

Juni 2019

Wichtige sicherheitsrelevante Informationen

Alemtuzumab (LEMTRADA®): Einschränkung der Anwendung bei Multipler Sklerose aufgrund von Sicherheitsbedenken

Sehr geehrte Damen und Herren

In Abstimmung mit Swissmedic möchte Sanofi Sie über Folgendes informieren:

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) überprüft das Nutzen-Risiko Verhältnis bei Lemtrada (Alemtuzumab) zur Behandlung von Multipler Sklerose nach Berichten von schwerwiegenden kardiovaskulären Ereignissen, neu identifizierter Autoimmunhepatitis und hämophagozytischer Lymphohistiozytose. Während der Überprüfung von der EMA sind die folgenden Massnahmen mit Swissmedic vereinbart bis die Überprüfung abgeschlossen ist:

Zusammenfassung

- **Eine neue Behandlung sollte nur bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) eingeleitet werden, wenn zuvor eine vollständige und adäquate Behandlung mit mindestens zwei anderen krankheitsmodifizierenden Therapien (disease modifying treatments - DMTs) durchgeführt wurde oder bei Patienten mit hochaktiver RRMS erfolgen, bei denen alle anderen DMTs kontraindiziert oder aus anderen Gründen nicht geeignet sind. Patienten, die mit Lemtrada behandelt werden und davon profitieren, können in Absprache mit ihrem Arzt die Behandlung fortsetzen.**
- **Vor und regelmässig während der Alemtuzumab Infusion sollen bei mit Alemtuzumab behandelten Patienten Vitalparameter, einschliesslich Blutdruck, überwacht werden. Während der Infusion sollen kontinuierlich/häufig Herzfrequenz, Blutdruck (mindestens jede Stunde) und gesamter klinischer Status der Patienten einschliesslich der Berücksichtigung des Volumens der verabreichten Flüssigkeiten durchgeführt werden. Wenn klinisch relevante Veränderungen der Vitalfunktion beobachtet werden, sollte eine Beendigung der Infusion und eine zusätzliche Überwachung, einschliesslich EKG durchgeführt werden.**
- **Vor und während der Behandlung sollte die Leberfunktion überwacht werden. Im Fall von Symptomen einer Leberschädigung oder anderen**

schwerwiegenden immun-vermittelten Reaktionen sollte die Behandlung nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko Abwägung weitergeführt werden.

- **Patienten müssen vor der Behandlung mit Lemtrada darüber informiert werden, umgehend ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen, wenn folgende Symptome auftreten:**
 - **Zeitlich zusammenhängende Reaktionen (einige Tage nach der Infusion):**
 - **Pulmonale alveoläre Blutung: Atembeschwerden, Brustschmerzen, Husten mit Blutbeimischung;**
 - **Schlaganfall: plötzliche einseitige Lähmungen oder Schwäche (Gesicht, Extremitäten), plötzliche schwere Kopf-oder Nackenschmerzen, Sprachprobleme;**
 - **Assoziierte Autoimmunereignisse:**
 - **Hämophagozytische Lymphohistiozytose: Wenn Patienten mehrere Symptome aufweisen, wie z.B. Fieber, Lymphknotenschwellungen, Hautausschlag;**
 - **Autoimmune Hepatitis/Leberschädigung: Allgemeine Symptome oder Zeichen einer Schädigung der Leber (z.B. Müdigkeit und Abgeschlagenheit, Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, dunkler Urin, Druckgefühl im rechten Oberbauch, Nasenbluten und Gelbfärbung der Lederhaut des Auges.**

Hintergrundinformationen

Die EMA hat am 11. April 2019 ein Sicherheitsverfahren zur Bewertung des Nutzen-Risiko Verhältnisses von Lemtrada in dem zugelassenen Anwendungsgebiet gestartet. Dieses basiert auf neuen Erkenntnissen über ernsthafte Sicherheitsbedenken nach dem Inverkehrbringen, wie kardiovaskuläre Nebenwirkungen, die in engem zeitlichen Zusammenhang mit Lemtrada-Infusionen standen, und immunvermittelte Krankheiten, zum Teil auch mit tödlichem Ausgang. Dabei ist zu untersuchen, ob die derzeitigen Massnahmen zur Risikominimierung ausreichend und effektiv sind.

Massnahmen und Anweisungen für Fachpersonen

Bis das laufende EMA Bewertungsverfahren abgeschlossen ist und in Abstimmung mit Swissmedic, sollte eine neue Behandlung nur bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierend verlaufender Multipler Sklerose (RRMS) eingeleitet werden, wenn zuvor adäquate Behandlungsversuche mit mindestens zwei anderen krankheitsmodifizierenden Therapien (disease modifying treatments - DMTs) durchgeführt wurden oder bei Patienten mit hochaktiver RRMS, bei denen eine Therapie mit anderen DMTs kontraindiziert oder anderweitig ungeeignet sind.



Patienten, die mit Lemtrada behandelt werden und davon profitieren, können in Absprache mit ihrem Arzt die Behandlung fortsetzen.

Angesichts der oben genannten neuen Daten nach Markteinführung besteht der Verdacht, dass Alemtuzumab mit folgenden Ereignissen im Zusammenhang steht:

Autoimmune Hepatitis und Leberschädigung

Bei mit Alemtuzumab behandelten Patienten wurden Fälle von Leberschädigung, einschliesslich der Erhöhung von Serumtransaminasen und autoimmuner Hepatitis (auch Fälle mit tödlichem Ausgang) berichtet. Vor und während der Behandlung sollte die Leberfunktion überwacht werden. Patienten sollten über das Risiko und die Symptome einer Leberschädigung informiert werden. Treten entsprechende Symptome auf, sollte die Behandlung nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung fortgesetzt werden.

Andere schwerwiegende Reaktionen, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer Alemtuzumab Infusion auftraten

Bei der Anwendung nach Markteinführung wurden Fälle von pulmonaler alveolärer Blutung, Myokardinfarkt, Schlaganfall (einschliesslich ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfall) und Dissektionen zervikozephaler Arterien (z. B. A. vertebralis, A. carotis) berichtet. Nach jeder Infusion können Reaktionen dieser Art auftreten. In den meisten Fällen traten diese innerhalb von 1-3 Tagen nach der Lemtrada Infusion auf. Patienten sollten über Anzeichen und Symptome informiert und aufgefordert werden, bei Auftreten der Symptome umgehend einen Arzt zu konsultieren. Vitalparameter, einschliesslich Blutdruck, sollten vor und regelmässig während der Lemtrada Infusion überwacht werden. Wenn klinisch relevante Veränderungen der Vitalfunktion beobachtet werden, sollte ein Absetzen der Infusion und eine zusätzliche Überwachung, einschliesslich EKG, durchgeführt werden.

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)

Nach Markteinführung wurden Fälle von HLH bei mit Lemtrada behandelten Patienten berichtet. HLH ist ein lebensbedrohliches Syndrom, verursacht durch eine pathologische Immunaktivierung, die durch Symptome einer hochgradigen systemischen Entzündung gekennzeichnet ist. Die Erkrankung ist mit einer hohen Sterblichkeitsrate assoziiert, wenn sie nicht frühzeitig erkannt und behandelt wird. Bei Patienten, die HLH entwickelten, wurden Symptome innerhalb weniger Monate bis vier Jahre nach Beginn der Behandlung mit Lemtrada berichtet. Patienten, die erste Symptome, (z. B. hohes Fieber, Vergrösserung von Leber und Milz (Hepatosplenomegalie), seltener auch der Lymphknoten, Hautausschläge und Ergüsse in den Bauchraum (Aszites) oder den Brustkorb (Pleuraerguss)) einer pathologischen Immunaktivierung entwickeln, sollten sofort untersucht und eine adäquate Behandlung eingeleitet werden.



Die Arzneimittelinformation (Fachinformation und Patienteninformation) für das Präparat LEMTRADA® 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung wird zurzeit überarbeitet.

Meldung unerwünschter Wirkungen

Für Meldungen über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) empfiehlt Swissmedic, das dafür entwickelte Meldeportal Electronic Vigilance System (EViS) zu verwenden. Alle erforderlichen Informationen hierzu sind unter www.swissmedic.ch zu finden.

Kontaktangaben

Sollten Sie weitere Fragen haben oder zusätzliche Informationen benötigen, so wenden Sie sich bitte an Carina Kaiser, Medical Head Multiple Sclerosis, Tel. +41 (0)79 466 53 63, Email: carina.kaiser@sanofi.com.

Mit freundlichen Grüßen

sanofi-aventis (schweiz) ag

Dorothee Alfonso, Ph.D
Country Regulatory Head

Carina Kaiser
Medical Head Multiple Sclerosis