

25/04/2016
EMA/266665/2016

Het EMA bevestigt aanbevelingen om het risico op de herseninfectie PML bij gebruik van Tysabri tot een minimum te beperken

Frequentere MRI-scans dienen te worden overwogen voor patiënten die een hoger risico lopen

Op 25 februari 2016 voltooide het EMA zijn beoordeling van het bekende risico op progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) bij gebruik van het geneesmiddel tegen multiple sclerose Tysabri (natalizumab) en bevestigde het de aanvankelijke aanbevelingen¹ gericht op minimalisering van dit risico.

PML is een door het John-Cunningham-virus (JC-virus) veroorzaakte zeldzame herseninfectie. Dit virus komt veel voor bij de algemene populatie en is normaal gesproken onschadelijk. Het kan echter leiden tot PML bij personen met een verzwakt immuunsysteem. De meest voorkomende symptomen van PML zijn progressieve zwakte, spraak- en communicatiestoornissen, veranderd gezichtsvermogen en soms stemmings- of gedragsveranderingen. PML is een zeer ernstige aandoening die kan leiden tot ernstige invaliditeit of overlijden.

Recente onderzoeken wijzen erop dat vroege opsporing en behandeling van PML wanneer de ziekte asymptomatisch is (zich nog in de eerste stadia bevindt en geen symptomen vertoont) tot betere patiëntresultaten kan leiden. Asymptomatische gevallen van PML kunnen worden opgespoord op MRI-scans, en deskundigen op het gebied van MRI en multiple sclerose zijn het erover eens dat vereenvoudigde MRI-protocollen (met als gevolg kortere procedures en een beperking van de last voor patiënten die de scans ondergaan) de identificatie van PML-laesies mogelijk maken. Alle patiënten die Tysabri gebruiken, dienen ten minste eenmaal per jaar volledige MRI-scans te ondergaan, maar op basis van de nieuwe gegevens adviseerde het EMA dat voor patiënten die een hoger risico lopen op PML, frequentere MRI-scans (bijv. elke drie tot zes maanden) op basis van vereenvoudigde protocollen moeten worden overwogen. Indien laesies worden ontdekt die duiden op PML, dan moet 'contrast-verhoogde T1-gewogen MRI' in het MRI-protocol worden opgenomen en moet worden overwogen de ruggenmergvloeistof te onderzoeken op de aanwezigheid van het JC-virus.

Uit nieuwe gegevens van grote klinische onderzoeken blijkt ook dat er bij patiënten die niet zijn behandeld met immunosuppressiva (geneesmiddelen die de activiteit van het immuunsysteem verminderen) voordat met Tysabri werd gestart, een verband bestaat tussen de concentratie

¹ [PRAC-aanbevelingen](#) uitgebracht op 11 februari 2016

antilichamen tegen het JC-virus in het bloed ('antilichaamindex') en het risiconiveau voor PML. Gelet op nieuw bewijs worden patiënten geacht een hoger risico op PML te lopen indien zij:

- positief waren getest op het JC-virus; en
- meer dan twee jaar met Tysabri zijn behandeld; en
- een immunosuppressivum hebben gebruikt voordat de behandeling met Tysabri wordt gestart of geen immunosuppressiva hebben gebruikt en een hoge antilichaamindex tegen het JC-virus hebben.

Bij deze patiënten mag behandeling met Tysabri alleen worden voortgezet wanneer de voordelen opwegen tegen de nadelen.

Wanneer op enig moment PML wordt vermoed, moet de behandeling met Tysabri worden stopgezet totdat PML is uitgesloten.

De aanbevelingen van het EMA zijn gebaseerd op de aanvankelijke beoordeling door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC). De PRAC-aanbevelingen werden toegezonden aan het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP), dat de aanbevelingen bevestigde en het definitieve advies vaststelde. Het advies van het CHMP werd toegezonden aan de Europese Commissie, die een in de hele EU geldig definitief juridisch bindend besluit nam.

Informatie voor patiënten

- Van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML, een ernstige herseninfectie) is bekend dat het een soms optredend risico is van het geneesmiddel tegen multiple sclerose Tysabri. Er zijn nieuwe aanbevelingen uitgebracht die kunnen helpen bij de vroege opsporing van PML en die tot betere patiëntresultaten kunnen leiden.
- Uw risico op PML hangt af van verschillende factoren, zoals de vraag of u antilichamen tegen het JC-virus in uw bloed hebt (een teken dat u bent blootgesteld aan het virus dat PML veroorzaakt) en, zo ja, in welke concentratie, hoelang u met Tysabri bent behandeld en of u wel of niet werd behandeld met geneesmiddelen die uw immuunsysteem onderdrukken voordat de behandeling met Tysabri werd gestart. Rekening houdend met deze factoren zal uw arts u kunnen informeren over het risico dat u loopt om PML te ontwikkelen.
- Voorafgaand aan de behandeling met Tysabri en vervolgens regelmatig tijdens de behandeling zal uw arts bloedonderzoek doen om de concentratie antilichamen tegen het JC-virus te meten en MRI-scans laten uitvoeren om uw aandoening te controleren. Uw arts zal u ook controleren op tekenen en symptomen die duiden op PML. Deze onderzoeken kunnen vaker worden uitgevoerd indien u wordt geacht een hoger risico op PML te lopen.
- Indien PML wordt vermoed, zal uw arts de behandeling met Tysabri stopzetten totdat PML kan worden uitgesloten.
- De symptomen van PML kunnen vergelijkbaar zijn met die van een aanval van multiple sclerose en zijn onder andere progressieve zwakte, spraak- en communicatiestoornissen, problemen met het gezichtsvermogen en soms stemmings- of gedragsveranderingen. Als u denkt dat uw ziekte verergert of als u nieuwe of ongewone symptomen opmerkt terwijl u Tysabri gebruikt en tot zes maanden nadat u met het gebruik van Tysabri bent gestopt, neem dan zo spoedig mogelijk contact op met uw arts.

- Meer informatie over het risico op PML bij gebruik van Tysabri vindt u op de waarschuwingskaart voor patiënten die u van uw arts hebt gekregen. Het is belangrijk dat u deze kaart zorgvuldig doorleest. Draag de kaart altijd bij u en zorg ervoor dat uw partner of verzorger bekend is met de inhoud van de kaart.
- Als u vragen of twijfels hebt, vraag dan advies aan uw arts, verpleegkundige of apotheker.

Informatie voor professionele zorgverleners

Bekende risicofactoren voor het ontstaan van PML bij patiënten die met Tysabri worden behandeld, zijn de aanwezigheid van antilichamen tegen het JC-virus, behandeling met Tysabri gedurende meer dan twee jaar en eerder gebruik van immunosuppressiva. Samengevoegde gegevens van grote klinische onderzoeken wijzen erop dat er bij patiënten die niet eerder immunosuppressiva gebruikten, een verband bestaat tussen het niveau van de anti-JC-virus-antilichaamrespons (index) en het risiconiveau voor PML. Op basis van deze gegevens zijn bijgewerkte risicoramingen beschikbaar voor PML² bij JC-virus-antilichaam-positieve patiënten die met Tysabri worden behandeld, zoals weergegeven in tabel 1 hieronder:

Tabel 1: PML-risicoramingen per 1000 patiënten bij anti-JC-virus-antilichaam-positieve patiënten*

Gebruiksduur van Tysabri	Geen eerder gebruik van immunosuppressiva				Eerder gebruik van immunosuppressiva
	Geen indexwaarde	Index 0,9 of lager	Index 0,9 tot 1,5	Index hoger dan 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

*uit de informatie en behandelrichtlijnen voor de arts voor Tysabri

Uit de bovenstaande bijgewerkte risicoramingen blijkt dat het risico op PML laag is en lager dan voorheen ingeschat bij antilichaam-indexwaarden van 0,9 of lager, en substantieel toeneemt bij patiënten met indexwaarden boven 1,5 die langer dan twee jaar met Tysabri zijn behandeld. Bij patiënten met een negatief testresultaat voor JC-virus-antilichamen bleef de PML-risicoraming ongewijzigd op 0,1 per 1000 patiënten.

² PML-risicoramingen werden afgeleid van de sterftetabelmethode op basis van het samengevoegde cohort van 21 696 patiënten die deelnamen aan de klinische onderzoeken STRATIFY-2, TOP, TYGRIS en STRATA. Verdere stratificatie van het PML-risico volgens het anti-JC-virus-antilichaam-index-interval voor patiënten die niet eerder immunosuppressiva gebruikten werd afgeleid uit een combinatie van het totale jaarlijkse risico en de antilichaamindex-verdeling.

Uitgebreidere informatie over de risicostratificatie, diagnose en behandeling van PML zal worden opgenomen in de bijgewerkte informatie en behandelrichtlijnen voor de arts voor Tysabri.

Professionele zorgverleners dienen zich aan de volgende aanbevelingen te houden:

- Voordat de behandeling met Tysabri wordt gestart, dienen patiënten en hun verzorgers te worden geïnformeerd over het risico op PML. Patiënten moeten geïnstrueerd worden om medisch advies in te winnen als ze denken dat hun ziekte verergert of als ze nieuwe of ongewone symptomen opmerken.
- Voordat de behandeling wordt gestart, moet een baseline-MRI beschikbaar zijn (meestal binnen drie maanden) als referentie en dient een baseline anti-JC-virus-antilichaamtest te worden uitgevoerd ter ondersteuning van de PML-risicostratificatie.
- Tijdens de behandeling met Tysabri moeten patiënten regelmatig worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van nieuwe neurologische dysfunctie en moet gedurende de behandeling ten minste eenmaal per jaar een volledige MRI van de hersenen worden uitgevoerd.
- Voor patiënten die een hoger risico lopen op PML moeten frequentere MRI's (bijv. elke drie tot zes maanden) op basis van een verkort protocol (bijv. FLAIR, T2-gewogen en DW-beeldvorming) worden overwogen, aangezien eerdere opsporing van PML bij asymptomatische patiënten in verband wordt gebracht met betere PML-uitkomsten.
- PML moet worden overwogen in de differentiaaldiagnose bij patiënten met neurologische symptomen en/of nieuwe hersenlaesies op MRI. Er zijn gevallen van asymptomatische PML gemeld op basis van MRI en positieve JC-virus-DNA in de CSV.
- Indien PML wordt vermoed, moet contrast-verhoogde T1-gewogen beeldvorming in het MRI-protocol worden opgenomen en moet worden overwogen de CSV te onderzoeken op de aanwezigheid van JC-virus-DNA met behulp van een ultrasensitieve PCR-test.
- Wanneer op enig moment PML wordt vermoed, moet de behandeling met Tysabri worden stopgezet totdat PML is uitgesloten.
- Bij antilichaam-negatieve patiënten moet elke zes maanden een test op anti-JC-virus-antilichamen worden uitgevoerd. Patiënten met lage indexwaarden die niet eerder werden behandeld met immunosuppressiva dienen ook elke zes maanden opnieuw te worden onderzocht wanneer zij het punt bereiken waarop zij twee jaar zijn behandeld.
- Na twee jaar behandeling moeten patiënten opnieuw worden geïnformeerd over het risico op PML bij gebruik van Tysabri.
- Patiënten en hun verzorgers dient te worden geadviseerd tot zes maanden na stopzetting van de behandeling met Tysabri waakzaam te blijven met betrekking tot het risico op PML.

Meer over het geneesmiddel

Tysabri is een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van volwassen patiënten met zeer actieve multipale sclerose (MS), een zenuwaandoening waarbij de beschermende schede rond de zenuwcellen door ontsteking beschadigd raakt. Tysabri wordt gebruikt bij de vorm van MS die 'relapsing-remitting' MS wordt genoemd. Hierbij heeft de patiënt aanvallen (relapsen), gevolgd door perioden zonder verschijnselen (remissies). Het middel wordt voorgeschreven wanneer de patiënt niet

reageert op behandeling met bèta-interferon of glatirameeracetaat (andere typen geneesmiddelen die voor MS worden gebruikt), of wanneer de aandoening ernstig is en snel verergert.

De werkzame stof in Tysabri, natalizumab, is een monoklonaal antilichaam (een soort eiwit) dat is ontworpen om een specifiek onderdeel van een eiwit genaamd 'α4β1 integrine' te herkennen en daaraan te binden. Dit eiwit komt voor aan de oppervlakte van de meeste leukocyten (dit zijn de witte bloedcellen die een rol spelen bij het ontstekingsproces). Door zich te binden aan de integrine voorkomt natalizumab dat de leukocyten vanuit het bloed naar de hersenen gaan, waardoor de ontsteking en de schade aan de zenuwen veroorzaakt door MS wordt verminderd.

Tysabri werd in juni 2006 in de Europese Unie (EU) goedgekeurd.

Meer over de procedure

De beoordeling van Tysabri werd op 7 mei 2015 op verzoek van de Europese Commissie in gang gezet krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004.

De beoordeling werd eerst uitgevoerd door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC), het comité dat verantwoordelijk is voor de evaluatie van veiligheidskwesties voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Het PRAC deed een aantal aanbevelingen, die werden toegezonden aan het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP), dat verantwoordelijk is voor vraagstukken met betrekking tot geneesmiddelen voor menselijk gebruik. Het CHMP stelde het definitieve advies van het Geneesmiddelenbureau vast.

Het advies van het CHMP werd toegezonden aan de Europese Commissie, die op 25/04/2016 een definitief juridisch bindend besluit nam dat in alle EU-lidstaten van toepassing is.

Neem contact op met onze persvoorlichter

Monika Benstetter

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: press@ema.europa.eu