

Sehr geehrte Patientin,
sehr geehrter Patient,

seit 2006 steht mit dem monoklonalen Antikörper Natalizumab (Tysabri®/Tyruko®) ein Medikament zur Therapie der aktiven Verlaufsformen der schubförmigen Multiplen Sklerose (MS) zur Verfügung. Natalizumab wurde in großen klinischen Studien an MS-Patienten mit schubförmigem Verlauf getestet. Dabei hat sich das Medikament im Vergleich zu einer Placebo-Behandlung als wirksam erwiesen, da Krankheitsschübe reduziert und das Fortschreiten der Behinderung gebremst werden konnte. In der Europäischen Union ist Natalizumab für die Behandlung der aktiven, schubförmig-verlaufenden MS bei mangelhaftem oder fehlendem Ansprechen der Krankheit auf ein Therapeutikum für milde/moderate Verlaufsformen (z.B. Interferon-beta, Glatirameracetat, Dimethylfumarat oder Teriflunomid) zugelassen. Das Medikament ist auch zur Ersttherapie der MS zugelassen, sofern die Erkrankung rasch fortschreitet (d.h. wenn in einem Jahr mindestens zwei Schübe mit bleibender körperlicher Behinderung erlitten wurden und im Kernspintomogramm des Schädels Krankheitsaktivität nachweisbar ist).

Wir möchten Sie hiermit über die in den Zulassungsstudien gewonnenen Erkenntnisse informieren, über die Wirkweise des Medikaments aufklären und auf mögliche Nebenwirkungen hinweisen.

Wirkweise und Wirksamkeit:

In der AFFIRM-Studie wurde die Infusion von 300 mg Natalizumab (Tysabri®) alle vier Wochen gegen Placebo verglichen. Natalizumab (Tysabri®) reduzierte die durchschnittliche jährliche Schubrate um ca. 70% und die Behinderungsprogression um ca. 50% gegenüber Placebo. 2024 wurde mit Tyruko® das erste Biosimilar zu Tysabri® in Deutschland verfügbar. Zuvor wurde seine zu Tysabri® gleichwertige Wirksamkeit in der ANELOPE-Studie nachgewiesen.

Natalizumab ist ein Antikörper, der ein bestimmtes Molekül auf der Zelloberfläche von weißen Blutkörperchen blockiert und damit das Einwandern von Entzündungszellen in das Gehirn hemmt. Dadurch wird die für die MS typische Entzündung im Gehirn reduziert. Die Kehrseite dieses Wirkprinzips ist, dass eine erhöhte Gefahr besteht, eine schwere Infektion des Gehirns zu erleiden, die als PML (Progressive multifokale Leukenzephalopathie) bezeichnet wird. Zur kausalen Behandlung einer PML steht aktuell keine zugelassene Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung und die Erkrankung kann zu schwerer Behinderung oder sogar zum Tod führen.

Die PML wird durch das JC-Virus (JCV) verursacht. Dieses Virus weist in der Bevölkerung eine hohe Durchseuchung auf und etwa jeder zweite MS-Patient weist Antikörper gegen das Virus als Zeichen einer abgelaufenen, regelhaft asymptomatischen,

Infektion auf. Bei entsprechender Beeinträchtigung des Immunsystems (durch Infektionen, Tumorerkrankungen oder die Einnahme immunsuppressiver Medikamente) kann die ruhende Infektion jedoch reaktiviert werden und zu einer Infektion des Gehirns führen.

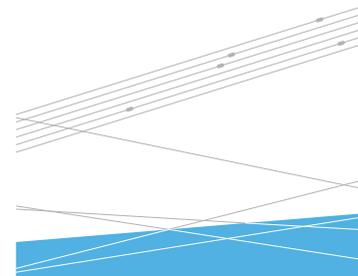
Stand August 2023 wurden 919 Fälle einer PML nach Therapie mit Natalizumab gesichert, wobei weltweit zu diesem Zeitpunkt etwa 264.000 Patienten behandelt wurden. Damit beträgt das PML-Risiko unter Natalizumab-Therapie über alle Patienten hinweg 3,48:1000. Das individuelle Risiko hängt jedoch deutlich von der Gesamtsituation des Patienten ab. In den ersten 24 Monaten beträgt das Risiko aktuelleren Berechnungen zufolge etwa 1:932, steigt danach jedoch an. Eine Vorbehandlung mit einem „immunsuppressiven“ Medikament (in den entsprechenden Studien waren dies alle Medikamente außer Glatirameracetat, Interferon-beta-Präparate, Kortison-Präparate und intravenöse Immunglobuline) erhöht das Risiko ebenfalls. Als weiterer Faktor, um das individuelle PML-Risiko zu bestimmen, dient der Antikörperstatus und -Index (d.h. ein relatives Maß der Menge der vorhandenen Antikörper) gegen das die PML-verursachende JC-Virus.

Die parallele Einnahme von Natalizumab und zusätzlichen immunmodulatorischen (Beta-Interferone, Glatirameracetat) oder immunsuppressiven Medikamenten (wie z. B. Mitoxantron, Azathioprin, Methotrexat) ist streng verboten. Ebenso darf Natalizumab nicht bei Vorliegen aktiver Tumorerkrankungen (ausgenommen weißer Hautkrebs) angewendet werden.

Nebenwirkungen:

In der Regel wird eine Therapie mit Natalizumab gut vertragen. Zu den häufigsten Nebenwirkungen zählen Kopfschmerzen, Harnwegsinfektionen, Atemwegserkrankungen, evtl. in Verbindung mit Schmerzen. Auch vermehrtes Auftreten von Völlegefühl wurde beschrieben. Leichter Schwindel und Übelkeit können während oder kurz nach der Infusion auftreten. In seltenen Fällen wurden – wie auch bei anderen eiweißhaltigen Infusionen – allergische Reaktionen beobachtet, die rasch behandelt werden müssen.

Das Gleiche gilt für schwere Infektionen, die ebenfalls selten unter Natalizumab auftreten können. Bei jeglicher Veränderung des Allgemeinbefindens, insbesondere bei Fieber, anhaltenden Atemwegsbeschwerden, Durchfall und natürlich auch neuen neurologischen Beschwerden wenden Sie sich bitte umgehend an Ihre behandelnde Ärztin/Ihren behandelnden Arzt oder ein MS-Zentrum in Ihrer Nähe.



Anti-JCV-Antikörperstatus					
negativ					
0,1 / 1.000 Patienten					
positiv					
Natalizumab-Behandlungsdauer	PML-Risikoabschätzung pro 1.000 Patienten				Patienten mit vorangegangener immunsuppressiver Behandlung
	Patienten ohne immunsuppressive Behandlung				
	ohne Indexwert*	Anti-körperindex ≤ 0,9	Anti-körperindex > 0,9 ≤ 1,5	Anti-körperindex > 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

Abb.: Ursprüngliche PML-Risikoabschätzungen, inklusive Stratifizierung nach Indexgrenzwert bei Anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten ohne vorangegangene immunsuppressive Behandlung.

Quelle: Arzt-Information & Management-Leitlinien für Patienten mit Multipler Sklerose, die Tysabri® erhalten. Version 19; Genehmigt vom PEI: Februar 2021.

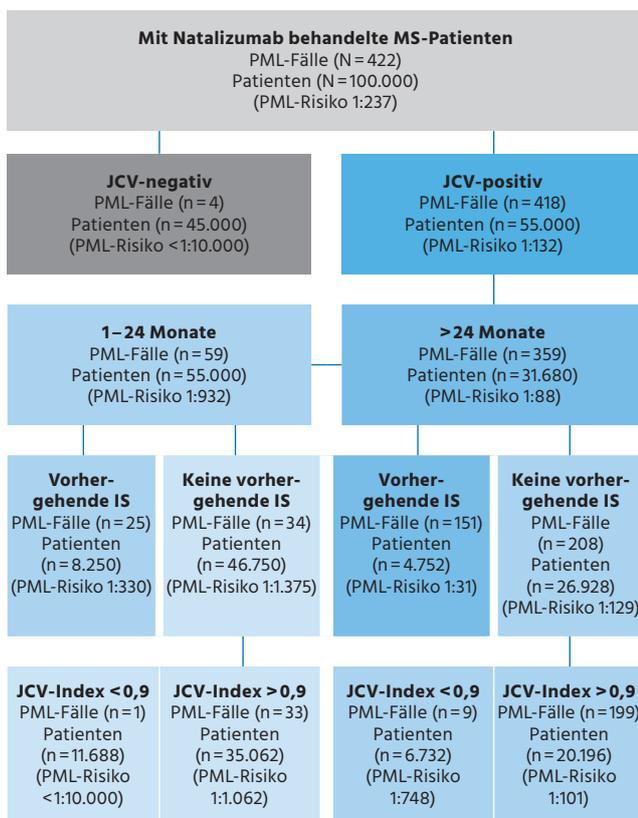


Abb. 2: Aktualisierte statistische Projektion des individuellen PML-Risikos basierend auf verfügbaren Daten zu Inzidenz sowie relativer Verteilung entsprechender Risikomarker aus dem Zeitraum 2014 – 2016. Diese Daten beziehen sich auf Befunde, die mit dem STRATIFY-Test erhoben wurden und die seinerzeit verfügbaren Daten zur Gesamtinzidenz der Natalizumab-PML.

Quelle: Schwab N, et al. Neurology. 2017; 88(12):1197-1205.

Schwangerschaft und Stillzeit:

Natalizumab sollte während der Schwangerschaft oder Stillzeit nur nach kritischer Nutzen-Risiko-Abwägung angewandt werden. Die Therapie sollte in diesem Fall durch ein spezialisiertes Zentrum erfolgen. Grundsätzlich sollte aber während der Behandlung mit Natalizumab und bis ca. drei Monate nach Absetzen des Medikaments eine wirksame Form der Empfängnisverhütung (Kontrazeption) durchgeführt werden.

Natalizumab geht in die Muttermilch über, daher sollte unter der Therapie nicht gestillt werden.

Sicherheitsabstände:

Natalizumab darf nur nach Sicherheitsabstand zu bestimmten anderen MS-Medikamenten eingesetzt werden. Dieser Sicherheitsabstand beträgt beispielsweise nach Absetzen von SIP-Rezeptor-Modulatoren Fingolimod (Gilenya®) oder Ozanimod (Zeposia®) mindestens vier Wochen, bei Siponimod (Mayzent®)/Ponesimod (Ponvory®) ein bis zwei Wochen, nach Absetzen von Mitoxantron, Azathioprin oder Methotrexat mindestens drei Monate, nach Cladribin (Mavenclad®) mindestens sechs Monate und nach Alemtuzumab (Lemtrada®), Ocrelizumab (Ocrevus®) und Ofatumumab (Kesimpta®) mindestens sechs bis zwölf Monate. Nach Absetzen von Glatirameracetat, von einem Interferon-beta-Präparat (Avonex®, Betaferon®, Extavia®, Rebif®, Plegridy®) oder Dimethylfumarat (Tecfidera®) und Diroximelfumarat (Vumerity®) ist kein bestimmter Sicherheitsabstand einzuhalten, sofern keine Lymphopenie oder laborchemische Hinweise auf Leber- bzw. Nierenfunktionsstörungen bestehen. Bei einer Umstellung von Teriflunomid (Aubagio®) wird ein Sicherheitsabstand von mindestens vier Wochen empfohlen. Eventuelle Effekte der Therapie auf das Immunsystem (z. B. Zytopenie) müssen abgeklärt sein. Wegen der langen Eliminationshalbwertszeit und damit potentiell kumulativer immunsuppressiver Effekte ist eine Auswaschung der Therapie vor Umstellung notwendig.

Eine Blutuntersuchung und eine MRT-Untersuchung (falls keine aus den letzten drei Monaten vorliegt) sind vor Behandlungsbeginn in jedem Fall erforderlich. Sofern eine Therapie mit erhöhtem PML-Risiko vorangegangen ist, kann Ihre Ärztin/Ihr Arzt auch eine Lumbalpunktion als sinnvoll erachten.

Vor Behandlungsbeginn muss eine Kernspintomografie (MRT) des Gehirns durchgeführt werden, die Ihre behandelnde Neurologin/Ihr behandelnder Neurologe idealerweise mindestens jährlich wiederholen lässt. Außerdem sollte zusätzlich in jedem Fall immer dann eine aktuelle MRT erfolgen, wenn neue und insbesondere ungewöhnliche neurologische Symptome auftreten, um Ursachen, wie z.B. eine PML, so früh wie möglich zu erkennen. Bei einer Behandlungsdauer von mehr als zwei Jahren sollten MRT-Verlaufsuntersuchungen alle sechs bis zwölf Monate durchgeführt werden.

Therapiekontrolle:

Es wird empfohlen, durch entsprechende Bluttests zu dokumentieren, dass Ihre Immunkompetenz grundsätzlich wiederhergestellt ist, bevor mit Natalizumab begonnen werden kann. Derartige Umstellungen sollten nur unter Anleitung einer/eines in der Behandlung der MS erfahrenen Neurologin/Neurologen erfolgen. Wir empfehlen, dass Sie zu jeder Infusion von Ihren behandelnden Ärzten (Neurologen) gesehen werden. Vor Beginn der Therapie und dann alle sechs Monate sollte der JC-Virus-Antikörperstatus kontrolliert werden, bei JCV-AK-positiven Patienten sollte der JC-Virus-Antikörperindex erhoben werden. Hierzu bieten die jeweiligen Inverkehrbringer für Arzt und Patienten kostenlose Tests an.

Weitere wichtige Hinweise:

- ▶ Beim Auftreten neuer oder bei Zunahme bestehender Beschwerden wenden Sie sich bitte immer und umgehend an Ihre behandelnde Ärztin/Ihren behandelnden Arzt (Neurologen). Dies gilt insbesondere, wenn Ihnen oder Ihren Angehörigen ungewöhnliche Symptome (z.B. Konzentrations- und Gedächtnisstörungen, Verhaltensauffälligkeiten, Sehstörungen, Sprachstörungen etc.) auffallen.
- ▶ Nehmen Sie keine neuen Medikamente ohne Rücksprache mit Ihrer behandelnden Ärztin/Ihrem behandelnden Arzt ein. Insbesondere das Immunsystem verändernde Medikamente dürfen unter Natalizumab-Therapie nicht angewendet werden.
- ▶ Sie sollten unter Therapie mit Natalizumab einen Patientenpass erhalten, den sie stets bei sich tragen sollten.

Mit freundlichen Grüßen
Ihr Ärzteteam

(Klinik-/Praxisstempel)

Einverständniserklärung zur Behandlung mit Natalizumab

Ich habe die Packungsbeilage von Tysabri®/Tyruko® und die Angaben auf dem Patientenpass gelesen, die ich von meiner behandelnden Ärztin/meinem behandelnden Arzt erhalten habe.

Ich habe die vorliegenden Informationen bezüglich des erwarteten Nutzens und zu den Risiken der Therapie verstanden, alle meine Fragen wurden von Frau/Herrn Dr.

Name der behandelnden Ärztin/des behandelnden Arztes

beantwortet.

Ich hatte genügend Bedenkzeit vor der Zustimmung zu einer Behandlung und stimme einer Therapie mit Tysabri®/Tyruko® ausdrücklich zu.

Ort, Datum

Unterschrift Patientin/Patient

Anmerkungen der Ärztin/des Arztes zur Aufklärung

Ort, Datum

Unterschrift aufklärende Ärztin/aufklärender Arzt

Bitte beantworten Sie folgende Fragen:

1. Sind bei Ihnen Überempfindlichkeitsreaktionen gegen eiweißhaltige Medikamente bekannt? ja nein
2. Leiden Sie an einer chronischen Lebererkrankung (Leberzirrhose)? ja nein
3. Leiden Sie unter einer aktiven Infektion (Harnwegsinfekte, Lungenentzündung, chronisch aktive Hepatitis, akute Herpes-Infektion)? ja nein
4. Nehmen Sie Medikamente ein, die das Immunsystem unterdrücken (Immunsuppressiva, Chemotherapie)? ja nein
5. Leiden Sie an einer Immunschwäche (z.B. HIV-Infektion, erbliche Immunkrankheit)? ja nein

6. Leiden Sie an einer chronischen Infektion (z.B. Hepatitis, Tuberkulose, HIV, systemische Pilzinfektion)? ja nein
7. Leiden Sie an einer Krebserkrankung? ja nein
8. Wurde bei Ihnen eine Organtransplantation mit anschließender Immunsuppression durchgeführt? ja nein
9. Bei Frauen im gebärfähigen Alter: Ist eine Schwangerschaft derzeit sicher ausgeschlossen? ja nein

Dieser Aufklärungsbogen entstand in enger Abstimmung mit folgenden Organisationen:

