

Zug, im September 2016

### **WICHTIGE MITTEILUNG**

TYSABRI® (Natalizumab, 300mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)

### **TYSABRI®: Aktualisierung der Massnahmen zur Minimierung des PML-Risikos**

Sehr geehrte Damen und Herren

In Absprache mit Swissmedic möchte Biogen Switzerland AG Sie über den aktuellsten Stand der wichtigsten Massnahmen zur Minimierung des Risikos einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) bei mit TYSABRI® behandelten Patienten informieren. Wichtige neue Massnahmen sollen vor allem zur Früherkennung der PML beitragen, um den Krankheitsausgang der Betroffenen mit PML zu verbessern.

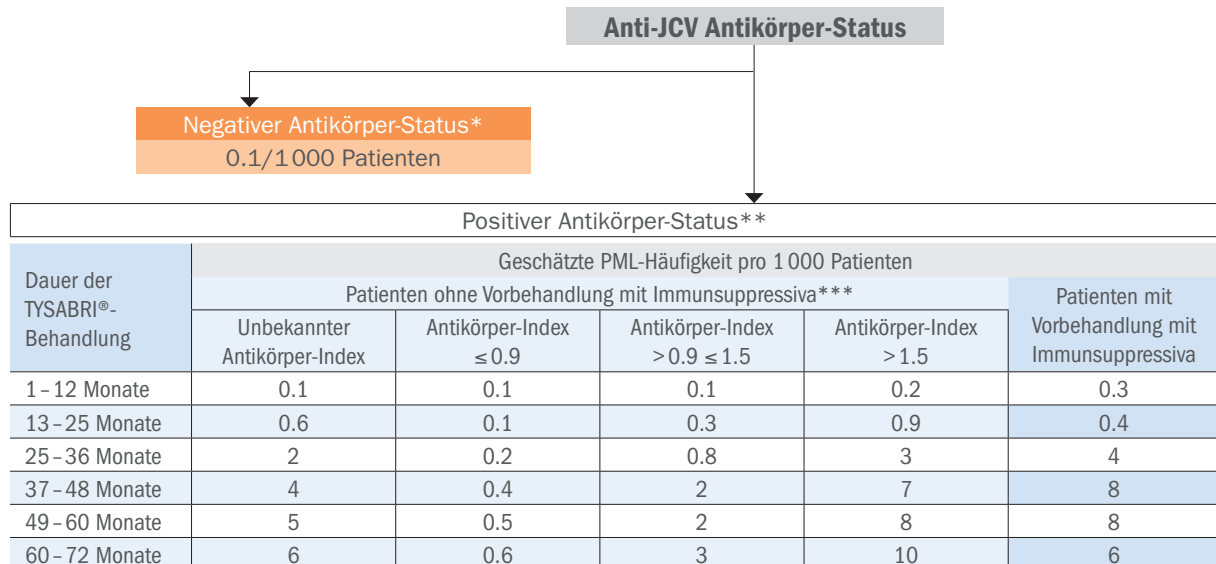
#### **Zusammenfassung**

- **Aktuelle Untersuchungen legen nahe, dass:**
  - eine bei Diagnosestellung klinisch asymptomatische PML im MRI früher erkannt werden kann und mit einer besseren Prognose verbunden ist,
  - häufigere MRI-Untersuchungen (z.B. alle 3 bis 6 Monate) für Patienten mit höherem PML-Risiko in Betracht gezogen werden sollten.
- Bei Patienten, die zuvor nicht mit Immunsuppressiva behandelt wurden und anti-JCV Antikörper positiv sind, korreliert die Höhe der anti-JCV Antikörper (anti-JCV Antikörper-Index) mit der Höhe des PML-Risikos.
  - Nach aktuellem Kenntnisstand ist das PML-Risiko bei Patienten, die länger als 2 Jahre mit TYSABRI® behandelt wurden, bei einem Indexwert von  $\leq 0.9$  assoziiert mit einer PML- Häufigkeit von weniger als 1 pro 1000 Patienten; wobei das PML-Risiko bei einem Indexwert von über 1.5 erheblich ansteigt.
- Ein höheres PML-Risiko haben Patienten:
  - die anti-JCV Antikörper positiv sind, deren TYSABRI®-Behandlungsdauer mehr als 2 Jahre beträgt und die zuvor mit Immunsuppressiva behandelt wurden oder
  - die einen anti-JCV Antikörper-Index von über 1.5 haben, deren TYSABRI®-Behandlungsdauer mehr als 2 Jahre beträgt und die zuvor nicht mit Immunsuppressiva behandelt wurden.
- Bei Patienten mit einem niedrigen anti-JCV Antikörper-Index und ohne Vorbehandlung mit Immunsuppressiva sollte der anti-JCV Antikörper-Index regelmässig neu bestimmt werden.

Weitere ausführliche Empfehlungen enthalten die Schulungsmaterialien (TYSABRI® Startdossier), die separat an Sie versendet werden. Bitte entnehmen Sie Anhang 1 eine Zusammenfassung.

## Hintergrundinformationen

Der aktualisierte Algorithmus zur PML-Risikoabschätzung bei mit TYSABRI® behandelten Patienten basiert auf mehreren grösseren klinischen Studien und enthält neu für Patienten ohne Vorbehandlung mit Immunsuppressiva Informationen über den Zusammenhang zwischen dem anti-JCV Antikörper-Index und dem Risiko der Entwicklung einer PML:



\* Die Abschätzung des PML-Risikos bei anti-JCV Antikörper-negativen Patienten erfolgte auf der Grundlage von nach der Marktzulassung erhobenen Daten von ungefähr 125 000 mit TYSABRI® behandelten Patienten.

\*\* Die Abschätzung des PML-Risikos bei anti-JCV Antikörper-positiven Patienten erfolgte ausgehend von der kombinierten Kohorte von 21696 Patienten aus 3 Beobachtungsstudien und einer klinischen Studie.

\*\*\* In diesen Studien wurden die folgenden 5 Immunsuppressiva am häufigsten angewendet: Mitoxantron, Methotrexat, Azathioprin, Cyclophosphamid und Mycophenolat.

## Empfehlungen für Fachpersonen

Die «Arzt-Information und Management-Leitlinien» enthalten umfassende Informationen zur Diagnose, Risiko-Stratifizierung und Behandlung von PML und werden mit der PML-Risikoabschätzung aktualisiert. Der Aufklärungsbogen zum Therapiebeginn, zur Fortsetzung und zum Absetzen der Therapie sowie der Patientenpass werden ebenfalls aktualisiert. Die Fach- und die Patienteninformation werden aktualisiert und auf der Webseite von Swissmedic aufgeschaltet unter [www.swissmedicinfo.ch](http://www.swissmedicinfo.ch).

## Kontaktperson Firma

Sollten Sie Fragen haben oder weitere Informationen zur Anwendung des Produktes benötigen, wenden Sie sich bitte an Biogen Switzerland AG, Dr. med. David Spitzmüller, Medical Affairs Manager, +41 41 728 64 22 (direkt), +41 41 728 74 44 (Zentrale) oder [switzerland.medinfo@biogen.com](mailto:switzerland.medinfo@biogen.com).

## Meldung unerwünschter Wirkungen

Für Meldungen vermuteter unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) empfiehlt Swissmedic, das dafür entwickelte Meldeportal zu verwenden. Mit dem sogenannten Electronic Vigilance System (EIVIS) können UAW direkt gemeldet werden (alle erforderlichen Informationen sind zu finden unter [www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) → Marktüberwachung → Pharmacovigilance).

Freundliche Grüsse

**Biogen Switzerland AG**

**Simone Rey-Riek**  
Head Medical Affairs

**Dr. Lea La Bella**  
Head Regulatory Affairs

## Anhang 1

Folgende Massnahmen zur Minimierung des PML-Risikos werden empfohlen:

- **Vor Beginn der Behandlung mit TYSABRI®:**
  - Klären Sie die Patienten und ihre Pflegepersonen mit Hilfe des Aufklärungsbogens über das PML-Risiko auf.
  - Informieren Sie diese über mögliche erste klinische Symptome, auf die sie achten müssen und die Notwendigkeit, diese bei etwaigem Auftreten umgehend an Sie zu melden.
  - Führen Sie vor Behandlungsbeginn einen anti-JCV Antikörper-Test zur Unterstützung der Stratifizierung des PML-Risikos durch. Vor Beginn der Behandlung sollte eine aktuelle MRI-Aufnahme vorliegen (gewöhnlich nicht älter als 3 Monate), die als Vergleichsaufnahme herangezogen werden kann.
  
- **Während der Behandlung mit TYSABRI®:**
  - Überwachen Sie die Patienten klinisch in regelmässigen Abständen auf Anzeichen und Symptome einer neuen neurologischen Funktionsstörung (z. B. motorische, kognitive oder psychiatrische Symptome).
  - Führen Sie mindestens einmal im Jahr über die gesamte Behandlungsdauer hinweg eine umfassende MRI-Untersuchung des Gehirns durch.
  - Berücksichtigen Sie eine PML bei der Differentialdiagnose von Patienten, die mit neurologischen Symptomen und/oder neuen Hirnläsionen im MRI vorstellig werden. Beachten Sie, dass Fälle von asymptomatischer PML, basierend auf MRI-Untersuchung und positivem Nachweis von JCV-DNA im Liquor, berichtet wurden.
  - Führen Sie bei Patienten mit einem negativen anti-JCV Antikörper-Status alle 6 Monate anti-JCV Antikörper-Tests durch. Patienten mit niedrigen Index-Werten und ohne Vorbehandlung mit Immunsuppressiva sollten ab einer Behandlungsdauer von 2 Jahren ebenfalls alle 6 Monate erneut getestet werden.
  - Klären Sie die Patienten nach einer Behandlungsdauer von 2 Jahren erneut über das PML-Risiko mit TYSABRI® auf.

### **Für Patienten mit einem höheren PML-Risiko:**

Häufigere kraniale MRI-Untersuchungen zum Ausschluss einer PML (z. B. alle 3 bis 6 Monate) mittels einem verkürzten MRI-Protokoll (einschliesslich FLAIR, T2-gewichteter und diffusionsgewichteter Bildgebung) sollten in Betracht gezogen werden: Eine frühzeitigere PML-Erkennung bei asymptomatischen Patienten ist mit einem verbesserten Ausgang der Krankheit verknüpft.

- Bei Verdacht auf PML sollte das MRI-Protokoll um eine kontrastverstärkte T1-gewichtete Bildgebung erweitert werden. Der Liquor sollte ebenso auf das Vorhandensein von JCV-DNA mittels ultrasensitiver PCR untersucht werden.
- Eine ausschliessliche Beteiligung von grauer Substanz, insbesondere bei Patienten mit kleinen Läsionen wurde vereinzelt in MRI-Untersuchungen beobachtet.

### **Sollte zu irgendeinem Zeitpunkt der Verdacht auf PML aufkommen:**

- Unterbrechen Sie die Behandlung mit TYSABRI® sofort und führen Sie eine entsprechende diagnostische Abklärung durch bis eine PML ausgeschlossen werden kann.
  
- **Nach Absetzen von TYSABRI®:**
  - Raten Sie den Patienten und ihren Pflegepersonen, dass sie bis zu 6 Monate nach Absetzen der TYSABRI®-Behandlung in Bezug auf das PML-Risiko wachsam bleiben sollen.
  - Das bestehende MRI-Überwachungsprotokoll sollte weitere 6 Monate fortgeführt werden, da bei Patienten auch innerhalb dieses Zeitraums nach Absetzen der Therapie eine PML aufgetreten ist.