

August 2008

Direkte Benachrichtigung der Fachkreise über den Zusammenhang zwischen Natalizumab (TYSABRI®) und einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML)

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

Zusammenfassung

- Ende Juli 2008 wurden zwei Fälle einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) bei Patienten mit Multipler Sklerose (MS) berichtet, die Natalizumab (TYSABRI®) nach Markteinführung in Europa erhalten hatten.
- In diesen Fällen war TYSABRI® als Monotherapie über etwa 17 bzw. 14 Monate verabreicht worden.
- Die klinische Wachsamkeit des verordnenden Arztes im Hinblick auf das mögliche Auftreten einer PML im Zusammenhang mit TYSABRI® war für die Erkennung dieser beiden Fälle entscheidend.
- Diese Fälle unterstreichen die Bedeutung für:
  - o eine anhaltende klinische Wachsamkeit über die gesamte Dauer der Behandlung hinweg;
  - o eine sofortige Beendigung der Behandlung mit TYSABRI® bei Verdacht auf eine PML mit anschließender entsprechender klinischer Untersuchung einschließlich Magnetresonanztomographie (MRT) und Lumbalpunktion.
- Der Inhalt dieses Schreibens wurde in Abstimmung mit den Europäischen Behörden vereinbart.

### Weitere Informationen zur Sicherheit

Die PML ist eine sich subakut entwickelnde Erkrankung des ZNS, die durch eine Reaktivierung des JC-Virus vorwiegend bei immungeschwächten Patienten hervorgerufen wird. Die PML führt gewöhnlich zu schwerer Behinderung oder zum Tod.

Insgesamt sind bislang vier Fälle einer PML bei mit TYSABRI® behandelten MS-Patienten bekannt.

Zwei Fälle waren bei Patienten beobachtet worden, die TYSABRI® in Kombination mit Interferon beta im Rahmen klinischer Studien vor der Zulassung erhalten hatten. Nach Angaben in der Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) ist die Kombinationstherapie daher kontraindiziert. Einer der beiden Fälle verlief tödlich.

Die beiden Ende Juli 2008 berichteten Fälle waren nach der Markteinführung aufgetreten. Hier war TYSABRI® als Monotherapie über etwa 17 bzw. 14 Monate verabreicht worden. In beiden Fällen konnte die Diagnose auf der Grundlage der klinischen Anzeichen und Symptome, des MRT-Befundes sowie des Nachweises von DNS des JC-Virus im Liquor cerebrospinalis (CSF) gesichert werden. Bei beiden Patienten wurde ein Plasmaaustausch vorgenommen, um TYSABRI® aus dem Kreislauf zu eliminieren, und beide werden aktiv nachverfolgt.

### **Diese Fälle unterstreichen die Bedeutung der klinischen Wachsamkeit für das Management von mit TYSABRI® behandelten Patienten.**

Seit Juni 2008 werden etwa 31.800 MS-Patienten weltweit mit TYSABRI® behandelt. Unter Berücksichtigung sämtlicher mit TYSABRI® behandelter Patienten, also sowohl der im Rahmen klinischer Studien als auch der nach der Markteinführung behandelten Patienten, sind etwa 13.900 Patienten mindestens ein Jahr und circa 6.600 Patienten mindestens 18 Monate mit TYSABRI® behandelt worden. Das absolute Risiko für eine PML bei mit TYSABRI® behandelten Patienten kann nicht genau eingeschätzt werden.

### Weitere Informationen zu den Empfehlungen für Fachkreise

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

- Die Verordnung von TYSABRI® muss in absolutem Einklang mit der Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels) und entsprechend der Arzt-Information und Management-Leitlinien erfolgen.
- Vor der Einleitung der Behandlung mit TYSABRI® sollte ein neueres MRT vorliegen. Während der Behandlung müssen die Patienten in regelmäßigen Abständen auf neu aufgetretene oder sich verschlechternde neurologische Symptome bzw. Anzeichen für eine PML hin untersucht werden. Im Fall neu

aufgetretener neurologischer Symptome muss die weitere Gabe bis zum Ausschluss einer PML ausgesetzt werden.

- Der Arzt muss im Rahmen einer Untersuchung des Patienten ermitteln, ob die Symptome auf eine neurologische Funktionsstörung hindeuten, und falls ja, ob diese Symptome typisch für eine MS sind oder möglicherweise für eine PML sprechen. Wenn diese eine PML vermuten lassen oder wenn irgendwelche Zweifel bestehen, ist die Behandlung mit TYSABRI<sup>®</sup> zu beenden und es müssen weitergehende Untersuchungen durchgeführt werden, die ein Magnetresonanztomogramm, Lumbalpunktion zum Nachweis von JC-Virus-DNS im Liquor cerebrospinalis (CSF) sowie neurologische Kontrolluntersuchungen beinhalten sollten. Sobald eine PML ausgeschlossen wurde, kann TYSABRI<sup>®</sup> erneut verabreicht werden.
- TYSABRI<sup>®</sup> ist kontraindiziert bei Patienten mit erhöhtem Risiko für opportunistische Infektionen, zu denen auch immungeschwächte Patienten gehören (wie Patienten, die aktuell immunsupprimierende Therapien erhalten, oder solche, die durch frühere Therapien z. B. mit Mitoxantron oder Cyclophosphamid immungeschwächt sind).

Weitere ausführliche Anleitungen zur Behandlung von mit TYSABRI<sup>®</sup> behandelten Patienten sind dem Dokument „Arzt-Information und Management-Leitlinien für Multiple Sklerose-Patienten, die TYSABRI<sup>®</sup>“ zu entnehmen.

#### Aufforderung zur Meldung

Bitte denken Sie daran, über jeden Verdachtsfall eines unerwünschten Ereignisses nach der Anwendung von TYSABRI<sup>®</sup> Bericht zu erstatten.

#### Kommunikation

Für weitere Informationen wenden Sie sich bitte an:

Dr. 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 Elias Kouchakji  
Elan

Dr Glyn Belcher  
Biogen Idec

