

Februar 2010

**Mitteilung an medizinische Fachkreise: Aktueller Stand über den Zusammenhang von Natalizumab (TYSABRI®) und einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML)**

**Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,**

**Zusammenfassung**

Bei etwa 66.000 mit Natalizumab (TYSABRI®) behandelten Patienten mit Multipler Sklerose (MS) wurden bis zum 20. Januar 2010 insgesamt 31 Fälle einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) bekannt.

Das Risiko für die Entwicklung einer PML scheint mit zunehmender Behandlungsdauer anzusteigen. 23 der 31 bestätigten Erkrankungsfälle betrafen Patienten, die TYSABRI® zwei Jahre oder länger erhalten hatten. Derzeit ist das Risiko für die Entwicklung einer PML nach mehr als dreijähriger Behandlung mit TYSABRI® unbekannt.

Diese Fälle unterstreichen, welche Bedeutung folgenden Punkten zukommt:

- Information der Patienten über das Risiko einer PML mittels eines Formblattes für die neu eingeleitete Behandlung bzw. mittels eines Formblattes für die Fortsetzung der Behandlung.
- Sorgfältige Nutzen-Risiko-Abwägung nach zweijähriger Behandlung in Rücksprache mit dem Patienten.
- Durchführung einer Magnetresonanztomographie (MRT) innerhalb von drei Monaten vor Einleitung der Behandlung mit TYSABRI® und Wiederholungsuntersuchungen auf jährlicher Basis zur Aktualisierung der Referenzaufnahme.
- Anhaltende klinische Wachsamkeit.
- Sofortiges Absetzen von TYSABRI® bei Verdacht auf das Vorliegen einer PML mit anschließender angemessener diagnostischer Abklärung, die eine Standard-MRT-Untersuchung und Lumbalpunktion einschließen sollte.
- Die Behandlung der Patienten sollte vorzugsweise im Rahmen nationaler Studienregister oder Studien nach der Markteinführung erfolgen.

**Weitere Informationen zu dieser Sicherheitsproblematik**

Die progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) ist eine seltene, fortschreitend verlaufende und demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems, die in der Regel zum Tod oder einer schweren Behinderung führt. Die PML wird hervorgerufen durch eine Aktivierung des JC-Virus, einem Polyoma-Virus, mit dem sich die Mehrzahl der gesunden Erwachsenen infiziert, ohne daran zu erkranken. Die Infektion mit dem JC-Virus verläuft gewöhnlich latent und eine PML entwickelt sich typischerweise nur bei immungeschwächten Patienten. Die zur Aktivierung der latenten Infektion führenden Faktoren sind noch nicht vollständig geklärt.

Die Inzidenz der PML scheint mit der Länge der Behandlungsdauer mit TYSABRI® zuzunehmen, insbesondere nach zwei Jahren. Bei den bislang aufgetretenen PML-Fällen lag die Dauer der Exposition zwischen etwa 12 und 44 Dosen, wobei die Mehrzahl der Fälle bei Patienten auftrat, die länger als zwei Jahre behandelt wurden.

### **Weitere Informationen zu den Empfehlungen für medizinische Fachkreise**

#### **Wenn ein Patient eine PML entwickelt, dann muss TYSABRI® endgültig abgesetzt werden.**

Die Verordnung von TYSABRI® muss in Übereinstimmung mit der Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) und entsprechend der „Arztinformation und Managementleitlinien“ erfolgen.

Die Patienten müssen regelmäßig auf neu auftretende oder sich verschlechternde neurologische Symptome oder Zeichen untersucht werden, die auf eine PML hindeuten könnten (wie Denk- und Sehstörungen, Hemiparese, veränderter Mental Status oder Verhaltensauffälligkeiten). Wenn eine PML vermutet wird, dann müssen weitere Gaben so lange ausgesetzt werden bis eine PML ausgeschlossen wurde.

Der behandelnde Arzt sollte den Patienten daraufhin untersuchen, ob die Symptome für eine neurologische Dysfunktion sprechen, und, falls ja, ob diese Symptome möglicherweise auf das Vorliegen einer PML hindeuten. Im Zweifelsfall ist die Durchführung weiterer diagnostischer Maßnahmen wie eine Magnetresonanztomographie (MRT), vorzugsweise mit Kontrastmittel, eine Liquoruntersuchung zum Nachweis von JC-Virus-DNS und eine erneute neurologische Untersuchung in Betracht zu ziehen.

Nach Feststellung einer PML wurde in den meisten Fällen ein Plasmaaustausch (PLEX) bzw. eine Immunadsorption (IA) zur schnelleren Reduktion des TYSABRI®-Spiegels im Blut durchgeführt. Die Auswirkungen eines Plasmaaustausches auf die Wiederherstellung der Lymphozytenmigration und dessen klinischer Nutzen sind letztlich nicht bekannt.

Die Anwendung eines Plasmaaustausches bzw. einer Immunadsorption (PLEX bzw. IA) beschleunigt die Entwicklung eines IRIS (inflammatorisches Immunrekonstitutionssyndrom) in den folgenden Tagen bis Wochen. Bei einem IRIS handelt es sich wahrscheinlich um nichts anderes als eine beschleunigte Viruselimination, hervorgerufen durch die wiederhergestellte Immunkompetenz, die zu schweren Komplikationen führen kann. Während der Remission einer PML sollte eine Überwachung bezüglich der Entwicklung eines IRIS und eine geeignete Behandlung der damit einhergehenden entzündlichen Reaktion erfolgen.

Bei den ersten Anzeichen eines IRIS kann eine Behandlung mit hoch dosierten systemischen Steroiden eingeleitet werden. Patienten mit Anzeichen und Symptomen eines IRIS sollten intensivmedizinisch überwacht werden. Eine prophylaktische Behandlung mit Steroiden wird derzeit nicht empfohlen, da nicht bekannt ist, ob eine prophylaktische Gabe von Steroiden die Elimination des JC-Virus aus PML-Läsionen behindern und sich damit negativ auf die Rückbildung der PML auswirken könnte. Weitere Informationen sind der aktualisierten „Arztinformation und Managementleitlinien“ zu entnehmen.

Zudem wird den Patienten empfohlen, ihre Partner oder Pflegepersonen über ihre Behandlung zu informieren, da diese möglicherweise Symptome bemerken könnten, derer sich der Patient selbst nicht bewusst ist.

Der Inhalt dieses Schreibens wurde mit den Europäischen Behörden abgestimmt.

### **Aufforderung zur Meldung**

Bitte denken Sie daran, dass jeder Verdacht einer unerwünschten Arzneimittelwirkung unter Anwendung von TYSABRI<sup>®</sup> entweder an die Abteilung Pharmakovigilanz der Biogen Idec GmbH (Kontaktdetails s.u.) oder an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ; <http://www.akdae.de/>) oder an das Paul-Ehrlich-Institut (PEI; <http://www.pei.de/>) in der üblichen Weise gemeldet werden sollte.

Biogen Idec GmbH  
Abteilung Pharmakovigilanz  
Carl-Zeiss-Ring 6  
85737 Ismaning  
Tel.: +49(0) 89/99 617 0  
Fax: +49(0) 89/99 617 198

### **Ansprechpartner**

Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an:

Dr. med. Colin Wernsdörfer, Biogen Idec GmbH  
E-Mail [Colin.Wernsdoerfer@biogenidec.com](mailto:Colin.Wernsdoerfer@biogenidec.com)

Mit freundlichen Grüßen

ppa. Dr. med. Colin Wernsdörfer  
Medizinischer Direktor  
Biogen Idec GmbH



Dr Grainne Quinn  
Elan



Dr Glyn Belcher  
Biogen Idec

