



De Europese gezondheidsautoriteiten hebben bepaalde voorwaarden verbonden aan het in de handel brengen van het geneesmiddel Tyruko®. Het verplicht plan voor risicobeperking in België, waarvan deze informatie deel uitmaakt, is een maatregel genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van Tyruko® te waarborgen (RMA versie 12/2023).

## TYRUKO® (NATALIZUMAB)

# Informatie voor artsen en instructies voor behandeling van patiënten met Multiple Sclerose die met Tyruko® worden behandeld.

Tyruko therapie dient te worden **gestart en continu te worden begeleid** door medische specialisten die ervaren zijn in het diagnosticeren en het behandelen van neurologische aandoeningen zoals Multiple Sclerose (MS) met tijdige toegang tot MRI (magnetische resonantie beeldvorming).

Dit materiaal bevat niet alle informatie. Voor de volledige informatie, lees aandachtig de SKP vooraleer Tyruko voor te schrijven en/of te gebruiken.

De volledige en geactualiseerde tekst van deze SKP is beschikbaar op de website [www.fagg.be](http://www.fagg.be), rubriek "Zoek informatie over een vergund geneesmiddel".

# INHOUD

1. INLEIDING .....	3
2. PROGRESSIEVE MULTIFOCAL LEUKO-ENCEFALOPATHIE.....	3
2.1. Algemene epidemiologie van PML.....	3
2.2. PML en Natalizumab.....	3
2.3. Pathologie.....	4
2.4. PML risicofactoren.....	4
2.5. Aanbevolen patiëntenbewaking.....	5
2.6. De diagnose PML.....	7
2.7. Behandeling van PML.....	10
2.8. Prognose van PML.....	11
2.9. PML diagnose na het stopzetten van Natalizumab.....	11
3. INFORMATIE VOOR PATIËNTEN .....	11
3.1 Patiënten informeren over de voordelen en risico's.....	11
3.2 Waarschuwingskaart voor patiënten .....	12
3.3 Behandelingsformulieren .....	12
4. MELDEN VAN BIJWERKINGEN.....	12
5. LIJST MET AFKORTINGEN .....	12
6. REFERENTIES .....	13
7. BIJLAGEN.....	15
BIJLAGE 1. WAARSCHUWINGSKAART VOOR PATIËNTEN.....	15
BIJLAGE 2. FORMULIER VOOR START, VOORTZETTEN EN STOPPEN VAN DE BEHANDELING.....	15

## 1. INLEIDING

Tyruko therapie dient te worden gestart en continu te worden begeleid door medische specialisten die ervaren zijn in het diagnosticeren en het behandelen van neurologische aandoeningen zoals Multiple Sclerose (MS) met tijdige toegang tot MRI (magnetische resonantie beeldvorming).

Deze informatie is ontwikkeld voor artsen die de behandeling van MS patiënten met Tyruko (natalizumab) initiëren en begeleiden in overeenstemming met de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen van het geneesmiddel, om zo een veilig en doeltreffend gebruik te garanderen. Het bevat informatie die moet worden gelezen in combinatie met de Tyruko Samenvatting van de productkenmerken (SKP) en wordt ondersteund door de patiëntenwaarschuwingskaart (Bijlage 1) en de formulieren voor de start, het voorzetten en het stoppen van de behandeling (Bijlage 2).

Zie de SKP en patiëntenbijsluiter, beschikbaar op de website [www.fagg.be](http://www.fagg.be), rubriek "Zoek informatie over een vergund geneesmiddel", voor primaire richtlijnen.

Deze leidraad richt zich primair op Progressieve Multifocale Leuko-encefalopathie (PML), dat momenteel de belangrijkste bijwerking blijft bij patiënten die worden behandeld met natalizumab. Artsen die de behandeling met natalizumab initiëren en begeleiden, worden aanbevolen om relevante informatie van dit document te delen met radiologen die betrokken zijn bij de differentiële diagnose van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML).

Alle andere belangrijke veiligheidsonderwerpen in verband met de behandeling met Tyruko en informatie over geschikte patiëntenpopulaties voor behandeling met Tyruko zijn volledig beschreven in de SKP. Behandelende artsen dienen ervoor te zorgen dat dit educatieve document wordt gebruikt samen met de SKP en de bijsluiter, beschikbaar op [www.fagg.be](http://www.fagg.be).

Het melden van vermoedelijke bijwerkingen wordt beschreven in rubriek 4 van deze informatiebrochure.

## 2. PROGRESSIEVE MULTIFOCAL LEUKO-ENCEFALOPATHIE

Behandeling met natalizumab verhoogt het risico op progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML), een zeldzame opportunistische virale infectie van de hersenen die meestal leidt tot overlijden of ernstige invaliditeit. Opportunistische infecties zijn microbiële infecties die meestal geen schade veroorzaken, maar ziekte kunnen veroorzaken bij patiënten met een verzwakt immuunsysteem. Voorbeelden zijn mycobacteriële longinfecties, candidiasis en de verspreiding van verschillende virale infecties.

Gevalen van PML zijn gerapporteerd bij patiënten tijdens de behandeling met natalizumab en tot 6 maanden na de laatste dosis van natalizumab. Patiënten en hun verzorgers moeten ook op de hoogte gebracht worden van symptomen die een aanwijzing kunnen zijn voor vroege PML en moeten verder opletten tijdens de behandeling en tot ongeveer 6 maanden na het stopzetten van de behandeling. (Zie Bijlage 1 en Bijlage 2, Patiëntenkaart en Behandelingsformulieren).

Als een opportunistische infectie wordt vermoed, moet de behandeling met natalizumab worden opgeschort totdat dergelijke infectie op basis van nader onderzoek is uitgesloten.

### 2.1. Algemene epidemiologie van PML

PML is een opportunistische infectie van het centraal zenuwstelsel (CZS) dat veroorzaakt wordt door het John Cunningham virus (JCV) dat het zenuwstelsel aanvalt en komt bijna alleen voor bij immunogecompromiteerde patiënten. In principe valt het gereactiveerde JC-virus cellen aan die verantwoordelijk zijn voor het maken van myeline, waardoor zenuwen signalen niet goed kunnen doorgeven. Tot op heden kan PML niet worden voorkomen en zijn er ook geen behandelingen voor als het eenmaal is opgetreden. 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 demyeliserende ziekte die wordt veroorzaakt door re-activatie van JCV, een humaan polyomavirus (Wollebo et al. 2015). Initiële infectie met JCV zou tijdens de vroege kinderjaren plaatsvinden, waarna het virus voornamelijk in de nieren aanwezig blijft. Infectie met het virus veroorzaakt geen ziekte. Mutaties in het niet-coderende gebied en vervolgens in het gebied dat codeert voor capsid-eiwit van het virale deoxyribonucleïnezuur (DNA) zouden echter leiden tot een pathogene vorm die de hersenen kan binnendringen en het CZS kan infecteren. Gekoppeld met een gecompromiteerd immuunsysteem kan dit JCV opnieuw geactiveerd worden, met PML tot gevolg.

In studies gesponsord door Biogen en met behulp van het serum anti-JCV antilichamen assay (STRATIFY JCV®) voor het opsporen van anti-JCV-antilichamen, uitgevoerd bij meer dan 6.000 patiënten met multiple sclerose (MS), is gebleken dat de prevalentie van anti-JCV-antilichamen ongeveer 55% bedraagt. Anti-JCV antilichaam prevalentie in de Europese Unie (EU) werd gemeld als uiteenlopende van 48,8% tot 69,5% in een cross-sectioneel onderzoek van patiënten met MS ongeacht de behandeling (Bozic et al. 2014). In de MS-populatie nam de prevalentie van die antilichamen toe met de leeftijd en deze was lager bij vrouwen dan bij mannen, in alle cohorten binnen de testpopulatie. Deze resultaten sluiten aan bij de resultaten die worden vermeld in de literatuur over gelijkaardige tests bij gezonde volwassenen. In het algemeen lijkt de prevalentie van anti-JCV-antilichamen niet te worden beïnvloed door bekende risicofactoren, zoals eerder gebruik van IS, eerdere blootstelling aan natalizumab of voortgezette blootstelling aan natalizumab (Bozic et al. 2014).

Bovendien melden aanvullende systematische reviews en onderzoeken dat de prevalentie van anti-JCV-antilichamen in de MS-populatie varieerde van 40-70%, afhankelijk van de geografie (Paz et al. 2018, Correia et al. 2017, Tan et al. 2010).

### 2.2. PML en Natalizumab

De pathofysiologie van natalizumab-geassocieerde PML is nog niet goed begrepen, maar er wordt vermoed dat deze gerelateerd is aan de combinatie van het vrijkomen van premature B-cellen uit het beenmerg en het voorkomen van cellulaire immuniteit binnen het CZS (Calabrese et al. 2015). Daarnaast kunnen andere factoren de ontwikkeling van PML bevorderen bij patiënten die worden behandeld met natalizumab. Natalizumab mobiliseert CD34-cellen in het beenmerg. Met JCV geïnfecteerde CD34-cellen kunnen in de perifere circulatie terechtkomen en vervolgens de bloed-hersenbarrière (BBB) passeren naar het CZS om PML te veroorzaken (Frohman et al. 2014).

De totale incidentie van PML bij met natalizumab behandelde patiënten is geschat op 4,08/1000 patiënten (Vivekanandan et al. 2021). Het gerapporteerde sterftecijfer van patiënten behandeld met natalizumab in de literatuur was 20% en zal naar verwachting afnemen door verbeterde klinische waakzaamheid om een vroege diagnose van PML te garanderen (Hellwig et al. 2011).

### 2.3. Pathologie

Replicatie van het JC-virus in de hersenen veroorzaakt een lytische infectie van oligodendrocyten, resulterend in de wijdverspreide destructie van myeline. Microscopische laesies ontwikkelen zich in de subcorticale witte stof, worden groter en kunnen zich bij een magnetische resonantie beeldvorming (MRI)-onderzoek tot een kenmerkend patroon samenvoegen.

Naast oligodendrocyten, kan JCV ook cerebellaire granulaire celneuronen infecteren, wat leidt tot JCV granulaire celneuronopathie (GCN). JCV GCN kan zich geïsoleerd voordoen of in combinatie met PML. Er zijn zeer zeldzame meldingen van JCV GCN bij patiënten die natalizumab krijgen (Agnihotri, 2014; Schippling, 2013).

### 2.4. PML risicofactoren

De drie risicofactoren die in verband gebracht werden met het optreden van PML tijdens een behandeling met natalizumab: de aanwezigheid van anti-JCV-antilichamen, duur van de behandeling en eerdere behandeling met immunosuppressieve therapie (IS). Deze factoren moeten worden overwogen in de context van het verwachte voordeel bij het starten en voortzetten van een behandeling met natalizumab.

- **Aanwezigheid anti-JCV antilichamen**

Patiënten die positief testen op anti-JCV-antilichamen in het bloed of serum lopen een verhoogd risico op PML in vergelijking met patiënten die negatief testen op anti-JCV-antilichamen. Toch treedt PML slechts op bij een minderheid van de patiënten die positief testen op anti-JCV-antilichamen, omdat een infectie met JCV slechts één van de oorzaken is voor het optreden van PML. De test om anti-JCV-antilichamen op te sporen is bijzonder nuttig om het risico op PML in te schatten als een positief testresultaat wordt gebruikt in combinatie met de volgende twee andere risicofactoren.

- **Duur van natalizumab behandeling**

Het risico op PML neemt toe naarmate de duur van de behandeling met natalizumab toeneemt, vooral na 2 jaar.

- **Eerdere behandeling immunosuppressiva**

Patiënten die voor hun behandeling met natalizumab werden behandeld met een immunosuppressivum, lopen ook een verhoogd risico op PML.

Patiënten met de 3 risicofactoren voor PML lopen een hoger risico op PML. Bij patiënten die langer dan 2 jaar met natalizumab zijn behandeld, hebben een verhoogde hoeveelheid JCV-antistoffen in hun bloed maar nog nooit een immunosuppressivum hebben ingenomen voordat ze met de behandeling met natalizumab begonnen, is het risico op het ontwikkelen van PML hoger bij patiënten met een hoog anti-JCV-antilichaamgehalte vergeleken met die met lagere antilichaamgehalte (Ho et al 2017).

Onafhankelijk van de aan- of afwezigheid van risicofactoren voor PML is bij alle patiënten die met natalizumab zijn behandeld grotere klinische waakzaamheid noodzakelijk en gedurende 6 maanden na het stoppen van de behandeling.

In de retrospectieve analyse gepubliceerd door Ho et al., werden de aanwezigheid en waarden van anti-JCV antilichaam, evenals voorafgaand gebruik van immunosuppressiva en de duur van de behandeling met natalizumab, opgenomen in het PML-risico schattingsalgoritme. Dit kan de voorspelling op PML-risico bij patiënten op natalizumab therapie voor multiple sclerose ondersteunen (Ho et al. 2017).

Samenvattend werd de volgende stratificatie voorgesteld:

Voor anti-JCV antilichaam negatieve patiënten:

De geschatte incidentie van PML voor anti-JCV antilichaam negatieve patiënten is laag (ongeveer 0,1/1000). Anti-JCV antilichaam negatieve patiënten kunnen toch nog risico lopen op PML om redenen zoals een nieuwe JCV-infectie, fluctuerende antilichaam status of een vals-negatief testresultaat.

Voor anti-JCV antilichaam positieve patiënten:

Het risico op PML is hoger wanneer de antilichaamspiegels tegen JCV en de bijbehorende index hoger zijn en wanneer de behandeling met natalizumab langer duurt, vooral langer dan 24 maanden. Eerder gebruik van immunosuppressiva, zoals azathioprine, cyclofosfamide, methotrexaat, mitoxantron en mycofenolaatmofetil, bij deze patiënten verhoogt het PML-risico. De gegevens lieten echter geen correlatie zien tussen de anti-JCV-index en het PML-risico bij patiënten met voorafgaand gebruik van immunosuppressiva, waardoor het gebruik voor deze patiëntengroep beperkt is (Ho et al. 2017). Daarom werd aanvullende PML-risic stratificatie gedaan voor patiënten zonder voorafgaand gebruik van immunosuppressiva. De enige goedgekeurde doseringsschema voor natalizumab is 300 mg eenmaal per 4 weken (zie SKP rubriek 4.2

“Dosering en wijze van toediening”). Er zijn aanwijzingen dat behandeling met natalizumab met intervallen langer dan elke 4 weken kan leiden tot PML-risicovermindering (Ryerson et al. 2019, Foley et al. 2022). Bij gebruik van verlengde intervaldosering is voorzichtigheid geboden omdat de werkzaamheid van verlengde intervaldosering niet is vastgesteld en de bijbehorende baten/risicoverhouding momenteel onbekend is (SKP sectie 4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik)

## 2.5. Aanbevolen patiëntenbewaking

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

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

Het testen van anti-JCV-antilichamen verstrekt ondersteunende informatie voor risicostratificatie van behandeling met natalizumab. Het is aan te bevelen om te testen op anti-JCV-antilichamen vóór aanvang van de natalizumab-behandeling of bij patiënten met een onbekende antilichaam status. Anti-JCV antilichaam negatieve patiënten kunnen toch nog risico op PML lopen om redenen zoals een nieuwe JCV-infectie, fluctuerende antilichaam status of een vals-negatief testresultaat. Het is aan te bevelen anti-JCV antilichaam negatieve patiënten om de 6 maanden te hertesten. Patiënten met een lage anti-JCV antilichamen level die geen geschiedenis van voorafgaand gebruik van IS hebben zouden om de 6 maanden hertest moeten worden als ze eenmaal 2 jaar behandeld zijn. Dit informeert ook over toepasselijke MRI-bewaking van de patiënt.

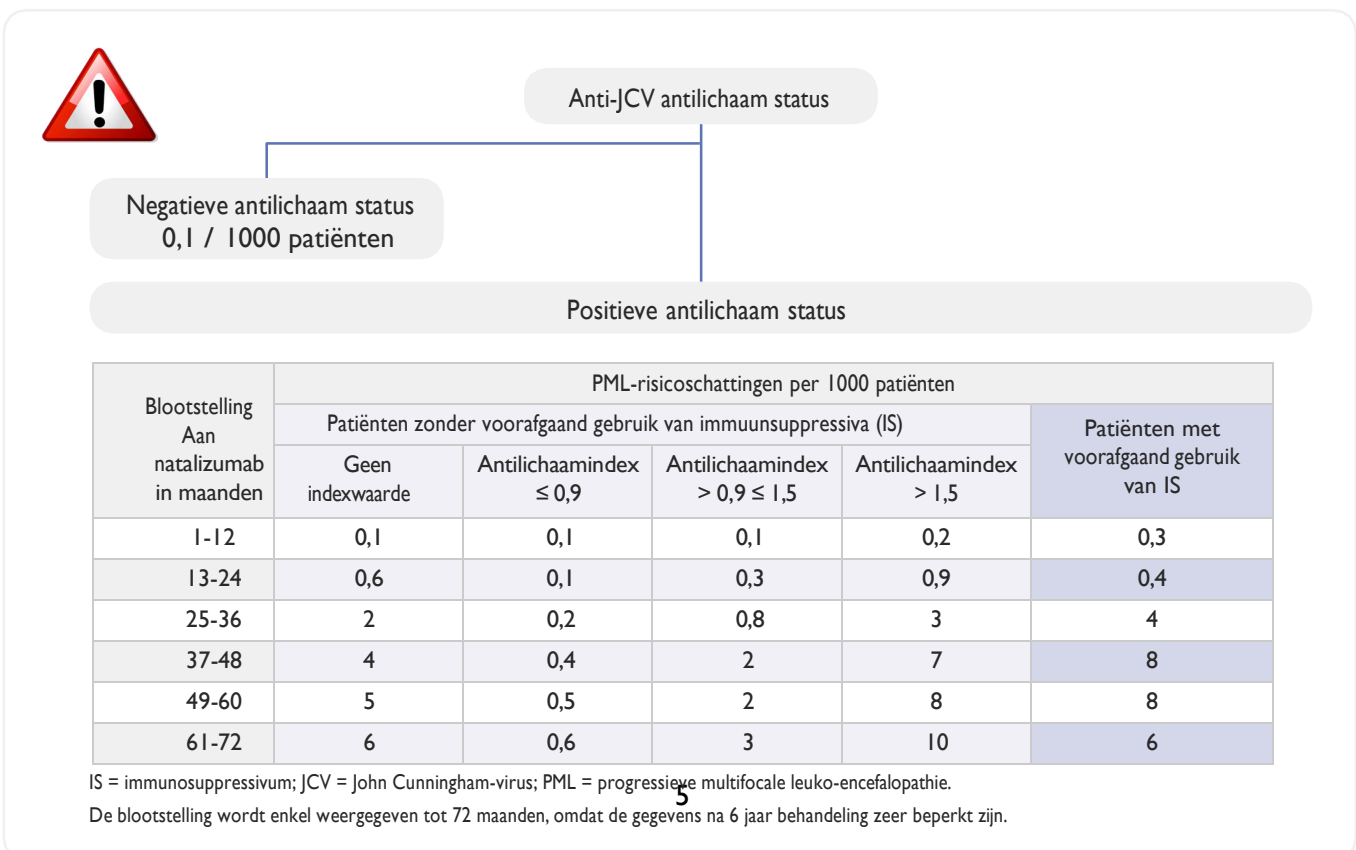
In een internationale retrospectieve cohortstudie van met natalizumab behandelde patiënten werd waargenomen dat een positieve JCV-seroconversie optrad met een percentage van 7,3%, wat iets hoger is dan waarnemingen die zijn gemeld in andere klinische studies voor natalizumab (Dweyer et al. 2021).

**Patiënten die op welk moment dan ook anti-JCV antilichaam positief testen moeten worden beschouwd als patiënten met een groter risico op het ontwikkelen van PML, onafhankelijk van voorafgaande of daaropvolgende antilichaam testresultaten.**

Er mag alleen gebruik worden gemaakt van een geschikte en gevalideerde anti-JCV antilichaam ELISA test en mag niet gebruikt worden voor de diagnose van PML. Het gebruik van plasmaferese/plasma-uitwisseling (PLEX) of intraveneuze immunoglobuline (IVIg) bij vermoedelijke PML-patiënten kan van invloed zijn op een zinvolle interpretatie van het testen van anti-JCV-antilichamen in serum. Patiënten mogen niet binnen twee weken na PLEX worden getest op anti-JCV-antilichamen omdat daarbij de antilichamen uit het serum verdwijnen, of binnen 6 maanden na IVIg-behandeling (d.w.z. 6 maanden = 5× de halfwaardetijd voor immunoglobulinen) aangezien dit kan leiden tot vals-negatieve testresultaten.

Huidige bewijs suggereert dat het risico op PML laag is bij lage indexwaarden en aanzienlijk toeneemt bij hoge indexwaarden voor patiënten die langer dan 2 jaar behandeld worden met natalizumab. De indexwaarden voor anti-JCV-antilichamen voor het schatten van het PML-risico kunnen afhankelijk zijn van het type test dat wordt gebruikt voor het testen op anti-JCV-antilichamen. Voor testen met STRATIFY JCV® DxSelect® \* publiceerden Ho et al. 2017 een richtlijn voor risicoschatting met indexwaarden die zijn gedefinieerd voor met natalizumab behandelde patiënten op basis van gegevens van > 20.000 MS-patiënten, zie figuur 1.

Figuur 1: Algoritme voor PML risicoschattingen



Er is een aanvullende antilichaamtest tegen JCV ontwikkeld, de ImmunoWELL™ JCV IgG-test. De vergelijking tussen STRATIFY JCV® DxSelect® \* en ImmunoWELL JCV IgG-tests wijst op een potentiële afwijking van maximaal 0,1 in indexwaarden (bijvoorbeeld 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.

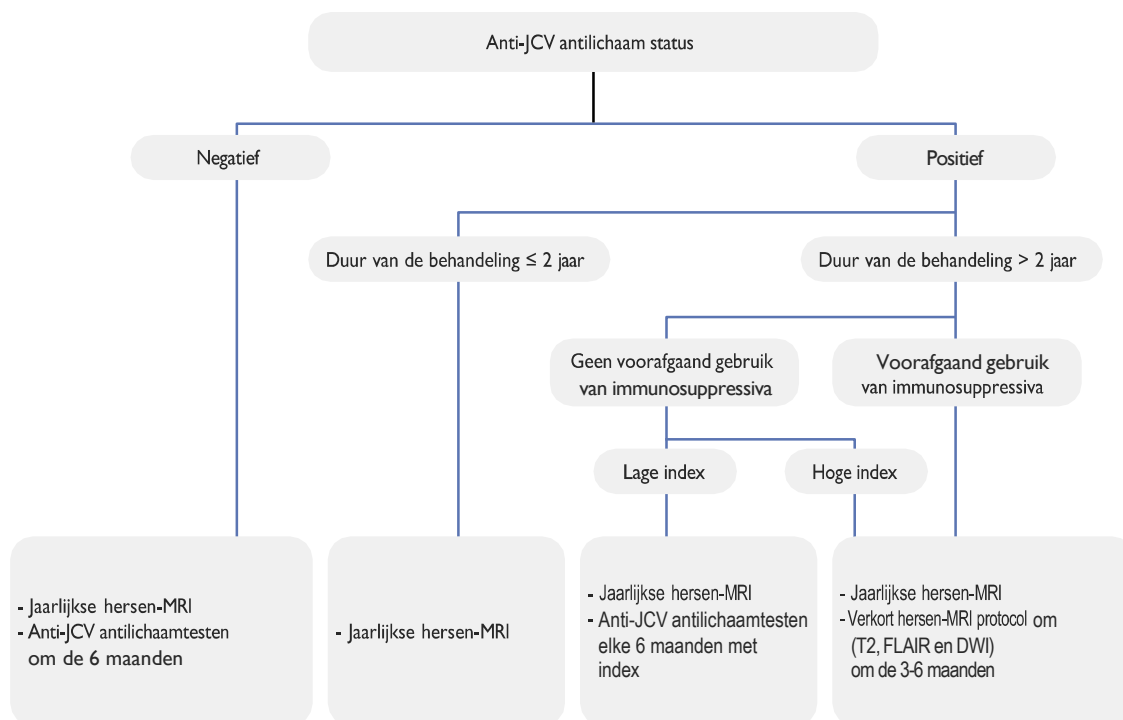
- **Aanbevolen MRI-bewaking voor de vroege detectie van PML**

In de klinische praktijk is MRI handig gebleken voor patiëntenbewaking bij patiënten met MS. Dit kan bijdragen aan het differentiëren tussen PML laesies en MS-plaques bij patiënten die ongewone neurologische symptomen of aanwijzingen ontwikkelen tijdens behandeling met natalizumab (Berger et al 2013). Bij PML kunnen MRI-bevindingen zichtbaar zijn voordat er klinische tekenen of symptomen van PML optreden. Regelmatige MRI-controle bij patiënten met een verhoogd risico op PML kan leiden tot een eerdere diagnose van PML en betere klinische resultaten (Prosperini et al. 2016, Wattjes et al. 2015, Scarpazza et al. 2020).

Aanbevelingen voor MRI-bewaking worden hieronder samengevat (Wattjes et al. 2021, Scarpazza et al. 2020):

- 1 Voor aanvang van de behandeling met natalizumab moet een recente MRI (meestal niet ouder dan 3 maanden) beschikbaar zijn als referentiepunt, en ten minste één keer per jaar worden verricht. De jaarlijkse MRI bij alle patiënten onder behandeling met natalizumab moet geëvalueerd worden op verschijnselen van PML.
- 2 Bij patiënten met een hoger risico op PML moet frequenter een MRI-screening ondergaan, bijvoorbeeld om de 3 tot 6 maanden. Patiënten die alle drie de risicofactoren voor PML hebben (d.w.z. ze zijn anti-JCV antilichaam positief en zijn meer dan 2 jaar met natalizumab behandeld, en hebben voorafgaande behandeling met IS gekregen) en patiënten met een hoge anti-JCV antilichaam index die meer dan 2 jaar met natalizumab zijn behandeld en geen voorafgaande geschiedenis van behandeling met IS hebben.
- 3 MRI moet worden uitgevoerd bij de eerste tekenen van symptomen die wijzen op de mogelijkheid van PML.

Figuur 2: Aanbevolen patiëntenbewaking



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

Scannerveldsterkte > 1,5 T, schijfdikte ≤ 5 mm zonder tussenruimte en met volledige hersendeckking Axiale afbeeldingen voorgeschreven vanuit de subcallosus lijn

Volledig MRI-protocol <sup>1</sup>	Verkort MRI-protocol <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sagittale en axiale 2D-FLAIR of 3D-FLAIR</li> <li>• Axiale FSE-protodichtheid/T2</li> <li>• Axiale DWI met ADC</li> <li>• Axiale SE T1-gewogen pre- en post-contrastmiddel of 3D T1-gewogen pre- en post-contrastmiddel</li> <li>• Injectie met Gd 0,1 mmol/kg in 30 seconden</li> <li>• Uitstel van 5-10 minuten na injectie met contrastmiddel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sagittale en axiale 2D-FLAIR of sagittale 3D-FLAIR met axiale en coronale reformat</li> <li>• Axiale FSE-protodichtheid/T2</li> <li>• Axiale DWI met ADC</li> </ul>

<sup>1</sup> Baseline en routinematige jaarlijkse scans voor alle patiënten.

<sup>2</sup> Veiligheidsmonitoring bij hoogrisicopatiënten.

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.  
Referentie: Wattjes et al 2021.

Als MRI-laesies die wijzen op PML worden gedetecteerd, moet het volledige MRI-protocol worden uitgebreid met uitvoering van contrastangekleurde T1-gewogen beeldvorming voor het detecteren van inflammatoire kenmerken en het mogelijke samenvallen van PML en PML-immunrestitutie-ontstekingsyndroom (IRIS), vooral tijdens follow-up. Daarnaast wordt aanbevolen dat bij een aanvraag voor een vervolg MRI de behandelende arts de radioloog informeert dat PML of andere opportunistische infecties bij de differentiaal diagnose overwogen dient te worden.

## 2.6. De diagnose PML

De consensusverklaring over diagnostische criteria voor PML die door de American Academy of Neurology is gepubliceerd, 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 en bovendien de detectie van JVC-DNA in de het cerebrospinaal vocht (CSV) via de polymerasekettingreactie (PCR) voor een definitieve PML-diagnose; gebaseerd op een alternatief classificatiesysteem worden artsen echter geadviseerd dat bij met natalizumab behandelde MS-patiënten de diagnose PML bevestigd kan worden in de afwezigheid van klinische symptomen (Dong-Si et al 2014).

Het melden van gediagnosticeerde of vermoedelijke gevallen van PML aan de nationale bevoegde autoriteit, dient te gebeuren zoals beschreven in rubriek 4: Melden van bijwerkingen. Vermoedelijke gevallen van PML kunnen ook aan Sandoz nv/sa gemeld worden via [adverse.event.belgium@sandoz.com](mailto:adverse.event.belgium@sandoz.com).

### 2.6.1. Belangrijke overwegingen

Bij alle patiënten die met natalizumab worden behandeld, moet regelmatig een klinisch follow-up onderzoek plaatsvinden, zodat een vroege detectie van veranderingen in de neurologische toestand mogelijk is. **Wanneer zich nieuwe neurologische symptomen ontwikkelen bij patiënten die met natalizumab worden behandeld, moet PML steeds als diagnose worden overwogen.**

Patiënten en hun partners en zorgverleners moeten op de hoogte worden gebracht van de symptomen die kunnen wijzen op vroege PML (zie Patiëntenwaarschuwingskaart en Behandelingsformulieren) en moeten voorlichting krijgen over het belang van waakzaamheid voor deze symptomen wanneer de patiënt behandeld wordt met natalizumab en gedurende ongeveer 6 maanden na de laatste dosis van natalizumab. (Er zijn gevallen van PML gerapporteerd tot 6 maanden na de laatste dosis van natalizumab bij patiënten die op het moment van de stopzetting van de behandeling geen kenmerken vertoonden die wezen op PML).

**In alle gevallen waarin verder onderzoek naar de verandering in neurologische toestand of veranderingen in de hersen-MRI is geïndiceerd, moet het gebruik van natalizumab worden opgeschort en mag niet opnieuw worden gestart, totdat een niet-MS pathologie overtuigend is uitgesloten. De dosering van natalizumab mag alleen opnieuw worden gestart als de diagnose PML is uitgesloten (zo nodig door herhaald klinisch, MRI en laboratoriumonderzoek als de verdenking op PML blijft bestaan).**

Het besluit om het gebruik van natalizumab op te schorten, kan zijn gebaseerd op het aanvankelijke klinische beeld, MRI-bevindingen, de

ontwikkeling van symptomen of tekenen en/of de reactie op behandeling met corticosteroiden.

**Als PML wordt bevestigd, moet de behandeling met natalizumab blijvend stopgezet worden.**

### 2.6.2. Klinische beoordeling

Bij nieuwe of opnieuw optredende neurologische symptomen moet een snelle en zorgvuldige beoordeling plaatsgrijpen om de onderliggende pathologie vast te stellen. Bij patiënten bij wie de MS -ziekteactiviteit stabiel is gebleven met natalizumab, bekrachtigen zulke veranderingen een klinisch vermoeden van PML (of een andere opportunistische infectie). 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 de context van ander bevestigend bewijs) en gevallen van asymptomatische PML zijn gemeld. Bij asymptomatische patiënten met zowel hoog als laag risico moet een nieuwe vermoede laesie op een MRI zorgvuldig worden geëvalueerd, vooral wanneer een verkort protocol is uitgevoerd (zie volgende rubriek MRI-differentiatie tussen PML en MS relapse). In **Tabel 2** worden de klinische kenmerken getoond die kunnen helpen om MS-laesies van PML te onderscheiden. Hierbij moet worden opgemerkt dat de tabel niet allesomvattend is, en dat er symptomatische overlapping tussen de symptomen van deze aandoeningen bestaat. **Artsen moeten zich ervan bewust zijn dat de klinische kenmerken van PML of andere opportunistische infecties het moeilijk kan maken om dit te onderscheiden van dat bij MS, vooral 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 opvolg van patiënten vergemakkelijkt.

Tabel 2. Klinische kenmerken van MS en PML

	Kenmerken indicatief voor:	
	MS	PML
	Acuut	Subacuut
<b>Evolutie van symptomen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Over uren tot dagen</li> <li>• Stabiliseert typisch</li> <li>• Lost spontaan op zelfs zonder behandeling</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Over weken</li> <li>• Progressief</li> </ul>
<b>Klinische presentatie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paraesthesie</li> <li>• Diplopie</li> <li>• Paraparese</li> <li>• Myelopathie</li> <li>• Neuritis optica</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afasie</li> <li>• Ataxie (voor GCN)</li> <li>• Gedrags- of cognitieve veranderingen en neuropsychologische veranderingen</li> <li>• Retrochiasmale visuele gebreken</li> <li>• Duidelijke zwakke punten</li> <li>• Hemiparese</li> <li>• Zintuiglijke gebreken</li> <li>• Vertigo</li> <li>• Toevallen</li> </ul>

GCN = granulairecelneuronopathie ; MS = multipale 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 zich enige overlapping voordoen tussen de 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 een differentiële diagnose, dan moet zo snel mogelijk nader onderzoek worden verricht inclusief een MRI-beoordeling (Tabel 3) en een lumbaalpunctie en een onderzoek van het cerebrospinale vocht. 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 door middel van seriële MRI van de hersenen gedurende enkele maanden ernstige, progressieve cerebellaire atrofie aangetoond en wordt JCV DNA gedetecteerd in de CSV (Aginthori et al. 2014). De behandeling met natalizumab moet worden onderbroken bij een vermoeden van JCV GCN en/of PML, en moet ze permanent worden gestaakt indien de diagnose JCV GCN en/of PML wordt bevestigd.

### 2.6.3. MRI-differentiatie tussen PML en een MS-relaps

Een volledig MRI-protocol (Tabel 1), bij voorkeur met en zonder contrast voor de follow-up van patiënten die natalizumab ontvangen, wordt voorgesteld om de best mogelijke beelden te verkrijgen die kunnen bijdragen aan de klinische besluitvorming (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). Opeenvolgende diffusiegewogen MRI's kunnen ook nuttig zijn om nieuwe laesies van chronische MS-plaques en veranderingen in de MRI van een eerdere scan te onderscheiden (Wattjes et al. 2021). De MRI-sequentieparameters voor elke scanner moeten zo geselecteerd worden, dat zij een goede weergave geven van de CZS-anatomie en visualisering van MS laesies. Een consistent gebruik van het standaard MRI-protocol draagt bij aan het vroegtijdig herkennen van veranderingen in de MRI (Tabel 3).

Tabel 3: Kenmerken zichtbaar op de MRI

De tabel geeft kenmerken weer die te overwegen zijn in de differentiaaldiagnose tussen MS en PML

Kenmerk	MS	PML
<b>Atrofie</b>	Diffuse atrofie met progressieve MS-ziekte	Post PML-IRIS –encefalomalacia en diffuse hersenatrofie in de aangetaste gebieden.
<b>Met aankleuring in acute laesies</b>	Homogene nodulair ring of open ring aankleuring komt overeen met vorm en grootte van de laesie.  Verdwijnen in de meeste gevallen na 1 à 2 maanden.	43% van laesies tonen aankleuring ten tijde van presentatie; dikwijls met een vlekkerig of nodulair aspect. Aankleuring komt niet overeen met grootte of vorm van de laesie.  Toegenomen aankleuring met IRIS
<b>DWI</b>	Acute laesies zijn hyperintens. Chronische laesies zijn iso-intens.	Acute laesies hyperintens. Herkent nieuwe PML-laesies op te sporen in gebieden van chronische aandoeningen van de witte stof.  Geen beperking op ADC.
<b>Bij FLAIR-beelden</b>	Hyperintens, scherp omlijnd	Hyperintens. Gevoeligste sequentie voor detectie van PML.
<b>Locatie van laesie</b>	Focaal, periventriculair of diepe witte stof; Laesies in alle regio's 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 hersenstelen .  PML komt niet voor in ruggenmerg of oogzenuwen
<b>Vorm en begrenzing van laesie</b>	Ovoïde of vlamvormig; scherpe randen, vaak perilesionaal oedeem	Onregelmatig van vorm, vingerachtige uitstulpingen naar de cortex, vaag begrensde randen ten opzichte van de witte stof, scherpe randen ten opzichte van de grijze stof.
<b>Massa-effect</b>	Grote acute laesies vertonen enig massa-effect	Geen massa-effect
<b>Wijze van uitbreiden</b>	Aanvankelijke vergroting binnen dagen tot weken en nemen later binnen maanden weer in omvang af	Progressieve toename in grootte.
<b>Op T1-gewogen beelden</b>	Acute laesies hypo-intense of iso-intense; na verloop van tijd toenemende signaalintensiteit	Iso-intens tot hypo-intens bij de aanvang, met dalende signaalintensiteit na verloop van tijd
<b>Op T2-gewogen beelden</b>	Homogene hyperintensiteit met omringend oedeem.	Diffuse hyperintensiteit vaak met puntige microcystische inclusies. Perilesionale nodules in de nabijheid van de primaire lesie (melkweg)

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.

(Referenties: Vermersch et al. 2011, Kappos 2011; Wattjes & Barkhof 2014, Wattjes et al. 2021, Yousry et al. 2012)

Aanvullende informatie met betrekking tot MRI-analyse voor PML-diagnostiek is beschikbaar en kan worden geleverd door het bedrijf.

#### 2.6.4. Laboratoriumonderzoek

De detectie van JCV-DNA door PCR in het CSV bevestigt de diagnose van PML bij patiënten met passende en gerelateerde MRI-bevindingen. Evenwel zou een negatief JCV PCR resultaat een eventuele PML diagnose niet mogen uitsluiten, in het bijzonder omdat kleine volume laesies geassocieerd zijn met een lager aantal virale kopieën (Wijburg et al. 2018). Als er in het CSV geen JCV-DNA wordt ontdekt en als de klinische of MRI-gebaseerde verdenking op PML aanhoudt, ondanks dat een lokaal of referentielaboratoriumresultaat negatief is (d.w.z., niet gedetecteerd) voor JCV DNA door PCR, wordt het aangeraden om nogmaals een lumbaalpunctie uit te voeren. Een hersenbiopsie met als doel de detectie van JCV dient te worden overwogen als JCV-DNA niet gedetecteerd wordt in CSV stalen en dit bij herhaaldelijk testen. De gevoeligheid van de test kan cruciaal zijn voor het stellen van de diagnose (Berger et al. 2013).

### 2.7. Behandeling van PML

#### Immuun reconstitutie

De beschikbare gegevens duiden erop dat vroege herkenning van PML van belang is voor een optimale klinische uitkomst (Clifford et al. 2015; Kappos et al. 2019). Behandeling van PML vereist reconstitutie van het immuunsysteem, d.w.z. verwijdering van natalizumab (Tan IL et al. 2010). PLEX en/of immunoabsorptie (IA) is gerapporteerd voor een snelle verwijdering van natalizumab uit het lichaam, met als doel een versneld herstel van immunosurveillance van het CZS. Op basis van een retrospectieve analyse van met natalizumab behandelde patiënten werd er echter geen verschil waargenomen in de 2-jaars overleving na de PML-diagnose tussen patiënten die PLEX kregen en patiënten die dat niet kregen (Kappos et al. 2019). Artsen moeten hun medisch oordeel gebruiken wanneer zij het gebruik van PLEX voor de behandeling van PML overwegen. En als PLEX gebruik wordt moeten patiënten nauwlettend gecontroleerd worden op de ontwikkeling van IRIS (zie rubriek 2.7.1 Behandelen van Immuno Reconstitutie Inflammatoir Syndroom (IRIS)), dat bij bijna alle patiënten optreedt die met PLEX worden behandeld en sneller lijkt op te treden dan bij patiënten die niet met PLEX worden behandeld (Carruthers en Berger 2014; Clifford et al. 2010).

#### Antivirale middelen en andere adjuvantia

Tot dusver werd in geen klinische studie een gunstig effect aangetoond van antivirale middelen bij de behandeling van PML. PML-uitkomsten uit van rapporten uit de praktijk waar antivirale middelen en andere therapieën zoals G-CSF-groefactoren (d.w.z., filgrastim) of anti-PD1-checkpointremmers (d.w.z., pembrolizumab) werden gebruikt, zijn gemengd en onvoldoende om een behandelingsaanpak aan te bevelen (Kappos et al. 2019, Williamson en Berger 2017, Cortese et al. 2019).

#### Behandelen van Immuno Reconstitutie Inflammatoir Syndroom

IRIS komt bij bijna alle natalizumab-geassocieerde PML-patiënten voor na het staken of verwijderen van het geneesmiddel (Berger 2011). IRIS wordt verondersteld het resultaat te zijn van het herstel van de immuunfunctie bij patiënten met PML, wat kan leiden tot ernstige neurologische complicaties en fataal kan zijn. De ontwikkeling van IRIS en de juiste behandeling van de ontsteking die daarmee gepaard gaat tijdens het herstel van PML, moeten worden gevolgd.

IRIS wordt meestal vermoed wanneer patiënten gediagnosticeerd met PML tekenen vertonen van klinische achteruitgang, meestal, maar niet altijd, gepaard gaande met gadolinium gekleurde vergroting van PML laesies met of zonder massa effect op een hersen-MRI. De klinische achteruitgang is een gevolg van lokale inflammatoire reacties, inclusief oedeem, en doet zich voor als een achteruitgang van neurologische symptomen inclusief hemiparesis, ataxie, afwijkingen in spraak, visusstoornissen, cognitieve en gedragsstoornissen en convulsies (afhankelijk van de specifieke IRIS locatie). Ernstige sequelen kunnen zich manifesteren, waaronder coma en overlijden. Hoewel de JCV load in het cerebrospinale vocht verwacht wordt af te nemen bij IRIS, is het eveneens mogelijk dat, ten gevolge van de afbraak van de bloed-hersenbarrière en het vrijkomen van JCV van gelyseerde cellen ten gevolge van IRIS, deze load toeneemt.

Het kan noodzakelijk worden om de actieve immuunreactie te behandelen om mogelijke schade veroorzaakt door IRIS te voorkomen (Elston en Thaker 2009), maar het kan levensbedreigend zijn en daarom is beheer op een intensive care-afdeling mogelijk vereist. Daarom kan, na PLEX of IA, periodieke klinische monitoring van patiënten, inclusief MRI-monitoring, nuttig zijn voor de vroege detectie van IRIS. De diagnose en het beheer van IRIS is een controversieel probleem en er bestaat geen consensus over de behandeling ervan. Recent is echter gesuggereerd dat corticosteroïden nuttig kunnen zijn om IRIS te behandelen, met name bij patiënten met ernstige tot levensbedreigende IRIS (Clifford et al 2015; Tan et al. 2010).

De volgende steroïde regimes voor de behandeling van IRIS zijn gerapporteerd in de literatuur:

- 1 Orale prednison 1,5 mg/kg/dag gedurende 2 weken met een afbouw over 2 maanden.

- 2 Intraveneus methylprednisolon (1 g/dag gedurende 3 of 5 dagen) met orale afbouw gedurende 2 maanden (Williamson and Berger 2017).

Als er tijdens de afbouw van de steroïden verdere verslechtering optreedt en dit wordt geacht te wijten te zijn aan voortdurende of nieuwe ontstekingsreacties, kan een verdere kuur met hogere doses steroïden nodig zijn.

Profylactische behandeling met steroïden wordt momenteel niet aanbevolen (Antoniol 2012; Scarpazza 2017).

## 2.8. Prognose van PML

Verbeterde overleving van PML na behandeling met natalizumab is in verband gebracht met een jongere leeftijd bij de PML-diagnose, minder functionele beperkingen vóór de PML-diagnose, een lagere JCV-belasting bij de PML-diagnose en meer gelokaliseerde betrokkenheid van de hersenen op de MRI bij de diagnose (Dong-Si et al. 2015). Bovendien is gerapporteerd dat asymptomatische patiënten bij de PML-diagnose een betere overleving hebben en dat ze bij de PML-diagnose minder functionele beperkingen hadden dan symptomatische patiënten (Dong-Si et al. 2014; Prosperini et al. 2016). Raadpleeg voor informatie over uitkomsten in verband met PLEX rubriek 2.7 "Behandeling van PML".

Volgens gepubliceerde richtlijnen zijn er 3 factoren nodig om PML te bevestigen: klinische symptomen, MRI-beelden die wijzen op PML en de aanwezigheid van JCV DNA bepaald door PCR in CSV of hersenweefselmonsters (Berger et al. 2013). Er kunnen echter gevallen zijn waarin een cruciaal klinisch kenmerk ontbreekt en PML **asymptotisch** lijkt (Berger et al. 2013, Dong-Si et al. 2014). Asymptomatische patiënten hebben mogelijk een betere prognose in vergelijking met symptomatische patiënten op het moment van diagnose (Dong-Si et al. 2014).

## 2.9. PML diagnose na het stopzetten van Natalizumab

PML is gemeld na het staken van natalizumab (Gheuens et al. 2012, Wattjes et al. 2014). Artsen en patiënten moeten na het stopzetten gedurende ongeveer 6 maanden alert zijn op tekenen en symptomen die met PML kunnen worden geassocieerd, waarbij zij rekening moeten houden met het overstappen op andere ziektemodificerende behandelingen voor MS die worden geassocieerd met een risico op PML.

# 3. INFORMATIE VOOR PATIËNTEN

De voordelen en risico's van natalizumab-behandeling moeten individueel worden heroverwogen door de behandelende arts en de patiënt vanwege het toegenomen risico op het ontwikkelen van PML naargelang de toegenomen duur van de behandeling. De patiënt dient op herhaaldelijke basis geïnformeerd te worden over de risico's van PML met natalizumab na een behandelingsduur van 24 maanden en moet samen met hun partners en zorgverleners worden geïnformeerd 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, en hetzelfde bewakingsprotocol moet worden voortgezet gedurende ongeveer zes maanden na het stoppen met natalizumab.

Patiënten dienen ook geïnformeerd te worden over het verhoogde risico op opportunistische infecties.

Bijlage 2 bevat een formulier voor het starten, voortzetten en stoppen van de behandeling.

Verdere details zijn verkrijgbaar bij Sandoz nv/sa via [belgium.pharmacovigilance@sandoz.com](mailto:belgium.pharmacovigilance@sandoz.com).

## 3.1 Patiënten informeren over de voordelen en risico's

In de bijsluiter die in elke verpakking van Tyruko 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. De bijsluiter is ook te vinden op [www.fagg.be](http://www.fagg.be), rubriek "Zoek informatie over een vergund geneesmiddel".

Artsen moeten patiënten informeren over het belang van een ononderbroken toediening, voornamelijk tijdens de eerste maanden van de behandeling.

Artsen moeten zwangere vrouwen raad geven over het gebruik van natalizumab tijdens de zwangerschap, waarbij rekening wordt gehouden met de klinische conditie van de patiënt. In deze discussie over voordeel-risico moet tevens de mogelijke terugkeer van ziekteactiviteit na het stopzetten van natalizumab aan bod komen, alsmede het toezicht houden op pasgeborenen voor mogelijke hematologische afwijkingen bij patiënten die in de derde trimester zijn blootgesteld aan natalizumab.

Verder vindt u in bijlage 2 lokaal overeengekomen modellen voor een "Formulier voor start van de behandeling", een "Formulier voor voortzetten van de behandeling" en een "Formulier voor het stoppen van de behandeling". Hierin worden specifiek het risico op PML met natalizumab-behandeling en het belang van controle op PML beschreven. Deze formulieren moeten worden ondertekend, verstrekt aan de patiënten en met hen worden besproken vóór instelling van de behandeling, na voorlichting van de patiënt en 24 maanden behandeling en na staking, 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.

### 3.2 Waarschuwingskaart voor patiënten

De waarschuwingskaart voor patiënten moet aan de patiënt worden uitgereikt, zodat ze deze kunnen invullen en bij zich kunnen dragen.

Partners en verzorgers dienen ook bewust gemaakt te worden over de informatie zoals verstrekt in de waarschuwingskaart voor patiënten. Op de waarschuwingskaart voor patiënten staat het advies dat de patiënt de kaart tot 6 maanden na de laatste dosis van de behandeling met natalizumab bij zich moet hebben gezien symptomen en verschijnselen die op opportunistische infecties, waaronder PML (bijv. Stemmingwisselingen, gedrags- en geheugenveranderingen, motorische zwakte, spraak- of communicatieproblemen) wijzen kunnen optreden tot 6 maanden na het stoppen. Patiënten en hun partners en verzorgers dienen verdachte veranderingen in neurologische status tijdens deze periode te melden.

De kaart voor patiënten bevat een plaats voor contactinformatie, zodat bezorgdheden kunnen gemeld worden. De behandelende arts moet dit deel invullen bij het uitreiken van de kaart.

Waarschuwingskaarten (zie Bijlage 1) voor patiënten zijn opgenomen als onderdeel van het artsenpakket. Extra patiëntenkaarten kunnen worden besteld via: [belgium.pharmacovigilance@sandoz.com](mailto:belgium.pharmacovigilance@sandoz.com).

### 3.3 Behandelingsformulieren

Behandelingsformulieren (zie Bijlage 2) zijn opgenomen als onderdeel van het artsenpakket. Aanvullende formulieren kunnen worden besteld via: [belgium.pharmacovigilance@sandoz.com](mailto:belgium.pharmacovigilance@sandoz.com).

De SmPC en PL zijn te consulteren op [www.fagg.be](http://www.fagg.be), rubriek “Zoek informatie over een vergund geneesmiddel”.

## 4. MELDEN VAN BIJWERKINGEN

### Melden van bijwerkingen (ook gevallen van PML) bij het gebruik van Tyruko

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen en ook mogelijke medicatiefouten, geassocieerd met het gebruik van Tyruko te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan bij voorkeur online gebeuren via [www.eenbijwerkingmelden.be](http://www.eenbijwerkingmelden.be) of anders via de “papieren meldingsfiche” die op verzoek verkrijgbaar is bij het FAGG of die kan worden afgedrukt op de website van het FAGG, [www.fagg.be](http://www.fagg.be). De ingevulde papieren meldingsfiche kan per post verzonden worden naar het adres FAGG – afdeling Vigilantie – Galileelaan 5/03– 1210 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per mail naar: [adr@fagg.be](mailto:adr@fagg.be) Bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Tyruko kunnen ook worden gemeld aan de dienst voor Geneesmiddelenbewaking van Sandoz nv/sa per e-mail naar [adverse.event.belgium@sandoz.com](mailto:adverse.event.belgium@sandoz.com).

## 5. LIJST MET AFKORTINGEN

ADC	Apparent Diffusion Coefficient
AIDS	Acquired immune deficiency syndrome
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CZS	Centraal zenuwstelsel
CSV	Cerebrospinale vocht
DNA	Desoxyribonucleïnezuur
FAGG	Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
FLAIR	Fluid Attenuated Inversion Recovery
GCN	Granulaire Celneuronopathie
IRIS	Immuno reconstitutie inflammatoir syndroom
IS	Immuunsuppressieve therapie
JC-virus	John Cunningham virus
JCV	John Cunningham virus
LP	Lumbaalpunctie
MRI	Magnetic Resonance Imaging
PCR	Polymerase Chain Reaction
PLEX	Plasmuitwisseling
PML	Progressive Multifocale Leucoencefalopathie
RMA	Risk minimization activities
SKP	Samenvatting van de kenmerken van het product ( wetenschappelijke bijsluiter)

## 6. REFERENTIES

- Agnihotri SP, Dang X, Carter JL, et al. JCV GCN in a natalizumab-treated MS patient is associated with mutations of the VPI capsid gene. *Neurology*. 2014;83(8):727-32.
- Antoniol C, Jilek S, Schlupe 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.
- 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, 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.
- 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):438-446.
- Cortese I, Muranski P, Enose-Akahata Y, Ha SK, Smith B, Monaco M, Ryschkewitsch C, Major EO, Ohayon J, Schindler MK, Beck E, Reoma LB, Jacobson S, Reich DS, Nath A. Pembrolizumab Treatment for Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *N Engl J Med*. 2019 Apr 25;380(17):1597-1605
- Correia I, Jesus-Ribeiro J, Batista S, Martins AI, Nunes C, Macário MC, Cunha L, Sousa L. Anti-JCV antibody serostatus and longitudinal evaluation in a Portuguese Multiple Sclerosis population. *J Clin Neurosci*. 2017 Nov;45:257-260.
- 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, Baker J, Haartsen J, Butzkueven H, Cartwright A, Shuey N, Fragoso YD, Rath L, Skibina O, Fryer K, Butler E, Coleman J, MacIntyre J, Macdonell R, van der Walt A. High rates of JCV seroconversion in a large international cohort of natalizumab-treated patients. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021 Apr 16;14:1756286421998915.
- Elston JW, Thaker H. Immune reconstitution inflammatory syndrome. *Int J STD AIDS*. 2009;20(4):221-4.
- Foley JF, Defer G, Ryerson LZ, Cohen JA, Arnold DL, Butzkueven H, Cutter G, Giovannoni G, Killestein J, Wiendl H, Smirnakis K, Xiao S, Kong G, Kuhelj R, Campbell N; NOVA study investigators. Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA): a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 2022 Jul;21(7):608-619
- Frohman EM, Monaco MC, Remington G, Ryschkewitsch C, Jensen PN, Johnson K, Perkins M, Liebner J, Greenberg B, Monson N, Frohman TC, Douek D, Major EO. 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, Alsop DC, Lenkinski RE, Koralnik IJ. 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, Derfuss T, et al. Determinants of clinical outcomes for patients with natalizumab-associated progressive multifocal

leukoencephalopathy, Presented at European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis - 35<sup>th</sup> Congress (2019); Stockholm, Sweden

Paz SPC, Branco L, Pereira MAC, Spessotto C, Fragoso YD. Systematic review of the published data on the worldwide prevalence of John Cunningham virus in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Epidemiol Health*. 2018 Jan 5;40:e2018001. doi: 10.4178/epih.e2018001.

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, Kister I, Cutter G, Metzger RR, Goldberg JD, Li X, Riddle E, Smirnakis K, Kasliwal R, Ren Z, Hotermans C, Ho PR, Campbell N. 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*. 2017a;82(5):697-705. Epub 2017/10/31.

Scarpazza C, Prosperini L, Mancinelli CR, et al. Is maraviroc useful in multiple sclerosis patients with natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy? *J Neurol Sci*. 2017b;378:233-237. Epub 2017/05/12.

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*. 2019;1352458519854162. Epub 2019/05/30.

Schipling 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 2013/09/16.

Tan CS, Koralnik 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.famhp.be](http://www.famhp.be)

TYRUKO SmPC available at [www.famhp.be](http://www.famhp.be)

Vermersch P, Kappos L, Gold R, Foley JF, Olsson T, Cadavid D, Bozic C, Richman S. Clinical outcomes of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Neurology*. 2011 May 17;76(20):1697-704.

Vivekanandan G, Abubacker AP, Myneni R, Chawla HV, Iqbal A, Grewal A, Ndakotsu A, Khan S. 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, Banwell B, de Stefano N, Enzinger C, Fazekas F, Filippi M, Frederiksen J, Gasperini C, Hachohen Y, Kappos L, Li DKB, Mankad K, Montalban X, Newsome SD, Oh J, Palace J, Rocca MA, Sastre-Garriga J, Tintoré M, Traboulsee A, Vrenken H, Yousry T, Barkhof F, Rovira À; 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, Kleerekoper 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.

## 7. BIJLAGEN

BIJLAGE 1. WAARSCHUWINGSKAART VOOR PATIËNTEN

BIJLAGE 2. FORMULIER VOOR START, VOORTZETTEN EN STOPPEN VAN DE BEHANDELING