omdat na het stoppen van TYSABRI dan nog PML waargenomen kan worden bij patiënten.