Dieser Leitfaden wurde als verpflichtender Teil der Zulassung in Abstimmung mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) erstellt und als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauflagt. Dadurch soll sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die Natalizumab verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Arzt*-Information und Management-Leitlinien für Patienten mit Multipler Sklerose, die TYSABRI™ (i.v. & s.c.) erhalten

Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe*
Bitte beachten Sie auch die Fachinformation zu TYSABRI™ (Natalizumab)

Version 22: November 2023
Genehmigt vom PEI: März 2024

Da TYSABRI ein Biologikum ist, müssen Angehörige von Gesundheitsberufen unerwünschte Ereignisse unter Angabe des Markennamens und der Chargennummer melden.

kohlpharma

* Die Einleitung und Überwachung der TYSABRI™-Therapie muss durch einen in der Diagnosestellung und Behandlung von neurologischen Erkrankungen erfahrenen Spezialisten (Facharzt) erfolgen.

INHALT

1 EINFÜHRUNG ... 3

2 PROGRESSIVE MULTIFOKALE LEUKENZEPHALOPATHIE ... 4

2.1 Ätiologie und Epidemiologie ... 4
2.2 Pathologie ... 4
2.3 PML bei mit TYSABRI behandelten Patienten ... 4
2.4 Risikofaktoren für die Entwicklung einer PML ... 4
2.5 Verlängerung des Dosierungsintervalls zur PML-Risikominimierung ... 5
2.6 Empfohlene Patientenüberwachung ... 8
2.6.1 Anti-JCV-Antikörper-Test ... 8
2.6.2 Empfohlene MRT-Überwachung zur Früherkennung von PML ... 9
2.7 PML-Diagnostik ... 9
2.7.1 Wichtige Überlegungen ... 10
2.7.2 Klinische Bewertung ... 11
2.7.3 Kernspintomographische Differentialdiagnose von PML und MS-Schub ... 12
2.7.4 Laboruntersuchungen ... 13
2.8 Management der PML ... 13
2.8.1 Behandlung des inflammatorischen Immunrekonstitutionssyndroms ... 13
2.9 Prognose einer PML ... 14
2.10 PML-Diagnose nach Absetzen von TYSABRI ... 14

3 FACHLICHE UNTERSTÜTZUNG ... 15

3.1 Information der Patienten über Nutzen und Risiken der Therapie ... 15
3.2 Patientenpass ... 15
3.3 Aufklärungsbögen ... 15
3.4 Checkliste für die Verabreichung außerhalb der Klinik bzw. Arztpraxis ... 15

4 LITERATUR ... 17

5 ANHÄNGE ... 18

Anhang 1 Fachinformation ... 18
Anhang 2 Packungsbeilage (Gebrauchsinformation) ... 18
Anhang 3 Patientenpass ... 18
Anhang 4 Aufklärungsbogen zum Therapiebeginn mit TYSABRI, Aufklärungsbogen zur Fortsetzung der Therapie mit TYSABRI und Aufklärungsbogen zum Absetzen der Therapie mit TYSABRI ... 18
Anhang 5 Checkliste für die Verabreichung außerhalb der Klinik bzw. Arztpraxis und ergänzende Informationsbroschüre für Angehörige der Heilberufe ... 18

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: MRT-Protokolle ... 9
Tabelle 2: Klinische Merkmale von MS und PML ... 11
Tabelle 3: Kernspintomographie-Befunde bei MS oder PML ... 12

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Algorithmus zur PML-Risikoabschätzung ... 6
Abbildung 2: Kumulatives PML-Risiko im Zeitverlauf bei anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten, stratifiziert nach IS-Vorbehandlung ... 7
Abbildung 3: Kaplan-Meier-Schätzung des kumulativen PML-Risikos für primäre (A) und sekundäre (B) EID-Analysen ... 8
Abbildung 4: Empfohlene Patientenüberwachung ... 10

1. EINFÜHRUNG

Dieser Leitfaden wurde für Ärzte geschrieben, die die Behandlung von Patienten mit TYSABRI™ (Natalizumab) einleiten und begleiten. Ihr Inhalt entspricht dem aktuellen Zulassungsstand und soll dazu beitragen, den sicheren und effektiven Einsatz des Medikaments zu gewährleisten. Er unterstützt die TYSABRI-Fachinformation **(Anhang 1)** und enthält die Aufklärungsbögen zum Therapiebeginn, zur Fortsetzung und zum Absetzen der Therapie **(Anhang 4)**. Dieser Leitfaden erläutert die Maßnahmen zur Risikominimierung; für weitere Informationen konsultieren Sie bitte die Fachinformation.

Das Informationspaket für Ärzte enthält auch jeweils ein Exemplar der Packungsbeilage (Gebrauchsinformation) und des Patientenpasses **(Anhang 2 und Anhang 3)**.

Ärzten, die Patienten auf TYSABRI einstellen und unter Therapie überwachen, wird empfohlen, Radiologen, die an der differentialdiagnostischen Abklärung von PML (Progressive Multifokale Leukenzephalopathie)-Verdachtsfällen beteiligt sind, über die relevanten Inhalte dieses Dokuments in Kenntnis zu setzen.

Ärzten, die Patienten auf TYSABRI einstellen und unter Therapie überwachen, wird empfohlen, medizinischem Fachpersonal, das an der Verabreichung von TYSABRI außerhalb der Klinik bzw. Arztpraxis beteiligt ist, Anhang 5 dieses Dokuments zu Verfügung zu stellen. Anhang 5 enthält die Checkliste für die Verabreichung außerhalb der Klinik bzw. Arztpraxis, die vor jeder Verabreichung außerhalb der Klinik bzw. Arztpraxis für jeden Patienten ausgefüllt werden muss. Ebenfalls enthalten ist eine ergänzende Informationsbroschüre zu PML-Risikofaktoren, Überwachung und Diagnose, um medizinischen Fachkräften ein besseres Verständnis und die Anwendbarkeit der Checkliste für die Verabreichung außerhalb der Klinik bzw. Arztpraxis zu vermitteln. Da der Informationsbedarf der einzelnen Ärzte bzw. des medizinischen Fachpersonals unterschiedlich sein kann, können gegebenenfalls noch weitere Abschnitte der Arzt-Information und Management-Leitlinien für die Ärzte bzw. das medizinische Fachpersonal vor Ort relevant sein. Dies liegt im eigenen Ermessen der Ärzte.

Der Leitfaden legt den Schwerpunkt vorrangig auf die PML, die derzeit wichtigste potentielle Komplikation bei Therapie mit TYSABRI.

Ärzten, die Patienten auf TYSABRI einstellen und unter Therapie überwachen, Radiologen, die an der Differenzialdiagnose von PML beteiligt sind, und an der Verabreichung von TYSABRI beteiligtes medizinisches Fachpersonal sollte die Möglichkeit des Auftretens von opportunistischen Infektionen, einschließlich PML, während der Therapie mit TYSABRI bekannt sein. Eine opportunistische Infektion ist eine Infektion, die durch einen Mikroorganismus hervorgerufen wird, der normalerweise keine oder nur milde, selbstlimitierende Erkrankungen verursacht, zum Beispiel oesophageale Candidose, mykobakterielle Infektionen und disseminierte Virusinfektionen. Opportunistische Infektionen treten bei Menschen mit geschwächtem Immunsystem auf.

Während der Behandlung von Patienten mit TYSABRI sowie bis zu 6 Monate nach der letzten Dosis TYSABRI wurden Fälle von PML berichtet. Patienten und ihr Pflegepersonal müssen über die Symptome, die frühzeitig auf eine PML hinweisen können, aufgeklärt werden und während der gesamten Dauer der Behandlung sowie 6 Monate nach Absetzen weiterhin wachsam bleiben (siehe Abschnitt 3.2, Anhang 3 und Anhang 4).

Wenn eine opportunistische Infektion vermutet wird, muss die Gabe von TYSABRI so lange ausgesetzt werden, bis diese durch weitere Untersuchungen ausgeschlossen werden kann.

2.1 Ätiologie und Epidemiologie

PML ist eine subakute, infektiöse Erkrankung des ZNS, verursacht durch das John Cunningham Virus (JCV). Verschiedentlich wurde die PML auch als Folgeerscheinung immunsuppressiver (IS) Therapien bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen oder nach Organtransplantation beschrieben.

PML betrifft die subkortikale weiße Substanz und wird durch eine Reaktivierung des JCV, eines humanen Polyomavirus [Wollebo 2015], verursacht. Man geht davon aus, dass die Erstinfektion mit JCV in der Kindheit stattfindet und das Virus danach hauptsächlich in der Niere persistiert. Eine Infektion mit dem archetypischen Virus ruft keine Krankheit hervor. Mutationen der nicht kodierenden Region und anschließend der Capsidprotein-kodierenden Region der viralen Desoxyribonukleinsäure (DNA) führen vermutlich zu einer pathogenen Form, die in das Gehirn eindringen und das ZNS befallen kann. In Verbindung mit einem geschwächten Immunsystem kann eine Reaktivierung dieses neurotropischen Virus auftreten und zu einer PML führen.

Eine Seroprävalenz-Studie ergab unter Verwendung des Anti-JCV-Antikörper-Serumassays (STRATIFY JCV™) bei über 6.000 Patienten mit MS, dass die Prävalenz von Anti-JCV-Antikörpern bei ca. 55 % liegt. Die JCV-Seroprävalenz in der Europäischen Union (EU) wurde in einer Querschnittsstudie mit MS-Patienten unabhängig von der Behandlung mit einer Spanne von 48,8 % bis 69,5 % angegeben [Bozic 2014]. In allen untersuchten Kohorten stieg die JCV-Seroprävalenz bei MS-Patienten mit zunehmendem Alter an und war bei Frauen niedriger als bei Männern. Diese Ergebnisse sind konsistent mit publizierten Daten, die bei gesunden Erwachsenen mit ähnlichen Methoden gewonnen wurden [Bozic 2014]. Die JCV-Seroprävalenz schien im Allgemeinen unabhängig von bekannten Risikofaktoren wie einer vorangegangenen Therapie mit IS, einer vorangegangenen TYSABRI-Exposition oder der Dauer der Behandlung mit TYSABRI zu sein.

2.2 Pathologie

Die Replikation des JC-Virus im Hirngewebe verursacht eine lytische Infektion von Oligodendrozyten, die in einer ausgedehnten Myelinzerstörung resultiert. Im subkortikalen Marklager bilden sich zunächst mikroskopisch kleine Läsionen, die dann anwachsen und mit der Zeit, wie in der Magnetresonanztomographie (MRT) zu beobachten, in typischer Weise konfluieren können.

Neben den Oligodendrozyten kann das JC-Virus auch die Körnerzellen des Kleinhirns infizieren, was zu einer JC-Virus Körnerzellen-Neuronopathie (*engl. granule cell neuronopathy;* GCN) führt. JCV-GCN steht im Zusammenhang mit Mutationen am C-Terminus des JCV-Gens VP1, welches für das Hauptkapsid-Protein kodiert. JCV-GCN kann isoliert oder in Kombination mit einer PML auftreten. Es gab vereinzelte Fallberichte von JCV-GCN bei Patienten, die TYSABRI erhielten [Agnihotri 2014; Schippling 2013].

2.3 PML bei mit TYSABRI behandelten Patienten

PML ist eine seltene, aber schwerwiegende Infektion, die mit der Anwendung von TYSABRI in Verbindung gebracht wurde. Während der großen klinischen Studien vor Zulassung von TYSABRI wurden 2 PML-Fälle bei Patienten mit MS berichtet. Eine umfassende Sicherheitsüberprüfung ergab 1 weiteren Fall bei einem Patienten mit Morbus Crohn [Yousry 2006]. Patienten mit bestätigter PML nach Markteinführung werden nach der Diagnose über einen Zeitraum von bis zu 24 Monaten nachverfolgt. Bis zum 7. August 2021 lag die Überlebensrate bei den 873 mit TYSABRI behandelten Patienten mit bestätigter PML bei 76 % (662 Patienten leben) und betrug die Mortalitätsrate 24 % (211 Patienten sind verstorben).

Zur Erklärung des Zusammenhangs zwischen der Behandlung mit Natalizumab und PML wurden zwei allgemeine Mechanismen vorgeschlagen. Der Erste besteht darin, dass die Blockierung des α4-Integrins die Lymphozytenmigration verringert und die anschließende Verringerung der Immunüberwachung die Aktivierung einer latenten Infektion im Nervensystem ermöglicht. Der zweite vorgeschlagene Mechanismus hängt mit der Erkenntnis zusammen, dass die Deletion des α4-Integrins mit einer erhöhten Anzahl von B-Zellen und unreifen Vorläuferzellen, die aus dem Knochenmark freigesetzt werden, verbunden ist. Beide Zellpopulationen könnten Reservoirs für latentes JCV sein [Chalkias 2014; Frohman 2014; Monaco 1996; Warnke 2011].

2.4 Risikofaktoren für die Entwicklung einer PML

Die Daten, die für die Charakterisierung des PML-Risikos zur Verfügung stehen, beziehen sich alle auf die i.v.-Darreichungsart des Arz-

neimittels. Da die pharmakodynamischen (PD-)Profile der verschiedenen Darreichungsarten ähnlich sind, sind vermutlich das PML-Risiko und die relevanten Risikofaktoren bei den verschiedenen Darreichungsarten ebenfalls ähnlich. Nach den aktuell vorliegenden Daten sind folgende Faktoren mit dem Risiko, während der TYSABRI-Therapie an einer PML zu erkranken, assoziiert:

- **Vorliegen von Anti-JCV-Antikörpern im Blut oder Serum:** Die Infektion mit JCV führt zur Bildung von Anti-JCV-Antikörpern, die im Blut oder Serum nachweisbar sind. Anti-JCV-Antikörper-positive Patienten haben ein höheres Risiko, eine PML zu entwickeln, als anti-JCV-Antikörper-negative Patienten. Dennoch tritt PML nur bei einer Minderheit von JCV-seropositiven Patienten auf, da die Infektion mit dem JC-Virus nur eine von verschiedenen nötigen Schritten ist, um eine PML zu entwickeln. Der Anti-JCV-Antikörpertest (STRATIFY JCV™ DXSELECT™*) bringt den höchsten Nutzen in der PML-Risikostratifizierung, wenn ein positives Testergebnis zusammen mit den anderen identifizierten Risikofaktoren, die unten beschrieben sind, bewertet wird.
- **Behandlungsdauer:** Das PML-Risiko nimmt mit der TYSABRI-Therapiedauer zu, insbesondere nach einer Therapiedauer von mehr als 2 Jahren.
- **Vorangegangene Therapie mit Immunsuppressiva:** Patienten, die IS vor Therapiebeginn mit TYSABRI erhalten haben, tragen ebenfalls ein erhöhtes PML-Risiko.

Patienten mit allen 3 Risikofaktoren zur Entwicklung einer PML (d. h. positiver Anti-JCV-Antikörperstatus und mehr als 2 Jahre Therapie mit TYSABRI und Vorbehandlung mit IS) haben ein höheres PML-Risiko. Bei Patienten mit positivem Anti-JCV-Antikörperstatus, die mit TYSABRI behandelt werden und die keine Vorbehandlung mit IS erhalten haben, korreliert der Anti-JCV-Antikörperwert (Anti-JCV-Antikörper-Index) mit der Höhe des PML-Risikos (d. h. das Risiko ist höher bei Patienten mit einem hohen Antikörper-Index verglichen mit denjenigen, deren Index niedrig ist). Nach aktuellem Kenntnisstand scheint das PML-Risiko bei einem Indexwert von ≤ 0,9 niedrig zu sein; bei Patienten mit Werten über 1,5 und einer TYSABRI-Behandlungsdauer von mehr als 2 Jahren steigt das Risiko erheblich an [Ho 2017].

Unabhängig vom Vorhandensein bzw. Nichtvorhandensein der genannten Risikofaktoren ist bei allen Patienten, die mit TYSABRI therapiert werden, und bis 6 Monate nach Absetzen der Therapie eine erhöhte klinische Wachsamkeit angezeigt.

Der Algorithmus zur PML-Risikoabschätzung **(Abbildung 1)** fasst das PML-Risiko nach Anti-JCV-Antikörperstatus, IS-Vorbehandlung und TYSABRI-Therapiedauer (nach Behandlungsjahr) zusammen und stratifiziert dieses Risiko nach verfügbarem Indexwert.

- **Bei anti-JCV-Antikörper-negativen Patienten:** Die PML-Risikoabschätzungen basieren auf Daten von ca. 125.000 mit TYSABRI behandelten Patienten, die eine geschätzte PML-Inzidenz für anti-JCV-Antikörper-negative Patienten von 0,1/1000 ergab. Bei anti-JCV-Antikörper-negativen Patienten kann dennoch aus verschiedenen Gründen (z. B. eine neue JCV-Infektion, schwankender Antikörperstatus oder ein falsch-negatives Testergebnis) ein Risiko für eine PML bestehen.
- **Bei anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten** wurden die PML-Risikoabschätzungen mit Hilfe der Sterbetafel-Methode, basierend auf der zusammengefassten Kohorte von 21.696 Patienten, die an den klinischen Studien STRATIFY-2, TOP, TYGRIS und STRATA teilnahmen, abgeleitet. Die Risikoabschätzungen der Sterbetafel-Methode sind zukunftsgerichtet in Jahresintervallen eingeteilt: z. B. entspricht die Risikoabschätzung für den 25- bis 36-monatigen TYSABRI-Expositionszeitraum der PML-Risikoabschätzung für das Folgejahr für Patienten, die für 24 Monate mit TYSABRI behandelt wurden. Die individuelle Behandlungsdauer im jeweiligen Einzelfall berücksichtigt ausscheidende Patienten (z. B. wegen Behandlungsabbruch). Ein höherer Anti-JCV-Antikörper-Index ist mit einem erhöhten PML-Risiko assoziiert.
- **Bei anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten, die bereits mit IS vorbehandelt wurden:** Bei diesen Patienten besteht ein erhöhtes PML-Risiko, da eine IS-Vorbehandlung einen unabhängigen PML-Risikofaktor darstellt. Die PML-Risikoabschätzungen bei dieser Patientenpopulation basieren auf Daten aus klinischen Studien mit TYSABRI, bei denen die IS-Vorbehandlung die folgenden 5 Wirkstoffe beinhaltete: Azathioprin, Cyclophosphamid, Methotrexat, Mitoxantron und Mycophenolatmofetil. Der genaue Mechanismus, durch den die vorherige Anwendung dieser fünf IS-Therapien zu einem erhöhten PML-Risiko während einer TYSABRI-Behandlung führt, ist unbekannt. Bei Patienten mit IS-Vorbehandlung weisen aktuelle Daten nicht auf einen Zusammenhang zwischen einem höheren Index und einem PML-Risiko hin. Die zugrundeliegende biologische Erklärung für diese Wirkung ist unbekannt. Eine weitere Stratifizierung des PML-Risikos durch das Anti-JCV-Antikörper-Indexintervall bei Patienten ohne Vorbehandlung mit IS wurde durch die Kombination des allgemeinen jährlichen Risikos mit der Verteilung der Antikörper-Indizes abgeleitet.

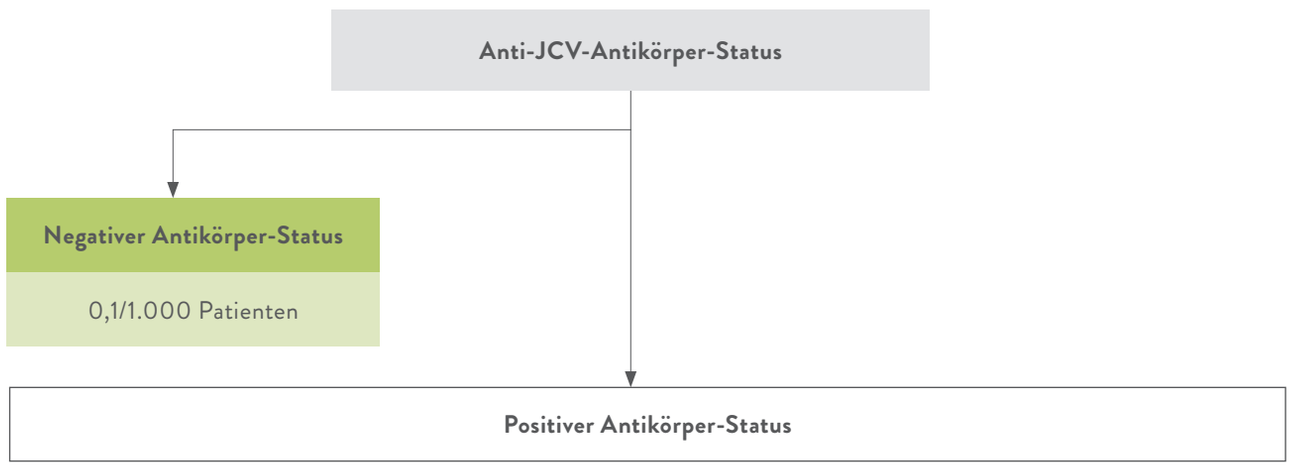
Darüber hinaus werden manche Ärzte die Kaplan-Meier-Kurve (KM) als hilfreich erachten, denn sie stellt das kumulative PML-Risiko im Zeitverlauf mithilfe einer Ereigniszeitanalyse bildlich dar **(Abbildung 2)**. Die PML-Risikoabschätzungen auf der KM-Kurve für einen bestimmten Zeitpunkt stellen das gesamte kumulative Risiko bis zu dem Zeitpunkt dar (z. B. stellt die Risikoabschätzung zum 48-Monats-Zeitpunkt auf der KM-Kurve das Gesamtrisiko bis zu 48 Monate dar, nicht das Risiko zwischen 24 Monaten und 48 Monaten). Die Daten für diese Analysen entstammen wie bei Abbildung 1 der zusammengefassten Kohorte mit 21.696 Patienten, die an den klinischen Studien STRATIFY-2, TOP, TYGRIS und STRATA teilnahmen. Auch sie berücksichtigen die individuelle Behandlungsdauer im jeweiligen Einzelfall unter Berücksichtigung ausgeschiedener Patienten (z. B. aufgrund von Behandlungsabbruch).

2.5 Verlängerung des Dosierungsintervalls zur PML-Risikominimierung

Es gilt zu beachten, dass das zugelassene Standarddosierungsintervall (*Standard Interval Dosing;* SID) für TYSABRI wie folgt ist: 300 mg einmal alle 4 Wochen (Q4W).

* DXSELECT™ ist ein Markenzeichen von DiaSorin S.p.A

Abbildung 1: Algorithmus zur PML-Risikoabschätzung



Natalizumab-Exposition	PML-Risikoabschätzung pro 1.000 Patienten				
	Patienten ohne Vorbehandlung mit Immunsuppressiva				Patienten mit Vorbehandlung mit Immunsuppressiva
	Ohne Index-Wert	Antikörper-Index ≤ 0,9	Antikörper-Index > 0,9 ≤ 1,5	Antikörper-Index > 1,5	
1 – 12 Monate	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13 – 24 Monate	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25 – 36 Monate	2	0,2	0,8	3	4
37 – 48 Monate	4	0,4	2	7	8
49 – 60 Monate	5	0,5	2	8	8
61 – 72 Monate	6	0,6	3	10	6

IS = Immunsuppressiva; JCV = John Cunningham-Virus; PML = Progressive Multifokale Leukenzephalopathie.
Die Exposition ist nur für einen Zeitraum von bis zu 72 Monaten angegeben, da kaum Daten zur Behandlung über 6 Jahre hinaus vorliegen.

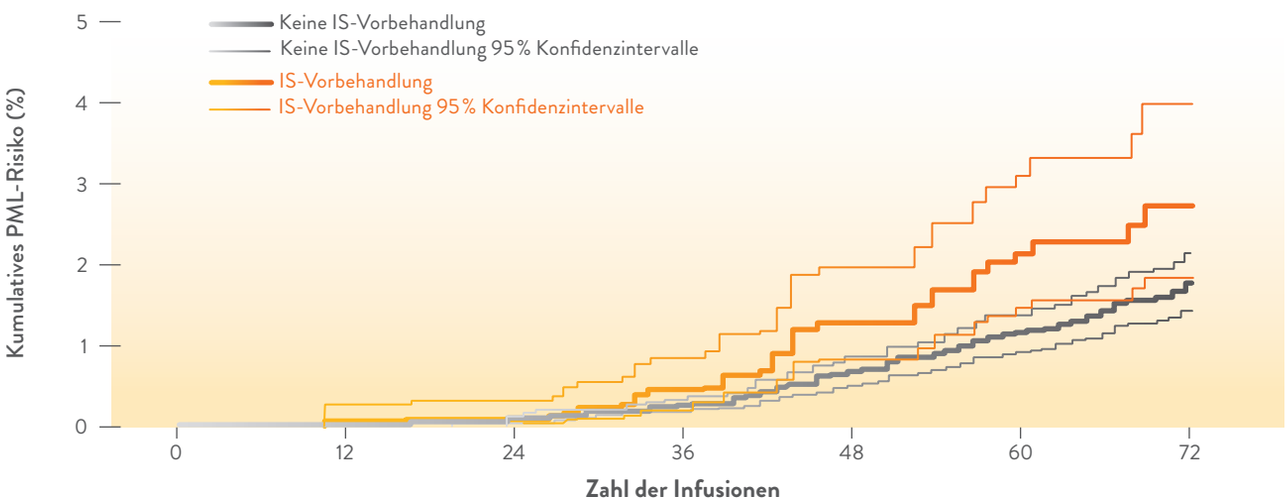
Die Analyse von mit TYSABRI behandelten, anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten in den USA (TOUCH-Verschreibungsprogramm) legt nahe, dass das Risiko einer assoziierten PML bei anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten mit einem durchschnittlichen TYSABRI-Dosierungsintervall von ungefähr 6 Wochen (Q6W), dem sogenannten verlängerten Dosierungsintervall (*Extended Interval Dosing;* EID), gegenüber dem zugelassenen Dosierungsschema von einmal alle 4 Wochen signifikant geringer ist (siehe Fachinformation, Abschnitt 5.1 [Pharmakodynamische Eigenschaften]).

Gemäß der Fachinformation, Abschnitt 4.4 (Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) ist Vorsicht bei der Verlängerung des Dosierungsintervalls geboten, da die Wirksamkeit eines verlängerten Dosierungsintervalls nicht erwiesen und das damit verbundene Nutzen-Risiko-Verhältnis nicht bekannt ist.

Die Studie 101MS329 (NOVA, EudraCT-Nummer: 2018-002145-11), Teil 1 zeigte, dass das Sicherheitsprofil in der Gruppe, die TYSABRI 300 mg i.v. alle 6 Wochen erhielt, demjenigen in der Gruppe, die TYSABRI 300 mg i.v. alle 4 Wochen erhielt, ähnlich war. Im Rahmen der Studie wurden keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert, wobei beachtet werden muss, dass die Studie nicht darauf ausgelegt war, Informationen zu seltenen Ereignissen wie PML zu liefern. Hierbei ist von Bedeutung, dass ein Fall einer asymptomatischen PML in der Q6W-Gruppe berichtet wurde. Bei diesem Fall lagen zusätzliche bekannte Risikofaktoren (Anti-JCV-Antikörper-Index > 1,5 und > 2 Jahre Therapie mit TYSABRI) vor [Foley 2022].

Alle bisher verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von EID stammen aus der Bewertung der i.v.-Darreichungsart des Arzneimittels. Es stehen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von EID bei der s.c.-Darreichungsart zur Verfügung und somit sind weder Nutzen noch Risiken eines EID bei der s.c.-Darreichungsart bekannt.

Abbildung 2: Kumulatives PML-Risiko im Zeitverlauf bei anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten, stratifiziert nach IS-Vorbehandlung



Zahl der Risikopatienten (a)

Keine IS-Vorb.	18,616	16,130	12,925	9,755	6,880	4,379	2,277
IS-Vorb.	3,080	2,671	2,201	1,693	1,159	720	366

Kumulative Zahl der PML-Fälle (b)

Keine IS-Vorb.	0	2	10	28	62	89	109
IS-Vorb.	0	1	2	9	21	29	32

ANMERKUNG 1: Zahl der PML-Fälle nach 72 Infusionen: Keine IS-Vorbehandlung = 11, IS-Vorbehandlung = 4. **ANMERKUNG 2:** Bei Patienten mit fehlenden Angaben zum anti-JCV-Antikörper-Status und/oder IS-Vorbehandlung, wird das multiple Imputationsverfahren zur Statusimputation angewendet. (a) Durchschnittliche Zahl der Studienteilnehmer, bei denen sich nach Anschluss der angegebenen Zeit über mehrere Imputationen hinweg kein Ereignis einstellte. (b) Kumulative Zahl der PML-Fälle nach Abschluss der angegebenen Zeit.

QUELLE: TYSABRIMS/PRAC-ART20/POOLED/F-TTPML-KN-PRIORIS-ML5-V2.SAS

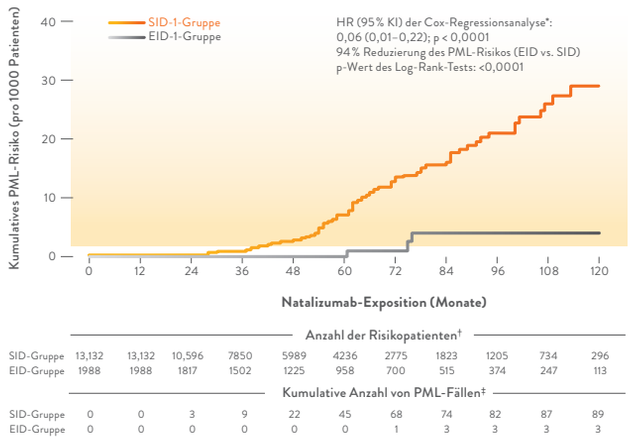
IS = Immunsuppressiva; JCV = John Cunningham-Virus; PML = Progressive Multifokale Leukenzephalopathie.

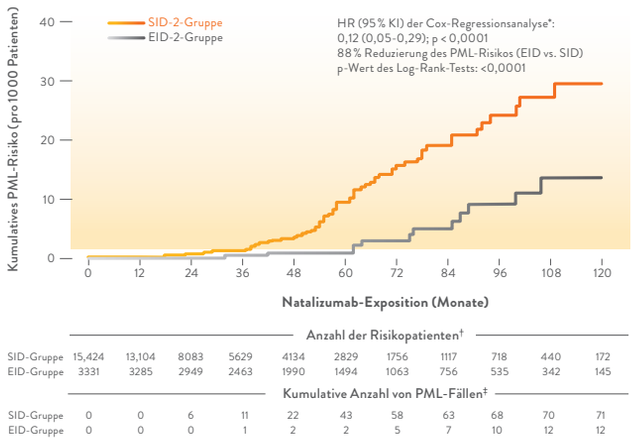
Zusammenfassung der Ergebnisse von Daten zum verlängerten Dosierungsintervall in der klinischen Anwendung

Im Jahr 2017 wurde eine vordefinierte, retrospektive Analyse von anti-JCV-Antikörper-positiven TYSABRI-Patienten aus den USA durchgeführt, um das PML-Risiko von Patienten, die SID erhielten, mit Patienten mit EID zu vergleichen. Es wurden drei verschiedene Analysen zum Vergleich der EID mit dem Standarddosierungsintervall durchgeführt. Jeder Analyse lag ein anderes Real-World-Szenario aus der klinischen Praxis mit einer Verlängerung des Intervalls zwischen den einzelnen Dosen zugrunde. Des Weiteren wurden in den verschiedenen Analysen unterschiedliche Einschlusskriterien (Definitionen) für Patienten, die nach dem EID-Schema behandelt wurden, auf Basis der Anzahl der Dosen, die die Patienten während definierter Zeiträume erhalten haben, verwendet, um verschiedene Hypothesen über den potenziellen Effekt von EID auf das PML-Risiko zu untersuchen [Ryerson 2019]. PML-Fälle wurden bei EID nur unter der ersten und der zweiten Definition beobachtet.

Bei der ersten Definition basierte EID auf den letzten 18 Monaten der TYSABRI-Behandlung. Analysen zeigten, dass die Mehrheit der EID-Patienten in den ersten 18 Monaten der Behandlung mit TYSABRI SID erhalten haben. In den letzten 18 Monaten der TYSABRI-Behandlung betrug die mediane Anzahl an Dosen, die EID-Patienten erhalten haben, 13 bzw. etwa eine Dosis alle 42 Tage (6 Wochen). In der zweiten Definition wurden EID-Zeiträume von ≥6 Monaten zu irgendeinem Zeitpunkt während der Behandlungshistorie festgelegt, wobei die Mehrheit der eingeschlossenen Patienten nach >1 Jahr mit SID (median 25 Infusionen) auf EID umgestellt wurden. Die KM-Schätzungen der Zeit bis PML und der Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer PML bei EID gegenüber SID sind in **Abbildung 3** dargestellt. Die Analysen ergaben, dass die EID-Behandlung im Anschluss an eine SID-Behandlung von anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten mit einem geringeren PML-Risiko assoziiert ist. In diesem Datensatz waren keine Wirksamkeitsdaten verfügbar, sodass keine Schlussfolgerungen zu den Risiken/Nutzen von EID getroffen werden können. Aber auch wenn das PML-Risiko bei EID-Patienten gemäß dieser Analyse niedriger sein kann, sollten mit EID behandelte Patienten auf dieselbe Weise auf PML überwacht werden wie SID-Patienten.

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Schätzung des kumulativen PML-Risikos für primäre (A) und sekundäre (B) EID-Analysen





KI = Konfidenzintervall; EID = verlängertes Dosierungsintervall; HR = Hazard Ratio; PML = Progressive Multifokale Leukenzephalopathie; SID = Standarddosierungsintervall.

* EID vs. SID Cox-Modell beinhaltet Alter, Geschlecht, Vorbehandlung mit Immunsuppressiva, EID/SID-Gruppe und Kalenderjahr zu Beginn der TYSABRI-Behandlung als Kovariaten.

† Anzahl der Patienten, die weiterhin an der Studie teilnahmen und am Ende des festgelegten Zeitraums keine PML hatten.

‡ Kumulative Anzahl von PML-Fällen am Ende des vorgegebenen Zeitraums.

Ergebnisse der Wirksamkeitsmodelldaten

Die Wirksamkeit wurde für Patienten modelliert, die nach der Behandlung mit dem zugelassenen Dosierungsintervall der intravenösen Darreichungsart dieses Arzneimittels für ≥ 1 Jahr zu einer Behandlung mit einem verlängerten Dosierungsintervall wechselten und die im Jahr vor dem Wechsel keinen Schub hatten. Aktuelle statistische Modelle und Simulationen für die Pharmakokinetik/Pharmakodynamik deuten darauf hin, dass das Risiko für eine MS-Krankheitsaktivität bei Patienten, die zu einer Behandlung mit einem verlängerten Dosierungsintervall wechselten, möglicherweise bei Patienten mit Dosierungsintervallen von ≥ 7 Wochen höher sein kann. Es wurden keine prospektiven klinischen Studien zur Bestätigung dieser Ergebnisse durchgeführt.

2.6 Empfohlene Patientenüberwachung

2.6.1 Anti-JCV-Antikörper-Test

Ein Test auf Anti-JCV-Antikörper im Serum liefert Zusatzinformationen für die PML-Risikostratifizierung der TYSABRI-Therapie. Die Untersuchung auf Anti-JCV-Antikörper bei MS-Patienten vor Beginn der Therapie mit TYSABRI wird empfohlen. Bei anti-JCV-Antikörper-negativen Patienten kann dennoch aus verschiedenen Gründen (z. B. eine neue JCV-Infektion, schwankender Antikörperstatus oder ein falsch-negatives Testergebnis) ein Risiko für eine PML bestehen. Daher wird eine Wiederholung des Tests bei anti-JCV-Antikörper-negativen Patienten alle 6 Monate empfohlen. Eine Wiederholung des Tests alle 6 Monate wird auch bei Patienten mit niedrigem Index empfohlen, die zuvor nicht mit IS behandelt wurden, wenn eine Behandlungsdauer von 2 Jahren erreicht wurde. Das Testresultat liefert die Entscheidungsgrundlage für das adäquate MRT-Untersuchungsprotokoll dieser Patienten.

Im Rahmen der klinischen Studie STRATIFY-1 änderte sich jedes Jahr der Serostatus von etwa 11 % der Patienten von anti-JCV-Antikörper-negativ zu anti-JCV-Antikörper-positiv. Laut den Real-World-Daten von Unilabs änderte sich bei etwa 12–16 % der Patienten der Serostatus während einer medianen Dauer von 12 Monaten von Antikörper-negativ zu Antikörper-positiv (die Bestimmung erfolgte mit dem Assay der zweiten Generation). In der klinischen Studie STRATIFY-2 änderte sich jedes Jahr der Serostatus bei etwa 6 % der Patienten von anti-JCV-Antikörper-positiv zu anti-JCV-Antikörper-negativ.

Bei zu irgendeinem Zeitpunkt auf Anti-JCV-Antikörper positiv getesteten Patienten sollte ein erhöhtes PML-Risiko in Betracht gezogen werden, unabhängig von Ergebnissen vergangener oder nachfolgender Antikörpertests.

Der Test auf Anti-JCV-Antikörper sollte ausschließlich mit einer geeigneten, validierten Testmethode, z. B. dem STRATIFY JCV™ DXSELECT™* durchgeführt werden [Lee 2013]. Der Anti-JCV-Antikörper-Assay ist jedoch nicht für die Diagnose einer PML geeignet. Die Anwendung einer Plasmapherese/eines Plasmaaustauschs (PLEX) oder die intravenöse Verabreichung eines Immunglobulins (IVIg) kann die Aussagekraft bei der Auswertung von Ergebnissen von Serum-Anti-JCV-Antikörper-Tests beeinflussen. Patienten sollten in einem Zeitraum von 2 Wochen nach Anwendung eines PLEX, da durch dieses Verfahren Antikörper aus dem Serum entfernt werden, bzw. innerhalb von 6 Monaten nach einer IVIg-Behandlung (d. h. 6 Monate = das 5-Fache der Halbwertszeit von Immunglobulinen) nicht auf Anti-JCV-Antikörper getestet werden.

* DXSELECT ist ein Markenzeichen von DiaSorin S.p.A

2.6.2 Empfohlene MRT-Überwachung zur Früherkennung von PML

Die MRT-Untersuchung hat sich in der klinischen Praxis bei Patienten mit MS als eine nützliche Methode für die Patientenüberwachung erwiesen. Sie kann dazu beitragen, PML-Läsionen von MS-Plaques bei Patienten, die während der Therapie neue neurologische Anzeichen oder Symptome entwickeln, abzugrenzen. Eine häufige Überwachung mittels MRT bei Patienten mit hohem PML-Risiko kann eine frühzeitigere PML-Diagnose und bessere klinische Ergebnisse ermöglichen [Prosperini 2016; Scarpazza 2019; Wattjes 2015]. Die Empfehlungen für die MRT-Überwachung sind im Folgenden zusammengefasst:

1. Vor Beginn der Behandlung mit TYSABRI sollte eine aktuelle (gewöhnlich innerhalb von 3 Monaten), komplette MRT-Untersuchung **(Tabelle 1)** als Referenz vorliegen und mindestens einmal jährlich wiederholt werden. Ärzte sollten die jährliche, komplette MRT-Untersuchung bei allen TYSABRI-Patienten auf jegliche Anzeichen einer PML hin auswerten.
2. Häufigere MRTs (z. B. alle 3-6 Monate) mit einem verkürzten Protokoll **(Tabelle 1)** sollten bei Patienten mit höherem PML-Risiko in Erwägung gezogen werden. Hierzu zählen folgende:
   - → Patienten, die alle 3 Risikofaktoren für PML aufweisen (d. h. anti-JCV-Antikörper-positiv sind **und** länger als 2 Jahre eine Behandlung mit TYSABRI erhalten haben **und** zuvor mit IS behandelt wurden)

   oder
   - → Patienten mit einem hohen Anti-JCV-Antikörper-Index, die länger als 2 Jahre eine Behandlung mit TYSABRI erhalten haben und zuvor nicht mit IS behandelt wurden.
3. Beim ersten Anzeichen von Symptomen, die auf eine mögliche PML hindeuten, sollte eine MRT-Untersuchung durchgeführt werden.

Aktuellen Belegen zufolge ist das PML-Risiko bei einem Indexwert, der kleiner oder gleich 0,9 ist, niedrig; bei Werten über 1,5 und einer TYSABRI-Behandlungsdauer von mehr als 2 Jahren steigt das Risiko erheblich an. Entscheidungen bzgl. der MRT-Überwachung sollten diese Informationen berücksichtigen; bei Patienten mit Indexwerten zwischen 0,9 und 1,5 sollte nach Ermessen des Arztes entschieden werden.

Abbildung 4 fasst die empfohlene Überwachung zusammen.

Im Falle einer Detektion von PML-verdächtigen Läsionen im MRT sollte das komplette MRT-Protokoll um eine kontrastverstärkte T1-gewichtete Bildgebung erweitert werden, um so inflammatorische Merkmale und das mögliche gleichzeitige Auftreten von PML und dem PML-inflammatorischen Immunrekonstitutionssyndrom (PML-IRIS), insbesondere in der Verlaufskontrolle zu detektieren. Des Weiteren wird empfohlen, dass die behandelnden Ärzte bei der Anforderung einer MRT-Nachuntersuchung die Radiologen darüber informieren, dass PML oder andere opportunistische Infektionen differentialdiagnostisch in Frage kommen.

2.7 PML-Diagnostik

Laut der Konsenserklärung zu den PML-Diagnosekriterien, die von der *American Academy of Neurology* veröffentlicht wurde, müssen klinische, radiologische und virologische oder typische histopathologische Befunde vorhanden sein und JCV nachgewiesen werden [Berger 2013]. Mit diesen Kriterien fiel die Notwendigkeit einer Hirnbiopsie weg, sie erforderten jedoch kompatible klinische und MRT-Befunde sowie einen Nachweis von JCV-DNA im Liquor mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) für eine endgültige PML-Diagnose; aufgrund der verschiedenen Klassifizierungssysteme wird Ärzten jedoch angeraten, dass bei mit TYSABRI behandelten

Tabelle 1: MRT-Protokolle

Komplettes MRT-Protokoll[1]	Verkürztes MRT-Protokoll[2]
→ Sagittale und axiale 2D-FLAIR oder 3D-FLAIR	→ Sagittale und axiale 2D-FLAIR oder sagittale 3D-FLAIR mit axialer und coronarer Neuformatierung
→ Axial FSE Protondichte/T2	→ Axiale FSE-Protonendichte/T2
→ Axial DWI mit ADC	→ Axiale DWI mit ADC
→ Axial SE T1-gewichtet vor und nach Kontrastmittel oder 3D T1-gewichtet vor und nach Kontrastmittel*	
→ Gd-Injektion 0,1 mmol/kg über 30 Sekunden	
→ 5-minütige Verzögerung nach Kontrastmittelinjektion	

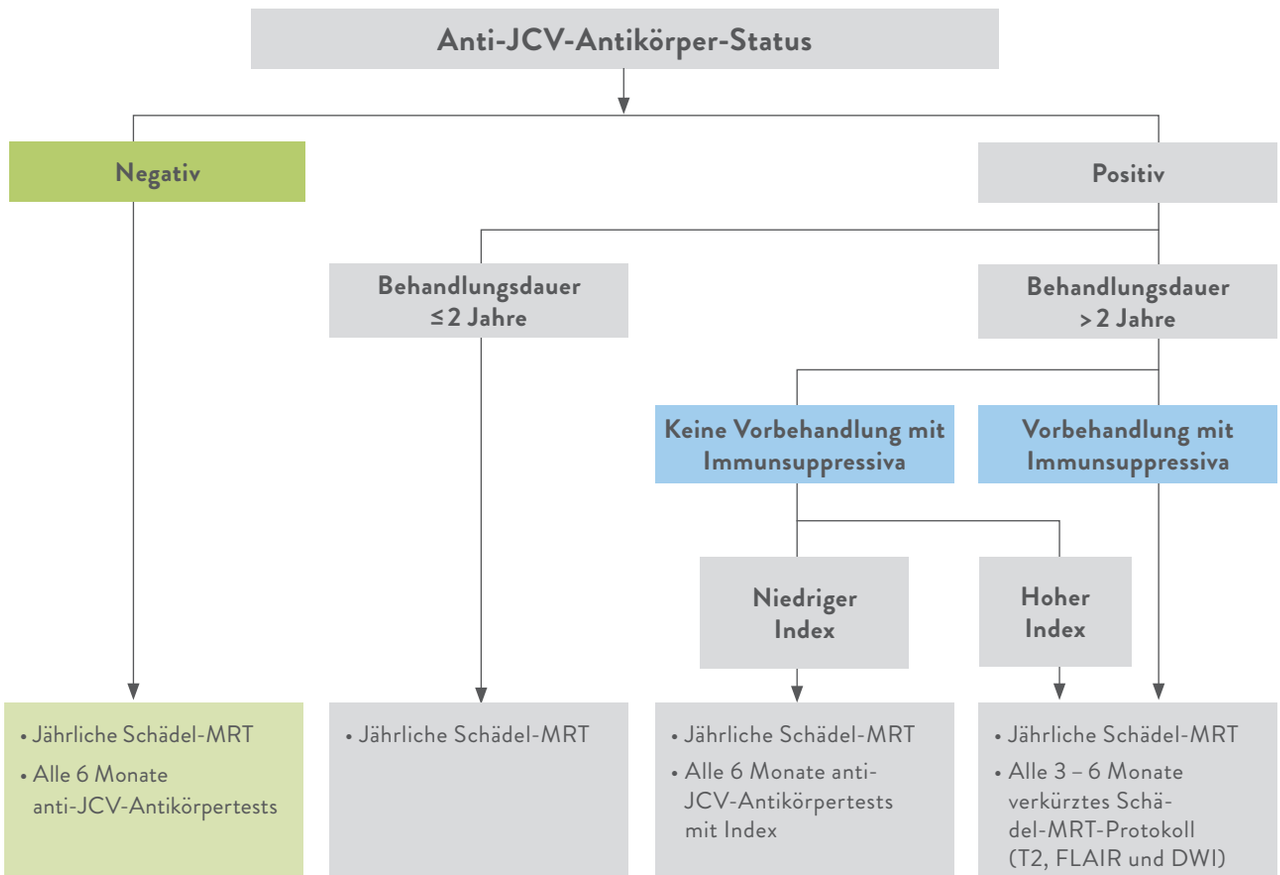
Scanner-Feldstärke ≥ 1,5 T, Schichtdicke ≤ 5 mm ohne Lücken und mit Erfassung des gesamten Gehirns. Axiale Bilder, ausgerichtet an der subcallosalen Linie.

1 Baseline- und routinemäßige, jährliche Scans für alle Patienten
2 Sicherheitsüberwachung bei Hochrisikopatienten

2D = zweidimensional; 3D = dreidimensional; ADC = scheinbarer Diffusionskoeffizient; DWI = diffusionsgewichtete Bildgebung; FLAIR = Fluid-attenuated Inversion-Recovery; FSE = Fast-Spin-Echo; Gd = Gadolinium; MRT = Magnetresonanztomographie; SE = Spin-Echo.

* Die Verwendung Gadolinium-basierter Kontrastmittel wird für das PML-Screening nicht empfohlen. Die Verwendung Gadolinium-basierter Kontrastmittel wird empfohlen zur weiteren Abklärung von PML-verdächtigen Läsionen beim MRT-Standardmonitoring oder MRT-Screening, um PML zu überwachen, sowie um PML-inflammatorisches Immunrekonstitutionssyndrom nachzuweisen und zu überwachen [Wattjes 2021].

Abbildung 4: Empfohlene Patientenüberwachung



DWI = diffusionsgewichtete Bildgebung; FLAIR = Fluid-attenuated Inversion-Recovery; JCV = John Cunningham-Virus; MRT = Magnetresonanztomographie.

MS-Patienten mit entsprechenden Befunden trotz fehlenden klinischen Symptomen von einer bestätigten PML-Diagnose ausgegangen werden kann [Dong-Si 2014] **(siehe Abschnitt 2.7.4)**.

Das PEI muss über alle PML-Fälle informiert werden - Details siehe letzte Seite „Meldung von Nebenwirkungen".

2.7.1 Wichtige Überlegungen

→ Alle Patienten, die mit TYSABRI behandelt werden, sollten in regelmäßigen Intervallen klinisch untersucht werden, um Veränderungen des neurologischen Status frühzeitig zu erkennen. **Wenn bei Patienten unter TYSABRI-Behandlung neue neurologische Symptome auftreten, muss die PML differentialdiagnostisch stets mit berücksichtigt werden.**

→ Patienten, deren Partner und Pflegepersonal müssen über die Symptome, die frühzeitig auf eine PML hinweisen können, aufgeklärt werden (siehe Abschnitt 3.2, Anhang 3 und Anhang 4). Sie sollten eine Beratung darüber erhalten, dass Wachsamkeit hinsichtlich dieser Symptome während der TYSABRI-Therapie des Patienten notwendig ist, sowie für ca. sechs weitere Monate nach Beendigung der TYSABRI-Therapie (PML wurde bis zu sechs Monate nach der letzten Gabe von TYSABRI bei Patienten berichtet, die zum Zeitpunkt der Beendigung der Therapie keine Befunde hinsichtlich einer PML zeigten).

→ **Wenn eine Veränderung des neurologischen Status oder eine Veränderung in der MRT des Gehirns weitere diagnostische Abklärung erfordert, muss die Therapie mit TYSABRI vorübergehend ausgesetzt werden. Die Therapie darf erst nach verlässlichem Ausschluss einer nicht MS-assoziierten Genese fortgesetzt werden. Bei kurzzeitiger Unterbrechung der TYSABRI-Therapie (Tage bis Wochen) ist wegen der PD des Wirkstoffs (siehe Abschnitt 2.5) nicht mit einer Beeinträchtigung der therapeutischen Wirkung zu rechnen.**

→ **Die Behandlung mit TYSABRI darf erst dann wieder aufgenommen werden, wenn eine PML sicher ausgeschlossen ist (falls der Verdacht auf eine PML weiterbesteht, sind wiederholte klinische, kernspintomographische und laborgestützte Untersuchungen erforderlich).**

→ Die Entscheidung zur Unterbrechung von TYSABRI kann mit dem anfänglichen klinischen Erscheinungsbild, dem MRT-Befund, der Entwicklung der Symptome oder Zeichen und/oder dem Ansprechen auf die Behandlung mit Kortikosteroiden begründet werden.

→ **TYSABRI muss bei bestätigter PML dauerhaft abgesetzt werden.**

2.7.2 Klinische Bewertung

Bei neuen oder rezidivierenden neurologischen Symptomen sollte sofort eine sorgfältige Untersuchung erfolgen, um die zugrunde liegende Ursache zu bestimmen. Bei Patienten mit stabiler MS-Aktivität unter TYSABRI-Therapie rechtfertigen solche Veränderungen einen klinischen Verdacht auf PML (oder eine andere opportunistische Infektion). Es ist wichtig zu beachten, dass zur Diagnose einer PML keine neu aufgetretenen neurologischen Symptome vorhanden sein müssen (sofern andere positive Hinweise vorliegen) und Fälle von asymptomatischer PML berichtet wurden. Bei asymptomatischen Patienten mit hohem und auch niedrigem Risiko sollte jede neue verdächtige Läsion im MRT sorgfältig evaluiert werden, insbesondere dann, wenn ein verkürztes Protokoll durchgeführt wurde **(siehe Abschnitt 2.7.3)**. Tabelle 2 hebt die klinischen Merkmale hervor, die die Differenzierung von PML und MS-Läsionen erleichtern könnten. Es sollte beachtet werden, dass die Auflistung keinen Anspruch auf Vollständigkeit erhebt und dass es bei den Symptomen dieser beiden Erkrankungen Überschneidungen gibt. **Ärzten sollte bewusst sein, dass die klinischen Merkmale der PML oder anderer opportunistischer Infektionen schwierig von denen der MS zu unterscheiden sein können, insbesondere in den Frühstadien der Entwicklung einer PML.** Vergleiche von Verlauf und Muster der früheren und aktuellen Symptomatik müssen beachtet werden und können das Management von Patienten vereinfachen.

Wenn eine PML als Differenzialdiagnose erwogen wird, sollten so rasch wie möglich weitere Untersuchungen einschließlich MRT **(Tabelle 3)** und Lumbalpunktion und Liquoruntersuchung vorgenommen werden. Die Anwendung von TYSABRI sollte ausgesetzt werden, bis eine PML (oder eine andere opportunistische Infektion) ausgeschlossen werden kann.

Die Symptome einer JCV-GCN sind denen einer PML ähnlich (z. B. Kleinhirnsyndrom). Bei einer JCV-GCN zeigt eine serielle MRT des Gehirns eine schwere, progredient verlaufende Kleinhirnatrophie über mehrere Monate und im Liquor lässt sich JCV-DNA nachweisen. Die Therapie mit TYSABRI sollte ausgesetzt werden, wenn JCV-GCN und/oder PML vermutet werden, und dauerhaft abgesetzt werden, falls die Diagnose von JCV-GCN und/oder PML bestätigt wird.

Tabelle 2: Klinische Merkmale von MS und PML

	Merkmale mit Hinweis auf:	
	MS	**PML**
Beginn	**akut**	**subakut**
Entwicklung		
	→ über Stunden bis Tage	→ über Wochen
	→ stabilisieren sich normalerweise	→ progredient
	→ verschwinden spontan, auch ohne Therapie	
Klinische Manifestation		
	→ Diplopie	→ Aphasie
	→ Parästhesie	→ Verhaltens- oder kognitive Änderungen und neuropsychologische Auffälligkeiten
	→ Paraparese	→ Retrochiasmale Visusstörungen
	→ Optikusneuritis	→ deutliche Schwäche
	→ Myelopathie	→ Hemiparese
		→ sensorische Defizite
		→ Vertigo
		→ Krampfanfälle
		→ Ataxie (bei GCN)

GCN = Körnerzellen-Neuronopathie; MRT = Magnetresonanztomographie; MS = Multiple Sklerose; PML = Progressive Multifokale Leukenzephalopathie.

Hinweis: Eine PML kann sich auch durch andere, nicht in dieser Tabelle aufgeführte klinische Merkmale äußern. Eine PML kann vor dem Einsetzen klinischer Zeichen mittels MRT nachgewiesen werden. Es kann sein, dass es bei manchen klinischen Merkmalen von MS und PML Überschneidungen gibt.

Referenz: Kappos 2011

2.7.3 Kernspintomographische Differentialdiagnose von PML und MS-Schub

Für die Routineuntersuchung von mit TYSABRI behandelten Patienten wird ein komplettes MRT-Protokoll **(Tabelle 1)**, zur Optimierung der radiologischen Beurteilung und klinischen Entscheidungsfindung empfohlen [Wattjes 2021].

Die Verwendung Gadolinium-basierter Kontrastmittel wird für das PML-Screening nicht empfohlen. Die Verwendung Gadolinium-basierter Kontrastmittel wird empfohlen zur weiteren Abklärung von PML-verdächtigen Läsionen beim MRT-Standardmonitoring oder MRT-Screening, um PML zu überwachen, sowie um PML-inflammatorisches Immunrekonstitutionssyndrom nachzuweisen und zu überwachen [Wattjes 2021].

Fluid-attenuated Inversion Recovery (FLAIR) ist die empfindlichste Sequenz für die Erkennung von PML [Wattjes 2015]. Auch diffusionsgewichtete bildgebende Sequenzen können zur Unterscheidung neuer PML-Läsionen von chronischen MS-Plaques und von MRT-Ver-änderungen in früheren Aufnahmen hilfreich sein [Wattjes 2015]. Die MR-Sequenzparameter des jeweiligen MRT-Gerätes sollten auf bestmögliche Darstellung von ZNS-Anatomie und MS-Läsionen eingestellt sein. Die konsistente Durchführung des standardisierten Protokolls kann bei der Erkennung früher pathologischer Verände-rungen in der MRT helfen**(Tabelle 3)**.

Die nachfolgende Tabelle enthält Merkmale in der MRT-Bildgebung, die bei der Differenzialdiagnose von MS und PML abzuwägen sind.

Tabelle 3: Kernspintomographie-Befunde bei MS oder PML

Merkmal	MS	PML
Lokalisation der Läsion	Fokal, periventrikulär oder tief in der weißen Substanz. Läsionen können in allen Bereichen des Gehirns, der Sehnerven und des Rückenmarks auftreten.	Asymmetrisch, fokal oder multifokal. Subkortikale oder diffuse weiße Substanz. Kortikale graue Substanz und zentrale graue Substanz, Hirnstamm, mittlerer Kleinhirnstiel. PML tritt nicht im Rückenmark oder in den Sehnerven auf.
Form und Begrenzungen der Läsionen	Ovoide oder flammenförmig; scharf abgegrenzt, oft periläsionales Ödem.	Ungleichmäßige Form, fingerartige Projektionen zum Kortex. Schlecht abgegrenzte Ränder zur weißen Substanz hin, scharf begrenzt zur grauen Substanz.
Ausbreitung	Initiale Vergrößerung binnen Tagen bis Wochen, dann Rückbildung binnen Monaten.	Progrediente Vergrößerung.
Masseneffekt	Bei großflächigen akuten Läsionen kann ein Masseneffekt erkennbar sein.	Kein Masseneffekt erkennbar.
T2-gewichtete Bildgebung	Homogene Hyperintensität mit umgebendem Ödem.	Diffuse Hyperintensität, häufig mit punktförmigen, mikrozystischen Einschlüssen. Periläsionale punktförmige Verteilung in der Umgebung der primären Läsion (Milchstraße bzw. Sternenhimmel).
T1-gewichtete Bildgebung	Akute Läsionen: hypointens oder isointens; mit der Zeit zunehmende Signalintensität.	Initial isointens bis hypointens, mit der Zeit abnehmende Signalintensität.
FLAIR-Bildgebung	Hyperintens, scharf begrenzt.	Hyperintens. Empfindlichste Sequenz für PML-Erkennung.
Kontrast-verstärkung bei akuten Läsionen	Homogene noduläre ringförmige oder offen ringförmige Kontrastverstärkung entspricht der Form und Größe der Läsion. Auflösung nach 1 – 2 Monaten.	43 % der Läsionen weisen eine Kontrastverstärkung zum Zeitpunkt ihres Erscheinens auf, mit fleckigem oder nodulärem Aussehen. Kontrastverstärkung entspricht nicht der Größe oder Form der Läsion. Die Kontrastverstärkung ist erhöht im Falle eines IRIS.
DWI	Akute Läsionen hyperintens. Chronische Läsionen isointens.	Akute Läsionen hyperintens. Unterscheidet neue PML-Läsionen innerhalb von Bereichen bei chronischen Erkrankungen der weißen Substanz. Keine ADC-Restriktionen.
Atrophie	Diffuse Atrophie bei progredienter MS-Erkrankung.	Nach PML–IRIS – Enzephalomalazie und diffuse Gehirnatrophie in den betroffenen Arealen.

ADC = scheinbarer Diffusionskoeffizient; DWI = diffusionsgewichtete Bildgebung; FLAIR = Fluid-attenuated Inversion Recovery; IRIS = inflammatorisches Immunrekonstitutionssyndrom; MRT = Magnetresonanztomographie; MS = Multiple Sklerose; PML = Progressive Multifokale Leukenzephalopathie.
Referenz: [Kappos 2011; Wattjes and Barkhof 2014; Yousry 2012]

2.7.4 Laboruntersuchungen

Der Nachweis von JCV-DNA per PCR im Liquor bestätigt die Diagnose PML bei Patienten mit entsprechenden MRT-Befunden. Jedoch sollte ein negativer JCV-PCR-Test die Möglichkeit einer PML nicht ausschließen, insbesondere da kleinere Läsionen mit niedrigeren Virenkopienzahlen in Zusammenhang stehen [Wijburg 2018]. Wenn trotz weiterhin bestehenden klinischen oder MRT-basierten Verdachts auf eine PML das Ergebnis für den Nachweis von JCV-DNA im Liquor mittels PCR durch ein lokales oder Referenzlabor negativ ist (d. h. nicht nachweisbar ist), wird die Wiederholung der Lumbalpunktion empfohlen. Falls JCV-DNA selbst nach mehrfachen Tests im Liquor nicht nachgewiesen werden kann, besonders wenn das Ergebnis auf einem Nachweisverfahren beruht, dessen Nachweisgrenze (*engl. Limit of Detection,* LoD) höher ist als 11 Kopien/ml, sollte eine Hirnbiopsie zum Nachweis von JCV in Erwägung gezogen werden.

Die Proben sollten mittels quantitativer Real-Time-PCR untersucht werden, um eine maximale Sensitivität und Spezifität für den Nachweis zu gewährleisten. Es ist empfohlen, ein Verfahren zu verwenden, dessen Nachweisgrenze bei mindestens 11 Kopien/ml liegt. Dieses Nachweisniveau ist diagnostisch relevant, da eine PML bei Patienten mit einer geringen Anzahl an JCV-Kopien im Liquor bestätigt wurde.

Die Liquorproben sollten für die PML-Diagnostik so schnell wie möglich analysiert werden. Biogen kann keine Testlabors zertifizieren. Biogen ist jedoch zumindest ein Zentrallabor (Unilabs, Kopenhagen, Dänemark) bekannt, das Real-Time-PCR-Assays anbietet, welche spezifisch für den Nachweis von JCV-DNA im Liquor sind.

Referenz-Testlabor:

Unilabs a.s.
Nygårdsvej 32
2100 Kopenhagen
Dänemark
Tel.: +45 3374 3077
E-Mail: helpdesk@unilabs.com
stratifyJCV.com

Beispiel für unabhängiges Testlabor bezüglich Testung auf JC-Virus:

Institut für Virologie,
Universitätsklinikum Düsseldorf
Universitätsstr. 1, Geb. 22.21
40225 Düsseldorf
Ansprechpartner für Rückfragen
Technische Fragen und Auskünfte: Tel. +49 211 81 12397

Bitte beachten Sie die empfohlene Vorgehensweise des Probenversands an dieses unabhängige Testlabor unter:
https://www.uniklinik-duesseldorf.de/patienten-besucher/klinikeninstitutezentren/institut-fuer-virologie/diagnostik/jc-virus-diagnostik

Angaben zu Entnahme, Umgang und Transport von Liquorproben zum Zentrallabor sowie dem unabhängigen Testlabor erhalten Sie von der Medizinischen Abteilung von Biogen im jeweiligen Land.

2.8 Management der PML

Immunrekonstitution

Die verfügbaren Daten legen nahe, dass eine frühzeitige Erkennung von PML für ein optimales klinisches Behandlungsergebnis wichtig ist [Clifford 2015; Kappos 2019].

Außerdem wurde eine schnelle Eliminierung von TYSABRI aus dem Körper durch PLEX und/oder Immunadsorption (IA) berichtet, um die Immunüberwachung des ZNS schneller wiederherzustellen. Jedoch wurde ausgehend von einer retrospektiven Analyse von TYSABRI-behandelten Patienten kein Unterschied bezüglich des 2-jährigen Überlebens nach PML-Diagnose zwischen Patienten, die einen PLEX erhalten hatten, und denen, die keinen erhalten hatten, beobachtet [Kappos 2019]. Ärzte sollten einen PLEX zur Behandlung der PML nach ärztlichem Ermessen in Erwägung ziehen. Bei Anwendung eines PLEX sollten Patienten eng auf die Entwicklung eines IRIS überwacht werden **(siehe Abschnitt 2.8.1)**, da dies bei fast allen mit PLEX behandelten Patienten auftritt und schneller auftritt als bei Patienten, die nicht mit PLEX behandelt werden [Carruthers and Berger 2014; Clifford 2010].

Antivirale und andere adjuvante Mittel

Bis heute konnte in keiner klinischen Studie ein Nutzen von antiviralen Mitteln für das Management von PML nachgewiesen werden. Real-World-Berichte zu PML-Ausgängen, die mit der Anwendung von antiviralen Mitteln assoziiert sind, wie z.B. Mefloquin, Mirtazapin und Filgrastim, waren unterschiedlich und eigneten sich nicht für die Empfehlung eines Behandlungsansatzes [Kappos 2019; Williamson and Berger 2017].

2.8.1 Behandlung des inflammatorischen Immunrekonstitutionssyndroms

IRIS tritt nahezu bei allen Patienten mit TYSABRI-assoziierter PML auf, nachdem das Arzneimittel abgesetzt oder eliminiert wurde. Man geht davon aus, dass IRIS bei PML-Patienten durch die Wiederherstellung der Immunfunktion verursacht wird, was zu schwerwiegenden neurologischen Komplikationen und unter Umständen zum Tod führen kann. Daher muss auf die Entwicklung eines IRIS überwacht und eine geeignete Behandlung der assoziierten Entzündung während der Genesung von einer PML durchgeführt werden.

Der Verdacht eines IRIS besteht im Allgemeinen dann, wenn Patienten mit PML Zeichen einer klinischen Verschlechterung zeigen, die üblicherweise, aber nicht immer, verbunden sind mit einer Gadolinium-Anreicherung der PML-Läsionen, mit oder ohne Masseneffekt in der Gehirn-MRT. Die klinische Verschlechterung resultiert aus einer lokalen Entzündungsreaktion, einschließlich Ödemen, und manifestiert sich in Form von neurologischen Symptomen wie Hemiparese, Ataxie, Sprachstörungen, Sehstörungen, kognitiven Veränderungen und Verhaltensän-

derungen sowie Krampfanfällen (abhängig vom Ort des IRIS). Es kann zu schwerwiegenden Folgeschäden, einschließlich Koma und Tod, kommen.

Obwohl angenommen werden kann, dass die JC-Viruslast im Liquor durch das IRIS abnimmt, besteht trotzdem die Möglichkeit, dass sich diese aufgrund des Zusammenbruchs der Blut-Hirn-Schranke und der Freisetzung von JCV aus lysierten Zellen während des IRIS erhöht.

Es kann notwendig werden, die aktive Immunantwort zu behandeln, um potentielle Schädigungen durch das IRIS zu vermeiden [Elston and Thaker 2009]. Diese Schädigungen können jedoch lebensbedrohlich werden, daher sollte der Patient auf der Intensivstation behandelt werden. Eine regelmäßige klinische Überwachung der Patienten (einschließlich MRT) nach einer PLEX oder IA ist notwendig um ein IRIS frühzeitig erkennen zu können. Die Diagnose und das Management eines IRIS ist ein kontroverses Thema; es liegt keine einstimmige Meinung über die Behandlungsweise vor. Es gab jedoch in letzter Zeit Hinweise darauf, dass Corticosteroide bei der Behandlung eines IRIS hilfreich sein können, besonders bei Patienten mit schwerem bis lebensbedrohlichem IRIS [Clifford 2015]. In der Literatur wurden folgende Steroidgaben für die Behandlung von IRIS berichtet:

1) Oral eingenommenes Prednison 1,5 mg/kg/Tag über 2 Wochen mit zweimonatigem Ausschleichen.
2) Intravenös verabreichtes Methylprednisolon (1 g/Tag über 3 oder 5 Tage) mit zweimonatigem, oralem Ausschleichen [Williamson and Berger 2017].

Falls es während der Ausschleichphase der Steroide zu einer weiteren Verschlechterung kommen sollte und festgestellt wird, dass dies aufgrund einer fortwährenden oder erneuten Entzündungsreaktion geschieht, könnte eine weitere hochdosierte Gabe von Steroiden nötig sein. Momentan wird nicht zu einer prophylaktischen Behandlung mit Steroiden geraten [Antoniol 2012; Scarpazza 2017].

2.9 Prognose einer PML

Je geringer die funktionalen Beeinträchtigungen vor der PML-Diagnose, je jünger das Alter, je geringer die JCV-Last und je stärker lokalisiert die befallenen Gehirnregionen im MRT bei der PML-Diagnose waren, desto besser stellte sich die Überlebensrate von PML nach der Behandlung mit TYSABRI dar [Dong-Si 2015]. Darüber hinaus wurde berichtet, dass bei einer PML-Diagnose asymptomatische Patienten eine höhere Überlebensrate und weniger funktionale Beeinträchtigungen als symptomatische Patienten haben [Dong-Si 2014; Prosperini 2016]. Die Informationen zu den Ergebnissen in Zusammenhang mit PLEX finden Sie in Abschnitt 2.8.

Asymptomatische PML (im Vergleich zur symptomatischen PML)

Es wurden Fälle einer asymptomatischen PML berichtet, bei denen anfänglich aufgrund von MRT-Befunden ein Verdacht bestand, der später durch den Nachweis von JCV-DNA im Liquor bestätigt wurde.

Bei Patienten mit asymptomatischer PML ist die Zeit vom Verdacht einer PML bis zur Diagnose der PML im Vergleich zu Patienten mit symptomatischer PML kürzer (median jeweils 11 Tage vs. 30 Tage). Des Weiteren wiesen Patienten mit asymptomatischer PML zum Zeitpunkt des Verdachts in der Gehirn-MRT eine stärker lokalisierte PML auf als Patienten mit symptomatischer PML. Bis zum 07. August 2021 hatte eine höhere Anzahl an Patienten mit asymptomatischer PML zum Zeitpunkt der Diagnose unilobäre PML-Läsionen in der MRT als Patienten mit symptomatischer PML (54,2 % vs. 34,0 %). Demgegenüber liegt eine ausgedehnte PML bei 22,9 % der Patienten mit asymptomatischer PML in der MRT vor, verglichen mit 39,9 % der Patienten mit symptomatischer PML bei der Diagnosestellung.

Bis zum 07. August 2021 bestand außerdem eine höhere Überlebensrate für Patienten mit asymptomatischer PML im Vergleich zu Patienten mit symptomatischer PML (92,4 % vs. 73,2 %).

2.10 PML-Diagnose nach Absetzen von TYSABRI

Nach Absetzen von TYSABRI wurde das Auftreten von PML berichtet. Daher sollten Patienten und Ärzte bis ca. 6 Monate nach dem Absetzen wachsam gegenüber neuen Anzeichen oder Symptomen, die auf eine PML hinweisen könnten, bleiben und dabei den Wechsel zu anderen krankheitsmodifizierenden MS-Behandlungen, die mit einem PML-Risiko verbunden sind, berücksichtigen.

Bis zum 07. August 2021 wurden insgesamt 112 bestätigte PML-Fälle bei Patienten berichtet, bei denen der Beginn der PML (d. h. Datum der ersten klinischen oder radiologischen PML-Symptome) mehr als 4 Wochen (30 Tage) nach der letzten TYSABRI-Infusion auftrat. Von den 112 Fällen, bei denen die Dauer zwischen der letzten Infusion und dem Beginn der PML bekannt ist, trat die PML in der Mehrheit der Fälle (91/112; 81 %) innerhalb von 3 Monaten (90 Tagen) nach der letzten TYSABRI-Infusion auf und bei 20 (18 %) der Patienten trat die PML innerhalb von 4 bis 6 Monaten (91 bis 180 Tagen) nach der letzten Infusion auf. Bei einem Patienten trat die PML etwa 8 Monate nach der letzten Infusion auf. In diesem Fall wurde TYSABRI aufgrund eines Anti-JCV-Antikörperindexes > 1,5 abgesetzt. Der Patient hatte bereits seit > 2 Jahren eine Behandlung mit TYSABRI erhalten, und war auf eine andere krankheitsmodifizierende MS-Behandlung umgestellt worden, die mit einem PML-Risiko verbunden ist (ca. 4 Monate vor Beginn der PML).

3. FACHLICHE UNTERSTÜTZUNG

Aufgrund des erhöhten Risikos der Entwicklung einer PML bei längerer Behandlungsdauer, sollten Nutzen und Risiken einer Therapie mit TYSABRI individuell vom Facharzt und dem Patienten abgewogen werden. Der Patient sollte nach 24 Monaten Behandlung erneut über die Risiken einer PML bei einer Behandlung mit TYSABRI informiert werden und sollte zusammen mit den Partnern und dem Pflegepersonal über frühe Anzeichen und Symptome einer PML aufgeklärt werden. Patienten, die die TYSABRI-Therapie absetzen, sollten ferner darüber informiert werden, dass PML-Fälle bis zu 6 Monate nach der letzten TYSABRI-Gabe aufgetreten sind, und es sollte das gleiche Überwachungsprotokoll ca. 6 Monate nach Absetzen von TYSABRI fortgeführt werden.

Patienten sollten außerdem über das erhöhte Risiko für opportunistische Infektionen aufgeklärt werden.

Vorlagen für einen Aufklärungsbogen zum Therapiebeginn, einen Aufklärungsbogen zur Fortsetzung der Therapie und einen Aufklärungsbogen zum Absetzen der Therapie mit TYSABRI befinden sich in Anhang 4.

Eine Checkliste für die Verabreichung außerhalb der Klinik bzw. Arztpraxis und ein dazugehöriger Entscheidungsbaum zur Verwendung durch medizinisches Fachpersonal, die TYSABRI s.c. außerhalb der Klinik bzw. Arztpraxis (z. B. zu Hause) verabreichen, finden Sie in Anhang 5 zusammen mit ergänzendem Informationsmaterial für verabreichende medizinische Fachkräfte.

In Deutschland wird in Zusammenarbeit mit dem Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) ein landesweites Patientenregister durchgeführt mit der Zielsetzung, das Sicherheitsprofil von TYSABRI zu überwachen. Weitergehende Informationen erhalten Sie auf der Homepage des KKNMS unter www.kompetenznetz-multiplesklerose.de/forschung/klinische-studien-register/regims

3.1 Information der Patienten über Nutzen und Risiken der Therapie

Die Gebrauchsinformation, die jeder Packung TYSABRI beiliegt, erläutert Nutzen und Risiken der Behandlung in einer für Patienten verständlichen Sprache (dies wurde durch Leseproben bei MS-Patienten überprüft). Anhand des beigefügten Musters **(Anhang 2)** kann sich der Arzt vor dem Patientengespräch mit der Packungsbeilage vertraut machen.

Der Arzt sollte den Patienten auf die Wichtigkeit der nicht unterbrochenen Anwendung, vor allem in den ersten Behandlungsmonaten, aufmerksam machen.

Der Arzt sollte schwangere Frauen zur Anwendung von TYSABRI während der Schwangerschaft beraten und dabei den klinischen Zustand der Patientin berücksichtigen. Diese Nutzen-Risiko-Diskussion sollte auch das mögliche Wiederkehren der Krankheitsaktivität nach Absetzen von TYSABRI und die Überwachung von Neugeborenen auf potentielle hämatologische Anomalien bei Patientinnen, die während des dritten Schwangerschaftstrimesters TYSABRI erhielten, einbeziehen.

In Anhang 4 finden Sie außerdem abgestimmte Vorlagen für einen Aufklärungsbogen zum Therapiebeginn, einen Aufklärungsbogen zur Fortsetzung der Therapie und einen Aufklärungsbogen zum Absetzen der Therapie mit einer ausführlichen Beschreibung der PML-Risiken durch eine Behandlung mit TYSABRI und die Bedeutung der Überwachung auf PML. Diese Formulare müssen dem Patienten vor Therapiebeginn, nach dem Patientengespräch nach 24 Monaten der Behandlung und nach Absetzen der Therapie vorgelegt, mit ihm besprochen und unterzeichnet werden, um zu gewährleisten, dass der Patient das PML-Risiko vollständig kennt. Der Arzt sollte diese Formulare zur Dokumentation aufbewahren und eine Kopie dem Patienten überreichen.

3.2 Patientenpass

Patienten muss der Patientenpass ausgehändigt werden, der ausgefüllt und vom Patienten stets mitgeführt werden muss. Die Partner und Betreuer der Patienten sollten ebenso über die im Patientenpass enthaltenen Informationen in Kenntnis gesetzt werden. Der Patientenpass enthält die Empfehlung, diesen für weitere 6 Monate nach der letzten Gabe von TYSABRI mit sich zu führen. Da Anzeichen und Symptome, die auf opportunistische Infektionen hindeuten, einschließlich PML (z. B. Stimmungs- oder Verhaltensänderungen, Änderungen im Erinnerungsvermögen, motorische Schwäche oder Schwierigkeiten beim Sprechen oder bei der Kommunikation), noch bis zu 6 Monate nach Absetzen der Behandlung auftreten können, sollen Patienten, ihre Partner und Pflegepersonen auf verdächtige Änderungen im neurologischen Status achten und diese sofort melden.

Der Pass enthält ein Feld für Kontaktdaten, die der Arzt ausfüllen sollte, bevor er den Pass übergibt, so dass auch Partner und Betreuer ihre Bedenken berichten können.

Im Informationspaket für Ärzte sind Patientenpässe enthalten **(siehe Anhang 3)**. Weitere Exemplare können unter der aufgeführten Kontaktadresse angefordert werden.

3.3 Aufklärungsbögen

Aufklärungsbögen **(siehe Anhang 4)** sind im Informationspaket für Ärzte enthalten. Weitere Formulare können unter der aufgeführten Kontaktadresse angefordert werden.

3.4 Checkliste für die Verabreichung außerhalb der Klinik bzw. Arztpraxis

Für medizinisches Fachpersonal, das TYSABRI s.c. außerhalb der Klinik bzw. Arztpraxis (z. B. zu Hause) verabreicht, werden eine Checkliste für die Verabreichung außerhalb der Klinik bzw. Arztpraxis und ein dazugehöriger Entscheidungsbaum zur Verfügung gestellt **(siehe Anhang 5)**. Hierbei handelt es sich um beauflagtes Schulungsmaterial, das entwickelt wurde, um Ärzte und medizinisches Fachpersonal dabei zu unterstützen, vor jeder Verabreichung Patienten mit Anzeichen und Symptomen von PML zu identifizieren, und um bei

Verdacht auf PML die Weiterleitung an und die Kontaktaufnahme mit dem Facharzt zu ermöglichen. Ebenfalls enthalten in Anhang 5 ist eine ergänzende Informationsbroschüre zu PML-Risikofaktoren, Überwachung und Diagnose, um medizinischen Fachkräften ein besseres Verständnis und die Anwendbarkeit der Checkliste für die Verabreichung außerhalb der Klinik bzw. Arztpraxis zu vermitteln.

Eine Verabreichung von TYSABRI s.c.außerhalb der Klinik bzw. Arztpraxis ersetzt **nicht** die Notwendigkeit eines regelmäßigen Kontakts mit und einer klinischen Überwachung durch den behandelnden Facharzt des Patienten. Es liegt in der Verantwortung des Facharztes, die Eignung des Patienten für die Therapie mit TYSABRI s.c. außerhalb der Klinik bzw. Arztpraxis in regelmäßigen Abständen zu bestätigen und sicherzustellen, dass eine angemessene Überwachung auf PML (einschließlich Screening auf Risikofaktoren und Untersuchungen mittels Magnetresonanztomographie [MRT]) außerhalb wie innerhalb der Klinik bzw. Arztpraxis fortgesetzt wird, wie es in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) von TYSABRI s.c. für die Europäische Union (EU) empfohlen wird.

Es wird empfohlen, dass der verabreichende Arzt oder das verabreichende medizinische Fachpersonal Zugang zur aktuellen Medikamentenliste des Patienten hat, um bei jedem Termin außerhalb einer Klinik bzw. Arztpraxis vor der Verabreichung von TYSABRI s.c. einen Medikamentenabgleich gemäß der Checkliste für die Verabreichung außerhalb der Klinik bzw. Arztpraxis durchführen zu können.

Zusätzliche Checklisten für die Verabreichung außerhalb der Klinik bzw. Arztpraxis können unter der im Informationspaket für Ärzte angegebenen Kontaktadresse bei der örtlichen Niederlassung des Pharmaunternehmens angefordert werden.

4. LITERATUR

Agnihotri SP, Dang X, Carter JL, et al. JCV GCN in a natalizumab-treated MS patient is associated with mutations of the VP1 capsid gene. Neurology. 2014; 83(8): 727 – 32.

Antoniol C, Jilek S, Schluep 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, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. Neurology. 2013; 80(15): 1430–8.

Bomprezzi R, Pawate S. Extended interval dosing of natalizumab: a two-center, 7-year experience. Ther Adv Neurol Disord. 2014; 7(5): 227–31.

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.

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.

Chalkias S, Dang X, Bord E, et al. JC virus reactivation during prolonged natalizumab monotherapy for multiple sclerosis. Ann Neurol. 2014; 75: 925 – 34.

Chang I, Muralidharan KK, Campbell N, et al. Modeling the Efficacy of Natalizumab in Multiple Sclerosis Patients Who Switch From Every-4-Week Dosing to Extended-Interval Dosing. J Clin Pharmacol. 2020 Epub 2020/09/19.

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.

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.

Elston JW, Thaker H. Immune reconstitution inflammatory syndrome. Int J STD AIDS. 2009; 20(4): 221 – 4.

Foley JF, Defer G, Ryerson LZ, et al. 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; 21(7): 608 – 619.

Fox RJ, Cree BA, De Sèze J, et al. MS disease activity in RESTORE: a randomized 24-week natalizumab treatment interruption study. Neurology. 2014; 82(17): 1491 – 8. Epub 2014/03/28

Frohman EM, Monaco MC, Remington G, et al. JC virus in CD34+ and CD19+ cells in patients with multiple sclerosis treated with natalizumab. JAMA Neurol. 2014; 71(5): 596 – 602.

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, Derguss T, et al. Determinants of Clinical Outcomes for Patients with Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. Presented at the ECTRIMS 2019; Stockholm, Sweden.

Lee P, Plavina T, Castro A, et al. A second-generation ELISA (STRATIFY JCV™ DxSelect™) for detection of JC virus antibodies in human serum and plasma to support progressive multifocal leukoencephalopathy risk stratification. J Clin Virol. 2013;57(2): 141–6.

Monaco MC, Atwood WJ, Gravell M, et al. JC virus infection of hematopoietic progenitor cells, primary B lymphocytes, and tonsillar stromal cells: Implications for viral latency. J Virol. 1996; 70(10): 7004 – 12.

Muralidharan KK, Steiner D, Amarante D, et al. Exposure-disease response analysis of natalizumab in subjects with multiple sclerosis. J Pharmacokinet Pharmacodyn. 2017; 44(3): 263 – 275. Epub 2017/03/01.

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, et al. Reduced Risk of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) Associated with Natalizumab Extended Interval Dosing (EID): Updated Analysis of the TOUCH® Prescribing Program Database. Presented at the American Academy of Neurology 71st Annual Meeting; 4 – 10 May 2019; Philadelphia, PA.

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. 2017; 82(5): 697 – 705. Epub 2017/10/31.

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.

Schippling 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.

Warnke C, Smolianov V, Dehmel T, et al. CD34+ progenitor cells mobilized by natalizumab are not a relevant reservoir for JC virus. Mult Scler. 2011; 17(2): 151 – 6.

Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. Curr Opin Neurol. 2014; 27(3): 260 – 70.

Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2021; 20(8): 653 – 670.

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.

Wijburg MT, Kleerekooper 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 2015/03/06.

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, Major EO, Ryschkewitsch C, et al. Evaluation of patients treated with natalizumab for progressive multifocal leukoencephalopathy. N Engl J Med. 2006; 354(9): 924 – 33.

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.

Zhovtis Ryerson L, Hoyt T, Metzger R, et al. Radiographic disease activity in patients on natalizumab extended interval dosing. Presented at the ECTRIMS 2019; Stockholm, Sweden.

5. ANHÄNGE

Anhang 1 Fachinformation

TYSABRI 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
TYSABRI 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Anhang 2 Packungsbeilage (Gebrauchsinformation)

TYSABRI 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
TYSABRI 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Anhang 3

Patientenpass

Anhang 4

Aufklärungsbogen zum Therapiebeginn mit TYSABRI,
Aufklärungsbogen zur Fortsetzung der Therapie mit TYSABRI
Aufklärungsbogen zum Absetzen der Therapie mit TYSABRI

Anhang 5

Checkliste für die Verabreichung außerhalb der Klinik bzw. Arztpraxis
und ergänzende Informationsbroschüre für Angehörige der Heilberufe

Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51–59, 63225 Langen, www.pei.de oder der untenstehenden Adresse anzuzeigen.

kohlpharma

kohlpharma GmbH
Im Holzhau 8
66663 Merzig
Telefon: 06867 / 920-0
E-Mail: info@kohlpharma.com

Version 22
Genehmigt vom PEI: März 2024