

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.

Informatie verstrekt onder het gezag van het fagg

Rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars

Datum: maart 2016.

Natalizumab (TYSABRI[®]): bijgewerkte PML-risicobeperkende maatregelen

Geachte Professor, Geachte Dokter,
Geachte heer, Geachte mevrouw,

In overleg met het wetenschappelijke Comité voor geneesmiddelen voor humaan gebruik (CHMP) van het Europese geneesmiddelenbureau (EMA: European Medicines Agency) en het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (fagg), wil Biogen de belangrijkste maatregelen voor het beperken van het risico op progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) bij patiënten die TYSABRI[®] krijgen nogmaals onder uw aandacht brengen. Verder willen wij u informeren over een aantal belangrijke nieuwe maatregelen die kunnen helpen bij het vroeger detecteren van PML met het doel het verder verbeteren van de uitkomsten bij die patiënten die PML ontwikkelen.

Samenvatting

- **Recente analyses suggereren dat:**
 - **vroege detectie van PML geassocieerd is met verbeterde uitkomsten en**
 - **PML die bij diagnose klinisch asymptomatisch is, op MRI vaker een unilobaire ziekte kan weergeven dan bij een symptomatische PML, met een hoger overlevingspercentage en betere klinische uitkomst.**
- **Voor patiënten met een verhoogd risico op PML moet worden overwogen 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).**
- **Bij patiënten die niet eerder een behandeling met een immunosuppressivum hebben gekregen en anti-JCV antilichaam positief zijn, is het niveau van de anti-JCV antilichaamrespons (index) geassocieerd met het niveau van het risico op PML.**
 - **Het huidige bewijs suggereert dat het risico op PML laag is bij een indexwaarde ≤ 0.9 , en aanzienlijk toeneemt bij waarden boven 1,5 bij patiënten die langer dan 2 jaar met TYSABRI[®] zijn behandeld.**
- **Tot de patiënten met een verhoogd risico op PML behoren diegenen die:**
 - **anti-JCV antilichaam positief zijn, meer dan 2 jaar met TYSABRI[®] zijn behandeld en reeds eerder behandeling met een immunosuppressivum hebben gekregen of**

- een hoge anti-JCV antilichaamrespons (index) hebben, meer dan 2 jaar met TYSABRI® zijn behandeld en niet eerder zijn behandeld met een immunosuppressivum.
- Patiënten met lage anti-JCV antilichaam index waarden die niet eerder een immunosuppressivum hebben gebruikt moeten om de 6 maanden hertest worden vanaf het moment dat ze 2 jaar behandeld zijn.

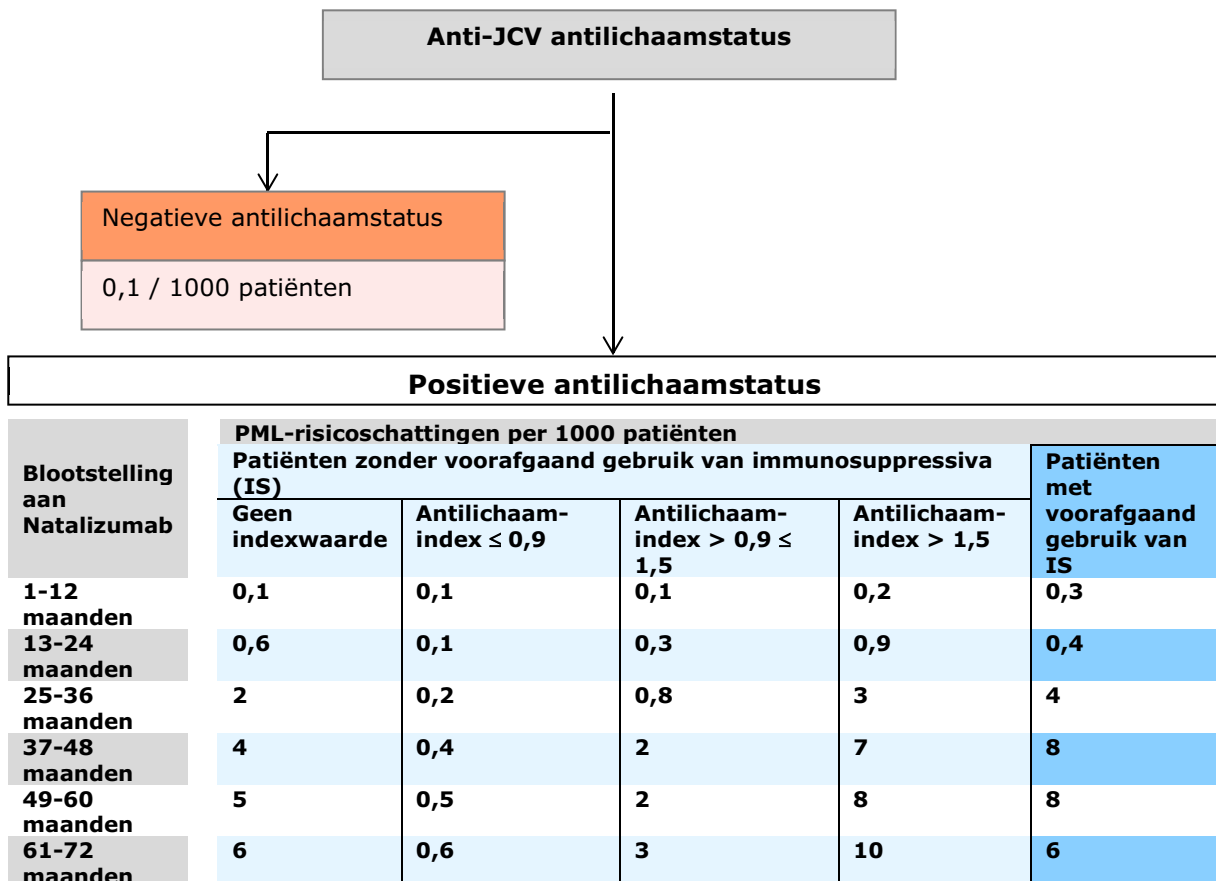
Nadere gedetailleerde aanbevelingen zullen worden gedaan in het aanvullende risico minimalisatiemateriaal dat momenteel wordt voorbereid en afzonderlijk zal worden gedistribueerd. Voor een samenvatting wordt verwezen naar bijlage 1.

Aanvullende informatie

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

Bijgewerkte risicoschattingen voor PML bij met TYSABRI® behandelde patiënten zijn beschikbaar uit verscheidene grote klinische onderzoeken (zie hieronder). Voor patiënten zonder voorafgaand gebruik van een immunosuppressivum is in de tabel nu ook informatie opgenomen betreffende de associatie tussen anti-JCV antilichaamrespons (index) en het risico op het ontwikkelen van PML.

Figuur 1 Bijgewerkte risicoschattingen voor PML bij met TYSABRI® behandelde patiënten



Schattingen van het risico op PML bij anti-JCV antilichaam positieve patiënten werden afgeleid met gebruik van de life-table-methode op basis van de 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.

De 'Informatie voor artsen en richtlijnen voor de behandeling' bevat uitgebreide informatie over de diagnose, risicostratificatie en behandeling van PML. Deze wordt bijgewerkt met de schatting van het risico op PML in de verschillende patiënten subgroepen. Formulieren voor aanvang en verderzetting van de behandeling en de Waarschuwingskaart voor patiënten worden ook bijgewerkt en er wordt tevens een formulier voor het stoppen van de behandeling geïntroduceerd.

[De samenvatting van de kenmerken van het product (SmPC) en de bijsluiter (PL) zullen ook worden bijgewerkt.]

Melden van bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van TYSABRI[®] te melden aan de afdeling Vigilantie van het fagg. Het melden kan online gebeuren via www.gele fiche.be of via de "papieren gele fiche" beschikbaar via het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en via de Folia Pharmacotherapeutica. De gele fiche kan worden verzonden per post naar het adres Fagg - afdeling Vigilantie – Eurostation II - Victor Hortaplein 40/40 - 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per email naar adversedrugreactions@fagg-afmps.be.

Bijwerkingen kunnen ook aan Biogen Belgium gemeld worden via drugsafety.belux@biogen.com.

Contactinformatie

Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot het gebruik van Tysabri[®] kunt u contact opnemen met het Medisch Departement van Biogen Belgium via medinfo.belux@biogen.com.

Met vriendelijke groeten,



Apr. Trees Vanryckeghem
Regulatory Affairs Manager
Biogen Belgium nv/sa



Dr. Katrijn Houbracken
Associate Director Medical Affairs
Biogen Belgium nv/sa

Bijlage 1

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

- **Voordat de behandeling met TYSABRI® wordt gestart:**
 - Bespreek met patiënten en hun verzorgers 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 in de baseline om de PML-risicofratificatie te ondersteunen. Voor aanvang van de behandeling moet een recente (doorgaans niet ouder dan 3 maanden) MRI in de uitgangssituatie beschikbaar zijn als referentie.
- **Tijdens de behandeling met TYSABRI® :**
 - Monitor patiënten klinisch met regelmatige tussenpozen op tekenen en symptomen van nieuwe neurologische disfunctie (bv. motorische, cognitieve of psychiatrische symptomen).
 - Verricht minstens één keer per jaar een volledige hersen-MRI voor de duur van de behandeling.
 - Overweeg PML in de differentiaaldiagnose van patiënten die neurologische symptomen en/of nieuwe hersenlaesies op MRI vertonen. Merk op dat gevallen van asymptomatische PML op basis van MRI en positief JCV-DNA in het CSV zijn gemeld.
 - Verricht bij antilichaam negatieve patiënten om de 6 maanden een anti-JCV antilichaam test. Patiënten die lage indexwaarden hebben en die niet eerder een immunosuppressivum hebben gebruikt, moeten ook om de 6 maanden opnieuw worden getest als ze eenmaal het punt hebben bereikt waarop ze 2 jaar zijn behandeld.
 - Licht de patiënten na 2 jaar behandeling opnieuw in over het risico op PML bij gebruik van TYSABRI®.

Voor patiënten met een verhoogd risico op PML:

Er moet worden overwogen om frequenter (bijv. om de 3-6 maanden) hersen-MRI screening op PML te verrichten met gebruik van een verkort MRI-protocol (inclusief FLAIR, T2-gewogen en Diffusie-gewogen-beeldvorming): een vroegere detectie van PML bij asymptomatische patiënten is geassocieerd met verbeterde PML-uitkomsten.

- Als PML wordt vermoed, moet het MRI-protocol worden uitgebreid met van T1-gewogen beeldvorming met contrast en moet een testing van het CSV op de aanwezigheid van JCV-DNA met gebruik van een ultrasensitieve 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 totdat PML is uitgesloten.

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 bijkomende maanden worden voortgezet, aangezien tijdens deze periode na het stoppen PML is waargenomen bij patiënten.