



ARZT*-INFORMATION UND MANAGEMENT-LEITLINIEN

für Patienten mit Multipler Sklerose, die TYSABRI (i.v. & s.c.) erhalten

Version 19: Februar 2021

Diese Informationsbroschüre zur Anwendung von Tysabri wurde als Teil der Zulassungsaufgaben erstellt. Im Rahmen des Risikomanagement-Plans wurden über die Routinemaßnahmen hinaus zusätzliche risikominimierende Maßnahmen mit der Zulassung beauftragt, um das Risiko des Auftretens von schwerwiegenden Nebenwirkungen zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis zu erhöhen.

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

Diese Informationsbroschüre ist damit verpflichtender Teil der Zulassung um sicherzustellen, dass Angehörige der Heilberufe, die Tysabri verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

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

1	EINFÜHRUNG	3
2	PROGRESSIVE MULTIFOKALE LEUKOENZEPHALOPATHIE	4
2.1	Ätiologie und Epidemiologie	4
2.2	Pathologie	4
2.3	PML bei mit Natalizumab behandelten Patienten	4
2.4	Risikofaktoren für die Entwicklung einer PML	4
2.5	Verlängerung des Dosierungsintervalls zur PML-Risikominimierung	6
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	10
2.7.1	Wichtige Überlegungen	10
2.7.2	Klinische Bewertung	10
2.7.3	Kernspintomographische Differentialdiagnose von PML und MS-Schub	12
2.7.4	Laboruntersuchungen	13
2.8	Management der PML	14
2.8.1	Behandlung des inflammatorischen Immundefizienzsyndroms	14
2.9	Prognose einer PML	15
2.10	PML-Diagnose nach Absetzen von Natalizumab	15
3	PATIENTENINFORMATION	16
3.1	Information der Patienten über Nutzen und Risiken der Therapie	16
3.2	Patientenpass	16
3.3	Aufklärungsbögen	16
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
	Tabellenverzeichnis	
	Tabelle 1: MRT-Protokolle	11
	Tabelle 2: Klinische Merkmale von MS und PML	12
	Tabelle 3: Kernspintomographie-Befunde bei MS oder PML	13
	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-Schätzer des kumulativen PML-Risikos für primäre (A) und sekundäre (B) EID-Analysen	9
	Abbildung 4: Empfohlene Patientenüberwachung	11

1. EINFÜHRUNG

Diese Informationsbroschüre 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. Sie unterstützt die TYSABRI-Fachinformation **[Anhang 1]** und enthält die Aufklärungsbögen zum Therapiebeginn, zur Fortsetzung und zum Absetzen der Therapie **(Anhang 4)**. Diese Informationsbroschüre 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 Natalizumab 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.

Die Informationsbroschüre legt den Schwerpunkt vorrangig auf die PML, die derzeit wichtigste potentielle Komplikation bei Therapie mit Natalizumab.

2. PROGRESSIVE MULTIFOKALE LEUKOENZEPHALOPATHIE

Dem behandelnden Arzt sollte die Möglichkeit des Auftretens von opportunistischen Infektionen, einschließlich PML, während der Therapie mit Natalizumab 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.

Während der Behandlung von Patienten mit Natalizumab sowie bis zu 6 Monate nach der letzten Dosis Natalizumab 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 Natalizumab 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 Natalizumab-Exposition oder der Dauer der Behandlung mit Natalizumab 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 Natalizumab erhielten [Agnihotri 2014; Schipling 2013].

2.3 PML bei mit Natalizumab behandelten Patienten

Während der großen klinischen Studien vor Zulassung von Natalizumab 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 2020 lag die Überlebensrate bei den 839 mit Natalizumab behandelten Patienten mit bestätigter PML bei 76 % (634 Patienten leben) und betrug die Mortalitätsrate 24 % (205 Patienten sind verstorben).

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.-Darreichungsform des Arzneimittels. Da die pharmakodynamische (PD-)Profile der verschiedenen Darreichungsformen ähnlich sind, sind vermutlich das PML-Risiko und die relevanten Risikofaktoren bei den verschiedenen Darreichungsformen ebenfalls ähnlich. Nach den aktuell vorliegenden

Daten sind folgende Faktoren mit dem Risiko, während der Natalizumab-Therapie an einer PML zu erkranken, assoziiert:

→ **Vorliegen von Anti-JCV-Antikörpern im Blut oder Serum:**

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 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 Natalizumab-Therapiedauer zu, insbesondere nach einer Therapiedauer von mehr als 2 Jahren.

→ **Vorangegangene Therapie mit Immunsuppressiva:** Patienten, die IS vor Therapiebeginn mit Natalizumab 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 Natalizumab und Vorbehandlung mit IS) haben ein höheres PML-Risiko. Bei Patienten mit positivem Anti-JCV-Antikörperstatus, die mit Natalizumab 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 $\leq 0,9$ niedrig zu sein; bei Patienten mit Werten über 1,5 und einer Natalizumab-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 Natalizumab 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 Natalizumab-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 Natalizumab 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 Natalizumab-Expositionszeitraum der PML-Risikoabschätzung für das Folgejahr für Patienten, die für 24 Monate mit Natalizumab 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 Natalizumab, 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 Natalizumab-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 Natalizumab wie folgt ist: 300 mg einmal alle 4 Wochen (Q4W).

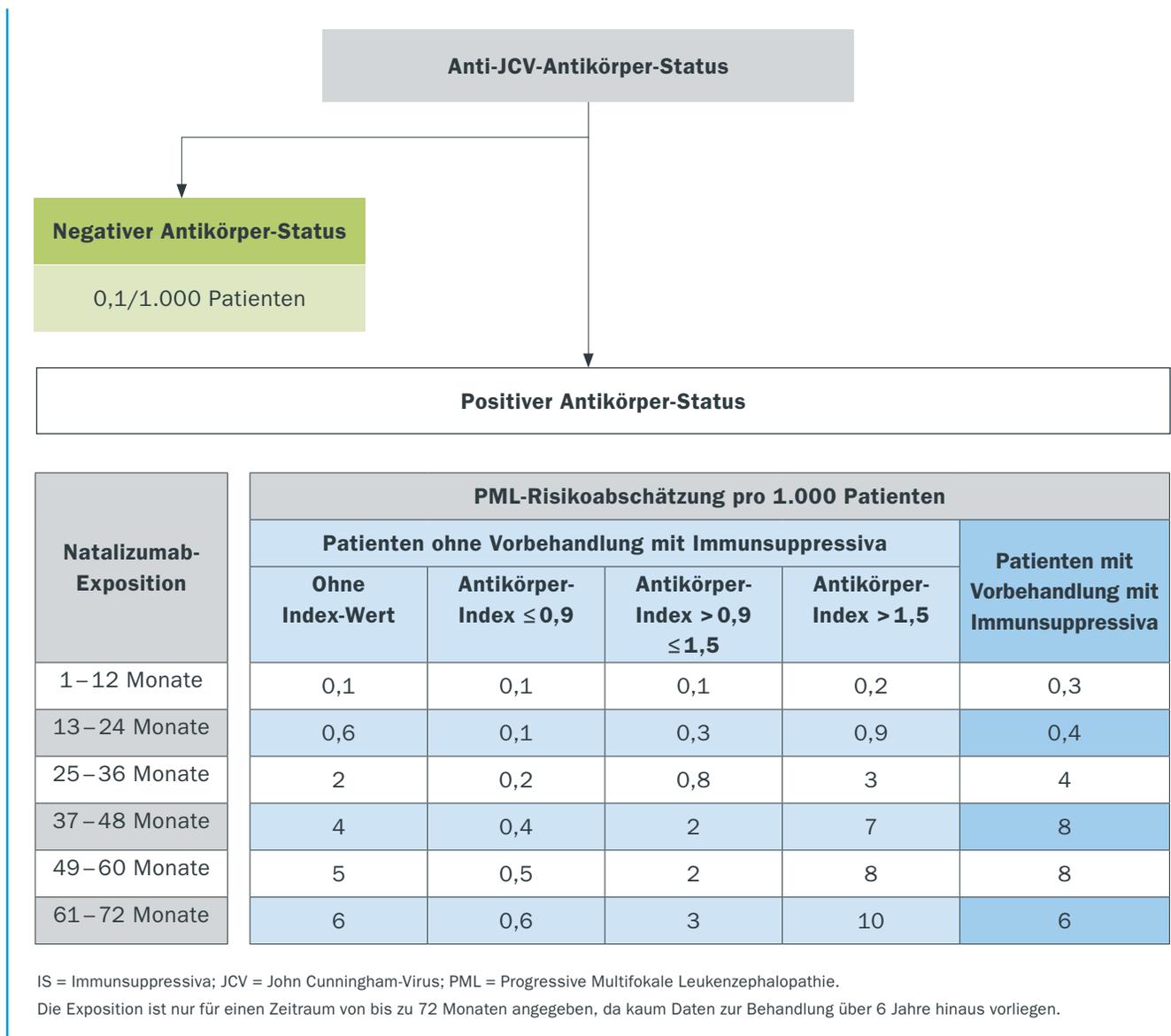
Die Analyse von mit Natalizumab behandelten, anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten in den USA (TOUCH-Register) legt nahe, dass das Risiko einer assoziierten PML bei anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten mit einem durchschnittlichen Natalizumab-Dosierungsintervall von ungefähr 6 Wochen (Q6W), dem 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 von Natalizumab geboten, da keine prospektiven, randomisierten, kontrollierten klinischen Studien zur Bewertung der Wirksamkeit einer Q6W-Dosierung durchgeführt wurden und das Risiko-Nutzen-Verhältnis für andere Dosierungsintervalle als Q4W nicht untersucht wurde.

In einer prospektiven, randomisierten, kontrollierten klinischen Studie („NOVA“ Studie 101MS329, <https://clinicaltrials.gov>, NCT03689972) wird derzeit die Wirksamkeit, Verträglichkeit und Sicherheit einer Verlängerung des Dosierungsintervalls auf alle 6 Wochen bei Patienten untersucht, die seit ≥ 1 Jahr mit der 4-wöchigen Dosierung stabil sind.

Alle bisher verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von EID stammen aus der Bewertung der i.v.-Dar-

Abbildung 1: Algorithmus zur PML-Risikoabschätzung



reichungsform des Arzneimittels. Es stehen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von EID bei der s.c.-Darreichungsform zur Verfügung und somit sind weder Nutzen noch Risiken eines EID bei der s.c.-Darreichungsform bekannt.

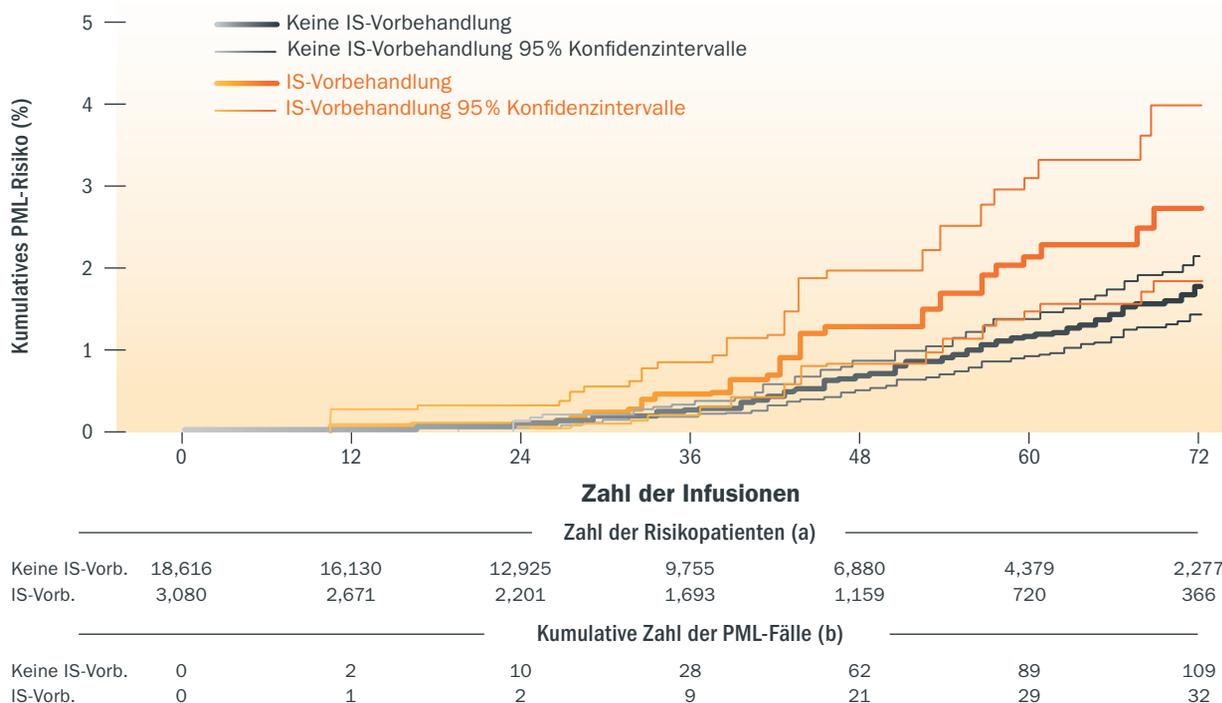
Zusammenfassung der Ergebnisse von Daten zum verlängerten Dosierungsintervall in der klinischen Anwendung

Im Jahr 2017 wurde eine vordefinierte, retrospektive Analyse von anti-JCV-Antikörper-positiven Natalizumab-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 Natalizumab-Behandlung. Analysen zeigten, dass die Mehrheit der EID-Patienten in den ersten 18 Monaten der Behandlung mit Natalizumab SID erhalten haben. In den letzten 18 Monaten der Natalizumab-Behandlung betrug die mediane Anzahl an Dosen, die EID-Patienten erhalten

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



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.

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.

Ergebnisse der Wirksamkeitsmodelldaten

Modelle zur Pharmakokinetik (PK), Pharmakodynamik (PD) und Wirksamkeit, die auf Daten aus klinischen Studien basieren und von Biogen entwickelt wurden, legen nahe, dass die Wirksamkeit der Q6W-Dosierung mit der von SID bei Patienten vergleichbar ist, die nach einer ≥ 1 -jährigen SID-Behandlung auf EID umgestellt wurden [Chang 2020]. Dementsprechend wurde in Veröffentlichungen berichtet, dass die Behandlung mit längeren Dosierungsintervallen in der klinischen Praxis eine vergleichbare Wirksamkeit zeigte wie bei Patienten, die anfänglich eine Q4W-Dosierung erhielten und anschließend auf längere Dosierungsintervalle umgestellt wurden [Bomprezzi and Pawate 2014; Yamout 2018; Zhovtis Ryerson 2019]. Es wurden PK/PD/Wirksamkeitsmodelle mit Daten ($n = 175$) aus RESTORE [Fox 2014], wozu nur Patienten zählten, die ≥ 1 Jahr mit SID ohne Schub im Vorjahr behandelt wurden, entwickelt, um das Risiko eines MS-Schubs bei Patienten mit unterschiedlichem Körpergewicht (40–59 kg, 60–79 kg, 80–99 kg, 100–120 kg) und unterschiedlichen Dosierungsintervallen (Q5W, Q6W, Q7W und Q8W) zu untersuchen. Die Modelle legen nahe, dass das Risiko einer Rückkehr der MS-Krankheitsaktivität bei Patienten, die längere Dosierungsintervalle hatten, mit längeren Dosierungsintervallen (insbesondere ≥ 7 Wochen) und höherem Körpergewicht (insbesondere ≥ 80 kg) ansteigt [Chang 2020]. Es wurden keine prospektiven Studien zur Validierung dieser Modelle durchgeführt. Es wird empfohlen, dass Ärzte alle Patienten, die zu längeren Dosierungsintervallen wechseln, und insbesondere Patienten mit einem höheren Körpergewicht ($\geq 80,0$ kg) auf potenzielle Anzeichen einer Rückkehr der MS-Krankheitsaktivität überwachen. Vorausgehende Modelle zur Exposition/Ansprechen [Muralidharan 2017] legten nahe, dass die Wirksamkeit geringer ist, wenn Patienten die Natalizumab-Behandlung

mit einer anderen Dosis als 300 mg Q4W beginnen würden. Diese Modelle beinhalten jedoch nicht die Ergebnisse, die mit einer Einleitung der Natalizumab-Behandlung mit einer Q4W-Dosierung und einer späteren Umstellung auf längere Dosierungsintervalle assoziiert sind.

2.6 Empfohlene Patientenüberwachung

2.6.1 Anti-JCV-Antikörper-Test

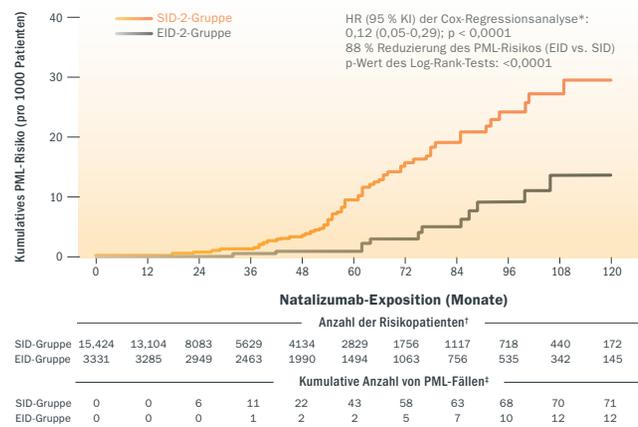
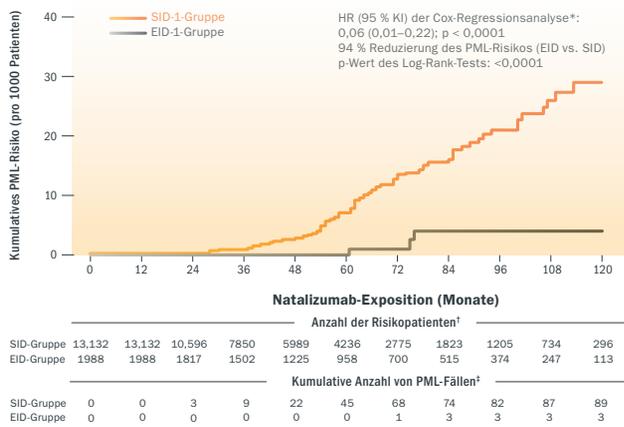
Ein Test auf Anti-JCV-Antikörper im Serum liefert Zusatzinformationen für die PML-Risikostratifizierung der Natalizumab-Therapie. Die Untersuchung auf Anti-JCV-Antikörper bei MS-Patienten vor Beginn der Therapie mit Natalizumab wird empfohlen. Bei anti-JCV-Antikörper-negativen Patienten kann dennoch 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 wird auch bei Patienten mit niedrigem Index empfohlen, die zuvor nicht mit IS behandelt wurden, wenn eine Natalizumab-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

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 = Standard-dosierungsintervall.

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

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.

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 Natalizumab 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 Natalizumab-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 Natalizumab 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 Natalizumab 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 Natalizumab-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 gleich-

zeitige 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 Natalizumab behandelten 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 Natalizumab behandelt werden, sollten in regelmäßigen Intervallen klinisch untersucht werden, um Veränderungen des neurologischen Status frühzeitig zu erkennen. **Wenn bei Patienten unter Natalizumab-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 Natalizumab-Therapie des Patienten notwendig ist, sowie für ca. sechs weitere Monate nach Beendigung der Natalizumab-Therapie (PML wurde bis zu sechs Monate nach der letzten Gabe von Natalizumab 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 Natalizumab vorübergehend ausgesetzt wer-**

den. Die Therapie darf erst nach verlässlichem Ausschluss einer nicht MS-assoziierten Genese fortgesetzt werden. Bei kurzzeitiger Unterbrechung der Natalizumab-Therapie (Tage bis Wochen) ist wegen der PD des Wirkstoffs (siehe Abschnitt 2.5) nicht mit einer Beeinträchtigung der therapeutischen Wirkung zu rechnen.

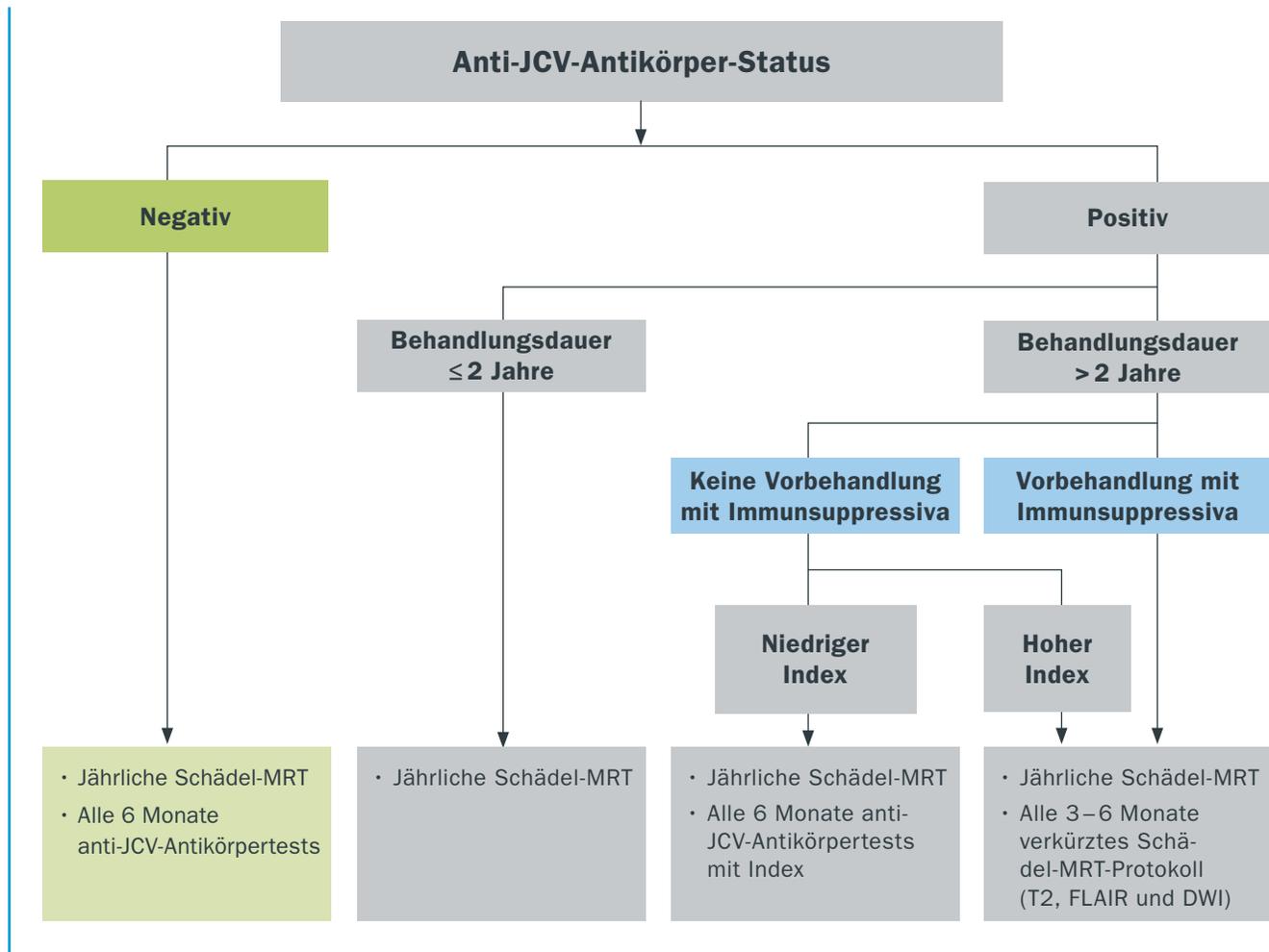
- **Die Behandlung mit Natalizumab darf erst dann wieder aufgenommen werden, wenn eine PML sicher ausgeschlossen ist (falls der Verdacht auf eine PML weiterbesteht, sind wiederholte klinische, kernspintomographische und laborgestützte Untersuchungen erforderlich).**
- Die Entscheidung zur Unterbrechung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

Abbildung 4: Empfohlene Patientenüberwachung



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

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.

von Natalizumab 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 Natalizumab 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.

2.7.3 Kernspintomographische Differentialdiagnose von PML und MS-Schub

Für die Routineuntersuchung von mit Natalizumab behandelten Patienten wird ein komplettes MRT-Protokoll (**Tabelle 1**),

vorzugsweise mit und ohne Kontrastverstärkung zur Optimierung der radiologischen Beurteilung und klinischen Entscheidungsfindung empfohlen [Yousry 2006; Yousry 2012]. *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-Veränderungen 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 Veränderungen in der MRT helfen (**Tabelle 3**).

Weitere Informationen finden Sie auf www.tysabri.de.

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

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

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 Wiederho-

Tabelle 3: Kernspintomographie-Befunde bei MS oder PML

Merkmals	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.
Kontrastverstärkung 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]

lung 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 Nachweinsniveau 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. Der Zulassungsinhaber kann als Unternehmen keine Testlabors zertifizieren. Dem Zulassungsinhaber 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.

Der Real-Time-Assay von Unilabs wurde von der Abteilung für translationale Forschung des Zulassungsinhabers entwickelt und qualifiziert und dann zu Validierungszwecken und für den klinischen Einsatz an Unilabs transferiert.

Referenz-Testlabor:

Unilabs a.s.
Nygårdsvej 32
2100 Köpenhaven
Dänemark
Tel.: +45 3374 3077
Fax: +45 3374 3075
E-Mail: helpdesk@unilabs.com
<http://stratifycv.unilabsweb.com/en-us/de-de/csfcvcdnatest.aspx>

Beispiel für unabhängiges Testlabor bezüglich Testung auf JC-Virus:

Institut für Virologie,
Universitätsklinikum Düsseldorf
Universitätsstr. 1, Geb. 22.21
40225 Düsseldorf

Ansprechpartner für Rückfragen:
Prof. Dr. med. Ortwin Adams,
E-Mail: Ortwin.Adams@uni-duesseldorf.de
Tel +49 211 81 14536, Fax +49 211 81 12227

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

Immunkonstruktion

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 Natalizumab aus dem Körper durch PLEX und/oder Immunadsorption (IA) berichtet, um die Immunüberwachung durch das ZNS schneller wiederherzustellen. Jedoch wurde ausgehend von einer retrospektiven Analyse von Natalizumab-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 Immunkonstruktionssyndroms

IRIS tritt nahezu bei allen Patienten mit Natalizumab-assoziiierter 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 Verhaltensänderungen 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 verabreichtes 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 Natalizumab 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 Tagen). 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. Eine höhere Anzahl an Patienten mit asymptomatischer PML hatte zum Zeitpunkt der Diagnose unilobäre PML-Läsionen in der MRT als Patienten mit symptomatischer PML (56,2 % vs. 36,9 %). Demgegenüber liegt eine ausgedehnte PML bei 18,8 % der Patienten mit asymptomatischer PML in der MRT vor, verglichen mit 40,8 % der Patienten mit symptomatischer PML bei der Diagnosestellung.

Außerdem bestand eine höhere Überlebensrate für Patienten mit asymptomatischer PML im Vergleich zu Patienten mit symptomatischer PML (92,2 % vs. 73,1 %).

2.10 PML-Diagnose nach Absetzen von Natalizumab

Nach Absetzen von Natalizumab 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 7. August 2020 wurden insgesamt 102 bestätigte PML-Fälle bei Patienten berichtet, bei denen der Beginn der PML mehr als 4 Wochen nach der letzten Natalizumab-Infusion auftrat. Von den 102 Fällen, bei denen die Dauer zwischen der letzten Infusion und dem Beginn der PML bekannt ist, trat die Mehrheit der Fälle (80,0 %) entweder vor oder innerhalb der 3 Monate nach der letzten Infusion auf und 101 Fälle (99 %) traten innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Infusion auf.

3. PATIENTENINFORMATION

Aufgrund des erhöhten Risikos der Entwicklung einer PML bei längerer Behandlungsdauer, sollten Nutzen und Risiken einer Therapie mit Natalizumab individuell vom Facharzt und dem Patienten abgewogen werden. Der Patient sollte nach 24 Monaten erneut über die Risiken einer PML bei einer Behandlung mit Natalizumab informiert werden und sollte zusammen mit den Partnern und dem Pflegepersonal über frühe Anzeichen und Symptome einer PML aufgeklärt werden. Patienten, die die Natalizumab-Therapie absetzen, sollten ferner darüber informiert werden, dass PML-Fälle bis zu 6 Monate nach der letzten Natalizumab-Gabe aufgetreten sind, und es sollte das gleiche Überwachungsprotokoll ca. 6 Monate nach Absetzen von Natalizumab 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 Natalizumab befinden sich in Anhang 4.

In Deutschland wird in Zusammenarbeit mit dem Krankheitsbezogenen Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) ein landesweites Patientenregister durchgeführt mit der Zielsetzung, das Sicherheitsprofil von Natalizumab zu überwachen. Weitergehende Informationen erhalten Sie auf der Homepage des KKNMS unter <https://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 Natalizumab 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 Natalizumab 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 Natalizumab und die Überwachung von Neugeborenen auf potentielle hämatologische Anomalien bei Patientinnen, die während des dritten Schwangerschaftstrimesters Natalizumab 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 Natalizumab 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 Natalizumab 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.

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.
- 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.
- 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
- 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 theECTRIMS 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.
- 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 neuropathy and GCN-IRIS under natalizumab treatment. *Ann Neurol*. 2013;74(4):622-6. Epub 2013/09/16.
- 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.
- 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 theECTRIMS 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)

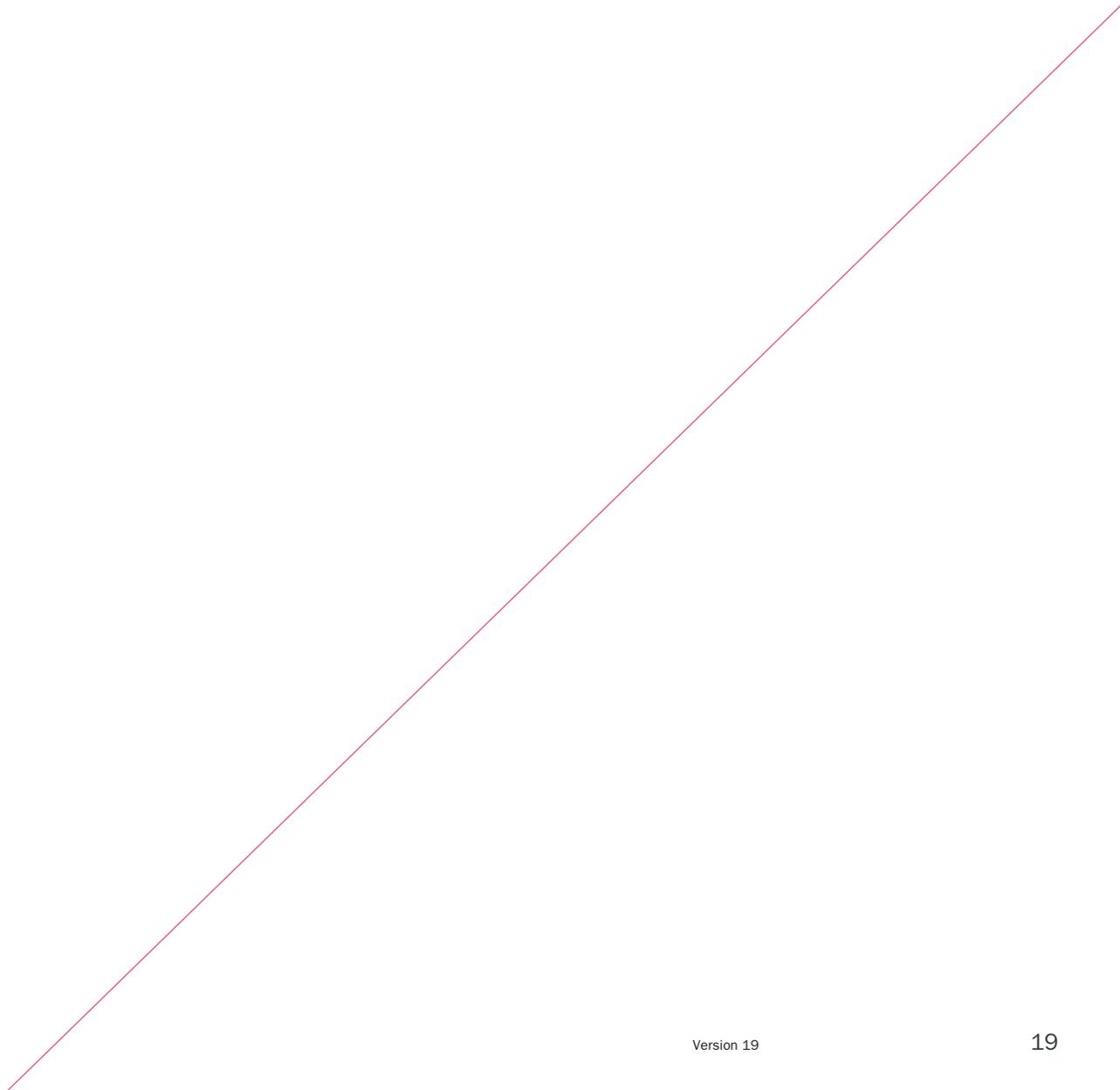
Tysabri 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Tysabri 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze

Anhang 3

Patientenpass

Anhang 4

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



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, anzuzeigen.

