

## Biosimilar für Natalizumab (Tyruko®) per 01.06.2025 in der Schweiz zugelassen

### Stellungnahme des Medizinisch-wissenschaftlichen Beirats der Schweiz. MS-Gesellschaft

Mit der Zulassung von Tyruko® (Sandoz), dem ersten Biosimilar zu Natalizumab (Tysabri®, Biogen), wurde ein bedeutender Schritt zur Erweiterung des Zugangs zu hochwirksamen Therapien bei schubförmiger Multipler Sklerose (MS) gemacht. Es enthält den Wirkstoff Natalizumab, einen monoklonalen Antikörper, der gezielt das Protein  $\alpha 4\beta 1$ -Integrin auf weissen Blutkörperchen blockiert und so deren Eintritt ins zentrale Nervensystem verhindert. Dadurch wird die Entzündungsaktivität und damit die Häufigkeit neuer Krankheitsschübe deutlich reduziert. Tyruko® ist als Infusionslösung erhältlich und wird wie das Originalpräparat Tysabri® alle vier Wochen intravenös verabreicht. Tyruko® ist kein Generikum, sondern ein Biosimilar – also ein Nachahmerpräparat, das dem Original in Struktur, Wirkung und Sicherheit sehr ähnlich, aber nicht identisch ist. Biosimilars müssen nochmals in Studien überprüft werden, bevor sie zugelassen werden, auch wenn diese weit weniger aufwändig sind. Solche Studien zeigen, dass Tyruko® hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit dem Originalpräparat entspricht (1). Die Verfügbarkeit von Tyruko® ermöglicht eine 30% kostengünstigere Alternative zu Tysabri.

Gleichzeitig treten jedoch diagnostische Probleme auf, insbesondere bei der Überwachung des Risikos für progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML), einer seltenen, aber schwerwiegenden Nebenwirkung in Form einer Infektion des Gehirns mit dem JC-Virus (JCV). Dabei haben Patienten mit positiven Anti-JCV-Antikörpertests und höheren Anti-JCV-Antikörper-Konzentrationen im Blut ein deutlich höheres Risiko für die Entwicklung einer PML als Patienten mit negativen Anti-JCV-Antikörpertests oder niedrigen Anti-JCV-Antikörper-Konzentrationen. Bislang wurde für die genaue Einordnung und Stratifizierung des PML-Risikos unter Tysabri® sehr erfolgreich der Stratify™ Test von Biogen verwendet.

Das diagnostische Hauptproblem ist nun, dass Stratify™ (Biogen) aus lizenzrechtlichen Gründen für die Überwachung von Tyruko® (Sandoz) nicht zur Verfügung steht und der Wechsel des Anti-JCV-Antikörpertests von Stratify™ (Biogen) zu ImmunoWELL™ (Sandoz) im Rahmen der Tyruko®-Therapie zu inkonsistenten Testergebnissen führt. Zahlreiche Studien aus Deutschland, Frankreich, dem Vereinigten Königreich und den Niederlanden zeigen, dass ImmunoWELL™ häufiger falsch-positive Resultate liefert – insbesondere bei Patienten, die unter Stratify™ jahrelang als JCV-negativ galten (2-5). In bis zu 47.6 % der Fälle wurde ein JCV-seronegativer Patient (Stratify™) mit ImmunoWELL™ als seropositiv eingestuft. Da im Gegensatz zum Stratify™ -Test bis heute keine verlässlichen Zahlen für den ImmunoWELL™ Test zur Stratifizierung des PML-Risikos unter Tyruko® vorliegen, führte dies zu intensiverer Überwachung mit mehr MRTs, zusätzlichen Arztbesuchen und potenziell unnötigen Therapieabbrüchen oder Therapieänderungen (teils zurück zu Tysabri®), sowie Unsicherheit bei Patienten und Ärzten über das tatsächliche PML-Risiko.

Da ImmunoWELL™ zwar eine hohe Sensitivität hat, aber eine niedrige Spezifität und einen niedrigen positiven prädiktiven Wert hat, wird das PML-Risiko durch diesen Test überbewertet, es besteht die Gefahr der Übertherapie, des Verlusts von Therapieoptionen oder unnötiger Beunruhigung von Patienten.

**Der Medizinisch-wissenschaftliche Beirat der Schweiz. MS-Gesellschaft hat folgende Empfehlungen für die Praxis zusammengetragen in Anlehnung an eine ähnliche Stellungnahme (6):**

- 1) Trotz der Testdiskrepanzen kann Tyruko® bei korrektem Management sicher verwendet werden. Wichtig ist eine individualisierte Nutzen-Risiko-Abwägung und klare Aufklärung der Patienten über Testunsicherheiten.
- 2) Nicht mit Tysabri® vorbehandelte Patienten mit JCV-seronegativem ImmunoWELL™ Test haben ähnlich wie Patienten mit JCV-seronegativem Stratify™ Test ein sehr niedriges PML-Risiko und sollten ein Standardmonitoring wie bei Tysabri® erhalten.
- 3) Nicht mit Tysabri® vorbehandelte Patienten mit JCV-seropositivem ImmunoWELL™ Test
  - a) können eine Therapie mit Tyruko® starten, allerdings
    - i) sollte die Behandlung auf zeitlich auf 12–24 Monate begrenzt werden,
    - ii) sollten dabei Massnahmen zur Risikominderung evaluiert werden (z. B. engmaschige MRT-Kontrollen, evtl. Verlängerung des Dosierungsintervalls auf 6 Wochen – Vorsicht: begrenzte Evidenz)
    - iii) und es sollte früh eine adäquate Therapieumstellung geplant werden;
  - b) oder können einen Stratify™ Test (Biogen) durchführen und im Falle eines JCV-negativen Tests auf Tysabri® wechseln.
- 4) Patienten, die von Tysabri® zu Tyruko® wechseln und JCV-seronegativ mit Stratify™ waren
  - a) und mit ImmunoWELL™ negativ bleiben, können das gewohnte Monitoring erhalten.
  - b) und mit ImmunoWELL™ einen positiven JCV-Sero-Index haben,
    - i) können eine Therapie mit Tyruko® starten, allerdings
      - sollte die Behandlung auf zeitlich auf 12–24 Monate begrenzt werden,
      - sollten dabei Massnahmen zur Risikominderung evaluiert werden (z. B. engmaschige MRT-Kontrollen, evtl. Verlängerung des Dosierungsintervalls auf 6 Wochen – Vorsicht: begrenzte Evidenz)
      - und es sollte früh eine adäquate Therapieumstellung geplant werden (im Falle von JCV-Sero-Index-Werten >1.4 besser früher);
    - ii) oder können einen Stratify™ Test (Biogen) durchführen und sollten im Falle eines JCV-negativen Stratify™ Tests die Therapie mit Tysabri® fortsetzen.
- 5) Patienten mit bekannter JCV-Seropositivität und steigenden Werten unter ImmunoWELL™ sollten ein erhöhtes Monitoring erhalten und frühestmöglich eine adäquate Therapieumstellung erhalten.

### **Wünschenswert wären:**

- Entwicklung und Validierung neuer Risikomodelle auf Basis von ImmunoWELL™-Daten
- Unabhängige, standardisierte JCV-Tests, entkoppelt von Herstellerinteressen
- Gemeinsame Anstrengungen von Klinikern, Behörden, Industrie und Patientenverbänden zur Harmonisierung der Diagnostik

### **Wichtig bleiben in allen Fällen:**

- Transparente Kommunikation mit Patienten über Testunsicherheiten
- Beibehaltung von MRT-basiertem Monitoring als Sicherheitsanker

Insgesamt ist die Einführung von Tyruko® ein Fortschritt für die MS-Therapie – birgt aber aktuell diagnostische Unsicherheiten durch testbedingte PML-Risiküberschätzungen. Bis eine einheitliche, evidenzbasierte Teststrategie etabliert ist, braucht es sorgfältiges, individualisiertes Management, transparente Aufklärung und interdisziplinäre Zusammenarbeit (Neurologen und Testanbieter), um Patienten sicher und wirksam zu behandeln.

**PD Dr. med. Ilijas Jelcic, Medizinisch-wissenschaftlicher Beirat der MS-Gesellschaft**

### Literatur

1. Hemmer et al., JAMA Neurol 2023; 80(3): 298–307
2. Inojosa et al., Mult Scler J 2024; 31: 376–377
3. Gelissen et al., JAMA Neurol 2025; 82(5): 523–525
4. Vukusic et al., Mult Scler 2025; 31(7): 877–881
5. Varley et al., Mult Scler 2025; 31(7): 882–884
6. Dobson et al., Mult Scler Relat Disord. 2025; 22;100:106541