

25/04/2016
EMA/266665/2016

EMA bestätigt Empfehlungen zur Minimierung des Risikos für die Hirninfektion PML im Zusammenhang mit Tysabri

Bei Patienten mit hohem Risiko sollten häufigere MRT-Untersuchungen in Erwägung gezogen werden

Am 25. Februar 2016 schloss die EMA ihre Überprüfung des bekannten Risikos für progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) im Zusammenhang mit dem Arzneimittel Tysabri (Natalizumab) gegen multiple Sklerose ab und bestätigte erste Empfehlungen¹ zur Minimierung dieses Risikos.

PML ist eine seltene Hirninfektion, die durch das John Cunningham (JC)-Virus ausgelöst wird. Das Virus kommt in der Allgemeinbevölkerung sehr häufig vor und ist normalerweise harmlos; es kann jedoch bei Personen mit geschwächtem Immunsystem PML verursachen. Die häufigsten Symptome von PML sind zunehmende Schwäche, Sprach- und Kommunikationsschwierigkeiten, Sehkraftveränderungen und in manchen Fällen eine Veränderung der Stimmung oder des Verhaltens. PML ist eine sehr ernsthafte Erkrankung, die zu schwerer Behinderung oder zum Tod führen kann.

Kürzlich durchgeführte Studien legen nahe, dass eine frühzeitige Erkennung und Behandlung der PML bei asymptomatischer Erkrankung (wenn sich die Erkrankung noch im Anfangsstadium befindet und keine Symptome aufweist) den Ausgang für die Patienten verbessern kann. Asymptomatische Fälle von PML können auf MRT-Aufnahmen erkannt werden, und Experten im Bereich der MRT und der multiplen Sklerose sind sich einig, dass durch vereinfachte MRT-Protokolle (mit denen kürzere Verfahren ermöglicht und die Belastung für die untersuchten Patienten begrenzt werden können) die Erkennung von PML-Läsionen möglich ist. Sämtliche Patienten, die Tysabri einnehmen, sollten mindestens einmal jährlich einer vollständigen MRT-Untersuchung unterzogen werden; allerdings hat die EMA auf Grundlage der neuen Daten empfohlen, dass bei Patienten mit höherem Risiko für PML häufigere MRT-Untersuchungen (z. B. alle 3 bis 6 Monate) unter Verwendung vereinfachter Protokolle in Erwägung gezogen werden sollten. Wenn auf PML hinweisende Läsionen entdeckt werden, sollte das MRT-Protokoll um eine „kontrastverstärkte T1-gewichtete MRT“ erweitert und die Untersuchung der Rückenmarksflüssigkeit auf das Vorhandensein des JC-Virus (JCV) in Erwägung gezogen werden.

Neue Daten aus großen klinischen Studien legen außerdem nahe, dass bei Patienten, die vor Einleitung der Therapie mit Tysabri nicht mit Immunsuppressiva (Arzneimitteln, die die Aktivität des Immunsystems reduzieren) behandelt wurden, die Konzentration von Anti-JCV-Antikörpern („Antikörper-Index“) im Blut mit der Höhe des Risikos für PML in Zusammenhang steht. Angesichts der

¹ [Empfehlungen des PRAC](#) vom 11. Februar 2016

neuen Datenlage wird bei Patienten von einem höheren Risiko für das Auftreten von PML ausgegangen, wenn sie:

- positiv auf das JC-Virus getestet wurden, und
- seit mehr als 2 Jahren mit Tysabri behandelt werden und
- entweder vor Beginn der Therapie mit Tysabri ein Immunsuppressivum angewendet haben oder aber keine Immunsuppressiva angewendet haben und einen hohen Anti-JVC-Antikörper-Index aufweisen.

Bei diesen Patienten sollte die Behandlung mit Tysabri nur fortgesetzt werden, wenn der Nutzen gegenüber den Risiken überwiegt.

Wenn zu einem beliebigen Zeitpunkt PML vermutet wird, muss die Behandlung mit Tysabri bis zum Ausschluss von PML unterbrochen werden.

Die Empfehlungen der EMA basieren auf einer ersten Überprüfung durch ihren Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC). Die Empfehlungen des PRAC wurden an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) weitergeleitet; dieser bestätigte die Empfehlungen und verabschiedete sein abschließendes Gutachten. Das Gutachten des CHMP wurde anschließend an die Europäische Kommission weitergeleitet, die einen EU-weit gültigen, rechtlich bindenden Beschluss verabschiedete.

Informationen für Patienten

- Im Zusammenhang mit dem Arzneimittel Tysabri gegen multiple Sklerose besteht bekanntermaßen ein geringes Risiko für progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML; eine ernsthafte Hirninfektion). Es wurden neue Empfehlungen ausgegeben, die der frühzeitigen Erkennung von PML und der Verbesserung des Ausgangs für Patienten dienlich sein könnten.
- Ihr Risiko für PML hängt von mehreren Faktoren ab, wie z. B. ob Sie Antikörper gegen das JC-Virus in Ihrem Blut haben (ein Zeichen dafür, dass Sie in der Vergangenheit bereits dem Virus, das PML verursacht, ausgesetzt waren) und in welcher Konzentration diese Viren vorliegen, wie lange Sie bereits mit Tysabri behandelt werden sowie von der Frage, ob Sie vor Beginn der Behandlung mit Tysabri mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ihr Immunsystem unterdrücken. Auf der Grundlage dieser Faktoren kann Ihnen Ihr Arzt Informationen über Ihr Risiko für PML geben.
- Vor Beginn der Behandlung mit Tysabri und anschließend regelmäßig während Ihrer Behandlung wird Ihr Arzt Blutuntersuchungen zur Messung der Konzentration von Antikörpern gegen das JC-Virus sowie MRT-Untersuchungen zur Überwachung Ihres Zustandes durchführen. Ihr Arzt wird Sie außerdem auf Anzeichen und Symptome hin untersuchen, die auf PML hinweisen. Diese Tests können häufiger erfolgen, wenn bei Ihnen von einem höheren Risiko für PML ausgegangen wird.
- Wenn PML vermutet wird, wird Ihr Arzt die Behandlung mit Tysabri unterbrechen, bis PML ausgeschlossen werden kann.
- Symptome von PML können denen eines Schubs der multiplen Sklerose ähneln und unter anderem zunehmende Schwäche, Sprach- und Kommunikationsschwierigkeiten, Sehstörungen und in manchen Fällen eine Veränderung der Stimmung oder des Verhaltens umfassen. Wenn Sie glauben, dass sich Ihre Krankheit verschlimmert oder wenn Sie während der Anwendung von Tysabri und in einem Zeitraum von bis zu 6 Monaten nach Absetzen von Tysabri neue oder ungewöhnliche Symptome bemerken, sprechen Sie so bald wie möglich mit Ihrem Arzt.

- Weitere Informationen über das Risiko für PML im Zusammenhang mit Tysabri finden Sie auf dem Patientenpass, den Ihnen Ihr Arzt ausgehändigt hat. Es ist wichtig, dass Sie diesen Pass sorgfältig lesen. Führen Sie diesen Pass mit sich und sorgen Sie dafür, dass Ihr(e) Partner(in) oder Ihre Betreuungsperson über dessen Inhalt im Bilde ist.
- Wenn Sie Fragen oder Bedenken haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Ihren Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Informationen für Angehörige der Gesundheitsberufe

Bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung von PML bei mit Tysabri behandelten Patienten sind das Vorhandensein von Antikörpern gegen das JC-Virus (JCV), die Behandlung mit Tysabri über einen Zeitraum von mehr als zwei Jahren und die vorangegangene Anwendung von Immunsuppressiva. Zusammengefasste (gepoolte) Daten aus großen klinischen Studien legen nahe, dass bei Patienten, die zuvor keine Immunsuppressiva angewendet haben, die Stärke der Anti-JCV-Antikörperreaktion (Antikörperindex) mit der Höhe des Risikos für PML in Zusammenhang steht. Auf der Grundlage dieser Daten sind aktualisierte Risikoabschätzungen für PML² bei mit Tysabri behandelten Anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten verfügbar (siehe nachstehende Tabelle 1):

Tabelle 1: PML-Risikoabschätzungen pro 1 000 Patienten bei Anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten*

Dauer der Anwendung von Tysabri	Keine Vorbehandlung mit Immunsuppressiva				Vorbehandlung mit Immunsuppressiva
	Kein Indexwert	Indexwert von 0,9 oder weniger	Indexwert von 0,9 bis 1,5	Indexwert von mehr als 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

*aus „Arztinformation und Managementleitlinien“ für Tysabri

² Die PML-Risikoabschätzungen wurden mithilfe der Sterbetafel-Methode, basierend auf der zusammengefassten (gepoolten) Kohorte von 21 696 Patienten, die an den klinischen Studien STRATIFY-2, TOP, TYGRIS und STRATA teilnahmen, abgeleitet. Eine weitere Stratifizierung des PML-Risikos durch das Anti-JCV-Antikörper-Indexintervall bei Patienten ohne Vorbehandlung mit Immunsuppressiva wurde durch die Kombination des allgemeinen jährlichen Risikos mit der Verteilung der Antikörper-Indizes abgeleitet.

Die vorstehend genannten aktualisierten Risikoabschätzungen zeigen, dass das Risiko für die Entwicklung einer PML gering und bei Antikörper-Indexwerten von 0,9 oder weniger niedriger als zuvor geschätzt ist, jedoch bei Patienten mit Indexwerten von mehr als 1,5, die seit mehr als 2 Jahren mit Tysabri behandelt werden, erheblich ansteigt. Bei Patienten, die negativ auf Anti-JCV-Antikörper getestet wurden, bleibt die Abschätzung des PML-Risikos unverändert, und zwar bei einem Wert von 0,1 pro 1 000 Patienten.

Eingehendere Informationen zur Risikostratifizierung, Diagnose und Behandlung von PML werden in die aktualisierten „Arztinformation und Managementleitlinien“ für Tysabri aufgenommen.

Angehörige der Gesundheitsberufe sollten die folgenden Empfehlungen befolgen:

- Vor Beginn der Behandlung mit Tysabri sollten Patienten und Betreuungspersonen über das Risiko für PML informiert werden. Patienten sollten angewiesen werden, sich in ärztliche Obhut zu begeben, wenn sie glauben, dass sich ihre Krankheit verschlimmert, oder wenn sie neue oder ungewöhnliche Symptome bemerken.
- Vor Beginn der Behandlung sollte zu Referenzzwecken ein Ausgangs-MRT verfügbar sein (in der Regel innerhalb von 3 Monaten), und es sollte ein Ausgangs-anti-JCV-Antikörper-Test erfolgen, um die PML-Risikostratifizierung zu unterstützen.
- Während der Behandlung mit Tysabri sollten die Patienten in regelmäßigen Abständen auf Anzeichen und Symptome neuer neurologischer Funktionsstörungen hin überwacht werden, und es sollte während der Behandlung mindestens einmal jährlich eine vollständige MRT-Untersuchung des Gehirns erfolgen.
- Bei Patienten mit höherem Risiko für PML sollten häufigere MRTs (z. B. alle 3-6 Monate) unter Verwendung eines verkürzten Protokolls (z. B. FLAIR, T2-gewichtete und diffusionsgewichtete Bildgebung) in Betracht gezogen werden, da eine frühzeitigere Erkennung der PML bei asymptomatischen Patienten mit einem verbesserten Ausgang der PML einhergeht.
- Bei der Differentialdiagnose von Patienten, die mit neurologischen Symptomen und/oder neuen Hirnläsionen im MRT vorstellig werden, sollte eine PML in Betracht gezogen werden. Es wurden Fälle von asymptomatischer PML basierend auf MRT-Untersuchung und positivem Nachweis von JCV-DNA im Liquor berichtet.
- Wenn PML vermutet wird, sollte das MRT-Protokoll um eine kontrastverstärkte T1-gewichtete Bildgebung und eine Untersuchung des Liquors auf das Vorliegen von JCV-DNA mittels ultrasensitiver Polymerase-Kettenreaktion in Erwägung gezogen werden.
- Wenn zu einem beliebigen Zeitpunkt PML vermutet wird, muss die Behandlung mit Tysabri bis zum Ausschluss von PML unterbrochen werden.
- Die Untersuchung auf Anti-JCV-Antikörper sollte bei Antikörper-negativen Patienten alle 6 Monate erfolgen. Patienten mit niedrigen Indexwerten und ohne Vorbehandlung mit Immunsuppressiva in der Anamnese sollten nach Erreichen des 2-Jahres-Behandlungszeitpunktes ebenfalls alle 6 Monate erneut getestet werden.
- Nach 2-jähriger Behandlung sollten Patienten erneut über das Risiko für PML im Zusammenhang mit Tysabri informiert werden.
- Patienten und Betreuungspersonen sollte geraten werden, dass sie bis zu 6 Monate nach Absetzen von Tysabri hinsichtlich des PML-Risikos wachsam bleiben sollen.

Weitere Informationen über das Arzneimittel

Tysabri ist ein Arzneimittel zur Behandlung von Erwachsenen mit hochaktiver multipler Sklerose (MS), einer Erkrankung der Nerven, bei der eine Entzündung die Schutzhülle der Nerven zerstört. Tysabri wird bei der sogenannten „schubförmig remittierenden“ MS (d. h., der Patient hat immer wieder Anfälle – sogenannte Schübe, gefolgt von Zeiten ohne Symptome – sogenannte Remissionen) eingesetzt. Es wird eingesetzt, wenn die Krankheit auf die Behandlung mit einem Interferon-beta oder Glatirameracetat (andere Arten von Arzneimitteln, die bei MS angewendet werden) nicht angesprochen hat oder schwerwiegend ist und rasch fortschreitend verläuft.

Der Wirkstoff in Tysabri, Natalizumab, ist ein monoklonaler Antikörper (eine Art von Protein), der so entwickelt wurde, dass er einen bestimmten Teil eines Proteins mit der Bezeichnung „Integrin $\alpha 4\beta 1$ “ erkennt und daran bindet. Dieses Protein findet sich auf der Oberfläche der meisten Leukozyten (der weißen Blutkörperchen, die am Entzündungsprozess beteiligt sind). Indem es an das Integrin bindet, hindert Natalizumab die Leukozyten daran, vom Blut in das Gehirn überzugehen, wodurch die durch MS bedingte Entzündung und Nervenschädigung reduziert wird.

Tysabri wurde im Juni 2006 in der Europäischen Union zugelassen.

Weitere Informationen zum Verfahren

Die Überprüfung von Tysabri wurde am 7. Mai 2015 auf Antrag der Europäischen Kommission gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingeleitet.

Die Überprüfung erfolgte zunächst durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC), den für die Bewertung von Sicherheitsfragen bei Humanarzneimitteln zuständigen Ausschuss, der eine Reihe von Empfehlungen aussprach. Die Empfehlungen des PRAC wurden an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP), der für Fragen zu Humanarzneimitteln zuständig ist, weitergeleitet; der CHMP verabschiedete das abschließende Gutachten der Agentur.

Das Gutachten des CHMP wurde an die Europäische Kommission weitergeleitet, die am 25/04/2016 einen endgültigen, in allen EU-Mitgliedstaaten rechtlich bindenden Beschluss verabschiedete.

Kontaktinformationen unserer Pressesprecherin

Monika Benstetter

Tel.: +44 (0)20 3660 8427

E-Mail: press@ema.europa.eu