



Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe*

Informationsbroschüre für Angehörige der Heilberufe

Dieser Leitfaden wurde als verpflichtender Teil der Zulassung in Abstimmung mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) erstellt und als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt. Dadurch soll sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die Natalizumab 150 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Diese ergänzende Informationsbroschüre ist zur Verwendung durch Angehörige der Heilberufe bestimmt, die Tysabri s.c. außerhalb der Klinik bzw. Arztpraxis verabreichen.

Sie enthält relevante Hintergrundinformationen zur Progressiven Multifokalen Leukenzephalopathie (PML), um ein besseres Verständnis und eine bessere Verwendbarkeit der Checkliste für die Verabreichung außerhalb der Klinik bzw. Arztpraxis zu ermöglichen, die vor jeder Verabreichung von Tysabri s.c. außerhalb der Klinik bzw. Arztpraxis für jeden Patienten ausgefüllt werden muss. Sie ist zusammen mit der Checkliste für die Verabreichung außerhalb der Klinik bzw. Arztpraxis als Anhang 5 zu Arzt*-Information und Management-Leitlinien für Patienten mit Multipler Sklerose verfügbar.

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 Arzneimittels. 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 $\leq 0,9$ 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.

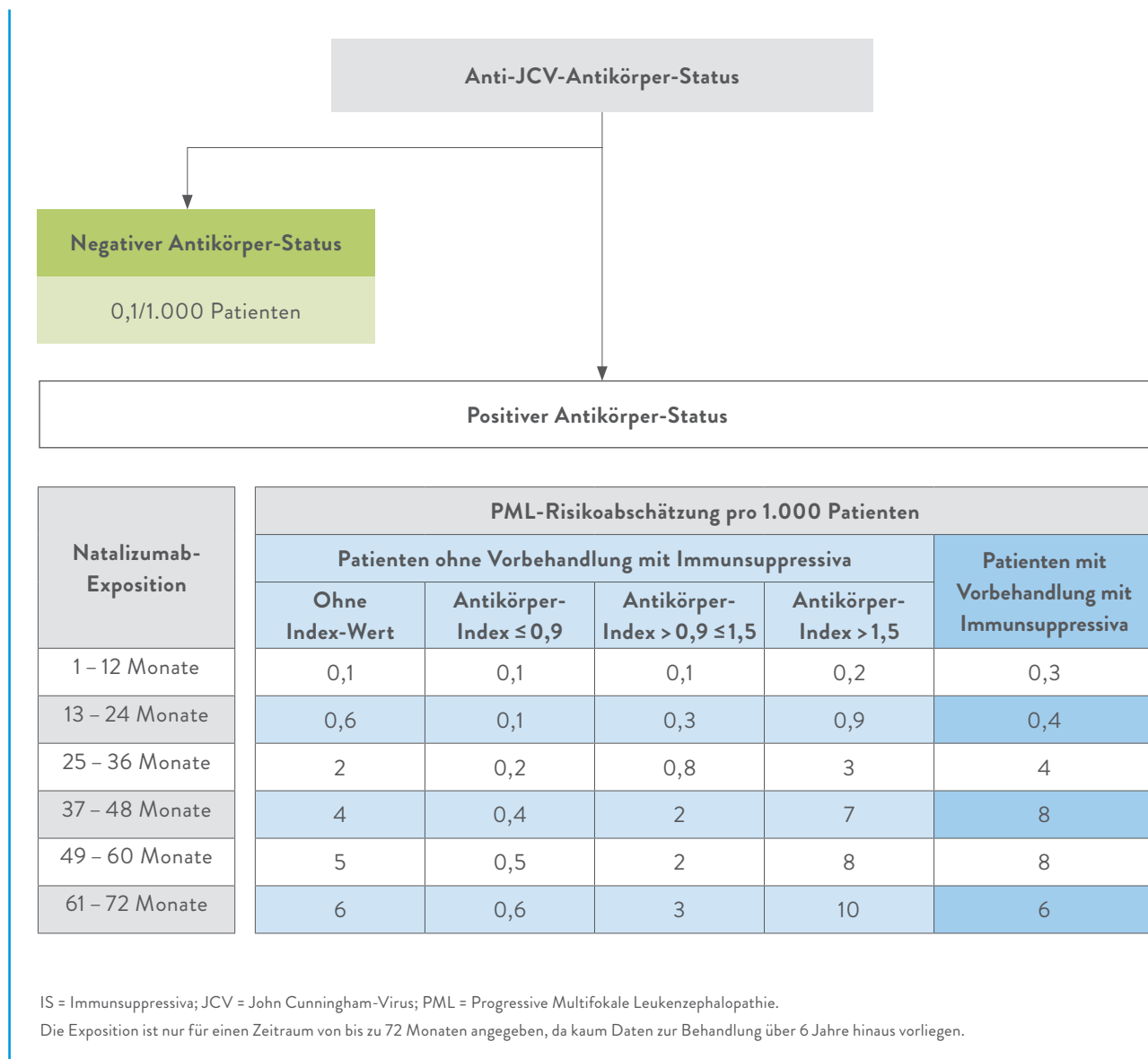
Der Algorithmus zur PML-Risikoabschätzung (Abbildung 1) fasst das PML-Risiko nach Anti-JCV-Antikörperstatus, IS-Vorbehandlung und TYSABRI-Therapiedauer (nach Behandlungsjahr) zusammen und stratifiziert dieses Risiko nach verfügbarem Indexwert.

- **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 beinhaltet: 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.

Empfohlene Patientenüberwachung

Es liegt in der Verantwortung des Facharztes, 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.

Abbildung 1: Algorithmus zur PML-Risikoabschätzung



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

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 mitberücksichtigt werden.**

Patienten, deren Partner und Pflegepersonal müssen über die Symptome, die frühzeitig auf eine PML hinweisen können, aufgeklärt werden. 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).

Wie in der Checkliste für die Verabreichung außerhalb der Klinik bzw. Arztpraxis angegeben, müssen Angehörige der Heilberufe, die TYSABRI s.c. außerhalb der Klinik bzw. Arztpraxis (z. B. zu Hause) verabreichen, ihre Bedenken bei Verdacht auf PML an den Facharzt weiterleiten, wobei es in der Verantwortung des Facharztes liegt, die nächsten Schritte hinsichtlich der Angemessenheit und des Zeitpunkts der Verabreichung von TYSABRI festzulegen.

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 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 Ver-

dacht 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.

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

Tabelle 1: 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

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. **Tabelle 1** 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 und Angehörigen der Heilberufe 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 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.

Weiteres Schulungsmaterial zu PML finden Sie in „Arzt*-Information und Management-Leitlinien für Patienten mit Multipler Sklerose, die TYSABRI™ (i.v. & s.c.) erhalten“, auf welche die behandelnden Ärzte nach eigenem Ermessen zurückgreifen können.

Fachliche Unterstützung

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 zu Arzt-Information und Management-Leitlinien für Patienten mit Multipler Sklerose). Weitere Exemplare können unter der aufgeführten Kontaktadresse angefordert werden. Wie in der Checkliste für die Verabreichung außerhalb der Klinik bzw. Arztpraxis („Meldung von Nebenwirkungen“) angegeben, muss der behandelnde Arzt sicherstellen, dass der Patient über seinen Patientenpass verfügt.

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 vor der Anwendung zu verwendende Checkliste für die Verabreichung außerhalb der Klinik bzw. Arztpraxis und der dazugehörige Entscheidungsbaum zur Verfügung gestellt (siehe Anhang 5 zu Arzt-Information und Management-Leitlinien für Patienten mit Multipler Sklerose). Hierbei handelt es sich um beauftragtes 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.

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 der Klinik bzw. Arztpraxis vor der Verabreichung von TYSABRI s.c. einen Medikamentenabgleich in 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.

Literatur

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.

