

Ansprechpartner für die Medien:

Lisa Hochmair (Pressereferentin)

Tel.: +49 89 4140-7973

Fax: +49 89 4140-4655

E-Mail: lisa.hochmair@kkn-ms.de

Internet: www.kompetenznetz-multiplesklerose.de

Medien: Alle Medien

Ressort: Medizin/Gesundheit/Wissenschaft

Zeichen (inkl. Leerzeichen): 6.048

Datum: 16. Dezember 2019

STELLUNGNAHME

Verlängertes Dosierungsintervall von Natalizumab: Für das Management des PML-Risikos (noch) nicht geeignet

Der Vorstand des Kompetenznetzes Multiple Sklerose nimmt Stellung

München, 16.12.2019 – Natalizumab (Tysabri®) ist in der Dosierung von 300 mg einmal alle 4 Wochen intravenös für die Behandlung der schubförmig-remittierenden Multiplen Sklerose (MS) zugelassen. Die Substanz ist hoch wirksam, allerdings mit dem Risiko verbunden, eine sogenannte Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) zu entwickeln. Nun aktualisierte der Hersteller Biogen in Abstimmung mit der EMA die Fachinformation zu Natalizumab mit neu veröffentlichten Daten zu einem verlängerten Dosierungsintervall von 6 Wochen. Das sogenannte „Extended Interval Dosing“ (EID) soll das Risiko für die Entstehung einer PML verringern. Das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) nimmt Stellung.

Die PML ist eine Virusinfektion des zentralen Nervensystems, die durch das JC-Virus (JCV) ausgelöst wird und bleibende neurologische Defizite oder gar den Tod zur Folge hat. Insgesamt trat diese Erkrankung weltweit bei bisher (Stand: März 2019) 814 PatientInnen unter Natalizumab auf – das entspricht einer Inzidenz von gut 4 von 1.000 behandelten PatientInnen. Als Risikofaktoren, eine PML zu entwickeln, gelten die Behandlungsdauer, der JCV-Antikörper Titer und die Vorbehandlung mit immunsuppressiven Medikamenten. Abhängig von der individuellen Konstellation beträgt das PML-Risiko zwischen < 0,1 Promille bis zu einem Prozent.

Zudem wird seit Jahren diskutiert, ob nicht nur die *Therapiedauer*, sondern auch die *Therapiedichte* einen Risikofaktor für das Auftreten der PML darstellen kann – und eine seltenere Gabe des Medikaments das PML-Risiko reduzieren würde. Von dieser Hypothese nicht zu trennen wäre dann die Frage, ob und wieviel das Medikament in der selteneren Anwendung an Wirksamkeit verliert.

Seit kurzem steht nun für Natalizumab eine neue Fachinformation¹ zur Verfügung. In Abstimmung mit der EMA und im Rahmen des beauftragten Risk-Management Plans sind in diese nun Daten zur PML-Inzidenz unter einem „Extended Interval Dosing“ aus dem sogenannten TOUCH-Register aufgenommen worden.

Bei TOUCH handelt es sich um ein von der *US Food and Drug Administration* (FDA) vorgeschriebenes Register zum Monitoring sicherheitsrelevanter Aspekte unter der Therapie mit Natalizumab – u. a. auch der Entwicklung der PML. Um in den USA als PatientIn eine Therapie mit Natalizumab erhalten bzw. als Arzt/Ärztin verschreiben zu können, ist die Einschreibung in dieses Register Voraussetzung. Innerhalb dieses sehr großen Registers war es möglich zu untersuchen, ob das Dosierungsintervall einen Effekt auf die Auftretenswahrscheinlichkeit einer PML haben kann. Für diese Analyse standen in TOUCH mehr als 35.000 JCV-Antikörper positive PatientInnen zur Verfügung, an denen die Häufigkeit des Auftretens einer PML unter der Standarddosierung gegenüber drei unterschiedlichen Szenarien eines verlängerten Dosierungsintervalls untersucht werden konnte².

Die Analyse ergab, dass ein verlängertes Dosierungsintervall zu einem signifikant niedrigeren PML-Risiko führt als eine Therapie mit dem zugelassenen Dosierungsintervall. Die Autorinnen und Autoren der Studie ordnen dieses Ergebnis aber selbst zu Recht nur als Klasse III-Evidenz (geringes Evidenzniveau) ein, da es sich um eine Auswertung retrospektiver Daten handelt. Die Frage, ob primär das verlängerte Intervall oder andere Gründe, die zur Ausweitung des Dosierungsintervalls veranlasst hatten, die PML-Inzidenz beeinflussten, bleibt offen. Außerdem sind im TOUCH-Programm keine Daten zur Wirksamkeit enthalten – damit ist unbekannt, ob und bei wie vielen Patienten nach einer Ausweitung des Dosierungsintervalls die MS wieder aktiv wurde.

Daraus folgt, dass aus den Daten des TOUCH-Registers (noch) keine sichere Handlungsempfehlung abgeleitet werden kann. Der Nutzen der aktualisierten Fachinformation ist zum jetzigen Zeitpunkt schwierig einzuordnen. Denn eine Ausweitung des Behandlungsintervalls kann erst eine wissenschaftlich basierte Alternative zum zugelassenen Schema werden, wenn *prospektive* Daten zur erhaltenen Wirksamkeit eines solchen verlängerten Dosierungsintervalls vorliegen. So steht es auch in der Fachinfo: „Die Wirksamkeit von TYSABRI bei der Verabreichung mit EID ist nicht erwiesen und daher ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis von EID nicht bekannt.“

Biogen hat bisher schon wissenschaftlich anerkanntswerte Forschung geleistet, um das Natalizumab-Risiko zu minimieren. Nun steht die Firma wieder in der Pflicht. Abzuwarten

bleiben zunächst die Ergebnisse der derzeit laufenden NOVA-Studie, in der die Wirksamkeit der 6-wöchentlichen Natalizumab-Behandlung gegenüber dem Standardschema untersucht wird. Auch wenn das Design dieser Studie nicht vollumfänglich einer Non-Inferioritätsstudie entspricht, wird sie doch einen guten Hinweis geben, ob Natalizumab seine Wirksamkeit bei Verlängerung des Dosierungsintervalls behält.

Fazit

Natalizumab ist weiterhin eines der Mittel der ersten Wahl bei hochaktiven Patienten mit negativer JCV-Serologie und sollte hier in der regulären Dosis eingesetzt werden. Bei hochtitrigen JCV Ak-positiven Patienten (über 0,9), die ein besonders hohes PML-Risiko aufweisen, stehen Therapiealternativen zur Verfügung.

Bis zum Vorliegen weiterer prospektiver Studiendaten ist das „Extended Interval Dosing“ keine sichere Maßnahme des Risikomanagements für mit Natalizumab behandelte Langzeitpatienten.

JCV-positive Patienten, die trotzdem mit Natalizumab weiterbehandelt werden möchten, müssen in jedem Fall über das PML-Risiko und die Studienlage zum verlängerten Dosierungsintervall aufgeklärt werden. In jedem Fall soll bei JCV positiven Patienten, die länger als 24 Monate behandelt werden, weiterhin das empfohlene Sicherheitsmonitoring erfolgen. Insbesondere regelmäßige MRT-Kontrollen müssen durchgeführt werden, um die frühe Erkennung einer PML noch vor dem Auftreten klinischer Symptome und so eine rasche Behandlung der PML zu gewährleisten.

Referenzen:

1. Fachinformation TYSABRI® 300 mg; Stand 10/2019
2. Ryerson LZ, Foley J, Chang I, et al. (2019) Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology*. 2019 Oct 8; 93(15): e1452-e1462. doi: 10.1212/WNL.00000000000008243. Epub 2019 Sep 12.

Federführender Autor:

Prof. Dr. Bernhard Hemmer

Neurologische Klinik und Poliklinik des Klinikums rechts der Isar der TU München

* * *

Der Abdruck ist frei.

* * *

Über das KKNMS:

Das Krankheitsbezogene Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS) ist eines von bundesweit 21 Kompetenznetzen in der Medizin, die vom Bundesministerium für Bildung und Forschung initiiert wurden. Sie alle verfolgen das Ziel, Forscher zu spezifischen Krankheitsbildern bundesweit und interdisziplinär zusammenzubringen, um einen schnellen Transfer von Forschungsergebnissen in die Praxis zu ermöglichen.

Der Fokus der aktuellen KKNMS-Projekte liegt auf der langfristigen Verbesserung der MS-Diagnose, -Therapie und -Versorgung. Die Geschäftsstelle ist am Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München angesiedelt.

Krankheitsbezogenes Kompetenznetz Multiple Sklerose (KKNMS)
Einsteinstraße 1 • 81675 München

Ansprechpartner für die Medien: Lisa Hochmair (Pressereferentin) • Tel.: +49 89 4140-7973
Fax: +49 89 4140-4655 • E-Mail: lisa.hochmair@kkn-ms.de
Internet: www.kompetenznetz-multiplesklerose.de