

Beschluss



des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) – Anlage IV: Therapiehinweis zu Alemtuzumab

Vom 8. Dezember 2015

Der Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) hat in seiner Sitzung am 8. Dezember 2015 die Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am T. Monat JJJJ (BAnz AT TT.MM.JJJJ V), beschlossen:

- I. In Anlage IV wird entsprechend der alphabetischen Reihenfolge folgender Therapiehinweis eingefügt:

Alemtuzumab

(z. B. Lemtrada®)

Beschluss vom:

In Kraft getreten am:

BAz AT TT.MM.JJJJ V

☒ Indikation

Am 12. September 2013 wurde Alemtuzumab mit dem Handelsnamen Lemtrada® zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung, definiert durch klinischen Befund oder Bildgebung.

Die Anwendung von Alemtuzumab wird nicht empfohlen bei Patienten, die keine aktive Erkrankung aufweisen oder unter der aktuellen Therapie stabil sind.

☒ Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

Die Einleitung und die Überwachung der Behandlung mit Alemtuzumab sollten durch einen in der Behandlung von Patienten mit Multipler Sklerose (MS) erfahrenen Neurologen oder Nervenarzt erfolgen. Es sollten zudem Fachpersonal und Geräte zur Verfügung stehen, die geeignet sind, die häufigsten Nebenwirkungen, insbesondere Autoimmunerkrankungen und Infektionen, rechtzeitig zu erkennen und zu beherrschen. Medikamente und Ausrüstung zur Behandlung von Überempfindlichkeitsreaktionen und/oder anaphylaktischen Reaktionen sollten verfügbar sein.

Wegen der notwendigen Nachbeobachtung der Patienten (bis 48 Monate nach der letzten Infusion), ist bei Einleitung der Therapie mit Alemtuzumab die ärztliche Nachbeobachtung durch den die Therapie beginnenden Arzt ggf. in Abstimmung mit dem die weitere Nachbehandlung durchführenden Neurologen oder Nervenarzt sicher zu stellen. Die erstmalige Verordnung setzt eine Prognose des aktuell betreuenden und des die weitere Nachbehandlung durchführenden Neurologen oder Nervenarztes voraus, dass der Versicherte hierzu in der Lage und bereit ist.

Vor der Behandlung müssen die Patienten über

- die Risiken und den Nutzen der Behandlung, sowie
- die Notwendigkeit einer 48-monatigen Nachbeobachtung nach der letzten Alemtuzumab-Infusion,

aufgeklärt werden.

Mit Alemtuzumab behandelten Patienten müssen

- die Packungsbeilage,
- die Patientenkarte und
- der Leitfaden für Patienten

ausgehändigt werden.

Die intravenösen Infusionen sollen über einen Zeitraum von etwa 4 Stunden verabreicht werden und eine Überwachung hinsichtlich infusionsassoziierten Reaktionen wird während und für weitere 2 Stunden nach Beendigung der Alemtuzumab-Infusion empfohlen.

Direkte, aktiv kontrollierte Vergleichsstudien liegen für Alemtuzumab ausschließlich gegenüber Interferon-beta-1a vor. In den vergleichenden Phase-III-Studien zeigte sich gegenüber Interferon beta-1a eine signifikante Verringerung der Schubrate. Ein Vorteil von Alemtuzumab bezüglich der Verminderung der Progression der Behinderung wurde bei vorbehandelten Patienten gezeigt, aber nicht bei therapienaiven Patienten.

Die Ergebnisse zur Behinderungsprogression sind aber bei den vorbehandelten Patienten aufgrund der Erhebung von Ausgangswerten nach Randomisierung mit Unsicherheit behaftet.

Im Vergleich zur Therapie mit Interferonen (IFN) zeigten sich vermehrt ihrer Art nach schwere, auch zeitverzögert nach der Behandlung auftretende Nebenwirkungen, woraus sich die Notwendigkeit einer 48-monatigen Nachbeobachtung ergibt.

In der Gesamtbewertung ist die Verringerung der Schubrate abzuwägen gegen die häufigen und teilweise schweren Nebenwirkungen. Wegen dieser schweren, potentiell auch tödlich verlaufenden Nebenwirkungen insbesondere autoimmuner Art, die teilweise auch mit deutlicher zeitlicher Verzögerung nach der Gabe auftreten, ist bei der Abwägung der Therapieoptionen auch der individuelle Verlauf der Erkrankung des Patienten und eine bereits bestehende Behinderung einzubeziehen. Bei nicht schweren Verläufen ist Alemtuzumab in der Regel nicht die Therapie der Wahl.

Direkte Vergleichsstudien gegenüber anderen zugelassenen Therapiealternativen wie Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat, oder Teriflunomid sowie Fingolimod oder Natalizumab liegen nicht vor. Vorteile zu positiven Behandlungseffekten von Alemtuzumab gegenüber diesen Therapiealternativen sind damit nicht belegt.

Dabei ist der Einsatz von Alemtuzumab aufgrund der mit der Anwendung verbundenen Nebenwirkungen – und der Notwendigkeit einer langen Nachbeobachtungszeit – gegenüber den weiteren zur Behandlung der RRMS zugelassenen Arzneimitteln besonders kritisch abzuwägen. Darüber hinaus sind im Vergleich zu anderen zur Behandlung der RRMS zugelassenen Wirkstoffen bei Anwendung von Alemtuzumab mehr prophylaktische Maßnahmen (Arzneimittel, Impfungen) sowie die Therapie begleitende Laboruntersuchungen erforderlich.

Die Anwendung von Alemtuzumab ist gemäß Zulassung auf 2 Behandlungsphasen in 2 Jahren begrenzt. Unklar bleibt dabei, wie Patienten bei weiterhin aktiver Erkrankung weiterbehandelt werden können.

Der Einsatz von Alemtuzumab entspricht damit einer wirtschaftlichen Ordnungsweise bei Patienten mit schweren Verläufen d. h., insbesondere solchen

- die trotz des Einsatzes der zur Behandlung der RRMS zugelassenen Wirkstoffe IFN, Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat oder Teriflunomid mindestens 2 Schübe innerhalb von 2 Jahren erleiden und deren Behinderung progredient ist, definiert als Zunahme um mindestens 1 EDSS-Punkt bei einem Ausgangswert von $\leq 5,5$ und von mindestens 0,5 bei einem Ausgangswert über 5,5, oder
 - deren Erkrankung klinisch rasch progredient ist
- und die für eine Eskalation mit Fingolimod nicht in Frage kommen.

Sollte zwischen einer Therapie mit Alemtuzumab und Natalizumab abgewogen werden ist zu berücksichtigen, dass Alemtuzumab erheblich teurer ist.

☒ Kosten

Tabelle 1: Kosten der zur Behandlung der RRMS zugelassenen Arzneimittel

Wirkstoff	Arzneimittel	Dosierung	1-Jahres-therapie-kosten	2-Jahres-therapie-kosten
Alemtuzumab	Lemtrada®	1. Jahr: 5 x 12 mg / Jahr 2. Jahr: 3 x 12 mg / Jahr	1. Jahr: 53 268 € 2. Jahr: 31 961 €	85 228 €
Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit RRMS				
Interferon β -1a	Rebif® 44	3 x 44 μ g / Woche	25 102 €	50 204 €
	Rebif® 22	3 x 22 μ g / Woche	20 444 €	40 888 €
	Avonex®	1 x 30 μ g / Woche	22 155 €	44 309 €
Interferon β -1b	Extavia®	250 μ g jeden 2. Tag	16 790 €	33 581 €
	Betaferon®	250 μ g jeden 2. Tag	19 431 €	38 861 €
	Plegridy®	125 μ g alle 2 Wochen	22 986 €	45 973 €
Azathioprin		2-3 mg / kg Körpergewicht / Tag	388-573 €	776-1145 €
Dimethyl- fumarat	Tecfidera®	2 x 24 mg / Tag	15 938 €	31 876 €
Glatiramer- acetat	Copaxone®	1 x 20 mg / Tag	18 550 €	37 099 €
Teriflunomid	Aubagio®	2 x 14 mg / Tag	14 406 €	28 812 €
Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit RRMS mit (hoch-)aktiver Erkrankung ¹				
Fingolimod	Gilenya®	1 x 0,5 mg / Tag	22 248 €	44 497 €
Natalizumab	Tysabri®	300 mg alle 4 Wochen	27 993 €	55 985 €

Dosierungen in den Auftitrungsphasen, die von denen der Erhaltungstherapie abweichen, wurden nicht berücksichtigt. Dosisberechnungen erfolgten mit einer Körperoberfläche von 1,89 m² und einem Gewicht von 76,3 kg (Mikrozensus 2013).

Kostenberechnung auf Basis der größten verfügbaren Packung bzw. Festbetrag; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden nicht berücksichtigt.

Stand Lauer Taxe 15.09.2015

☒ Wirkungen

Alemtuzumab ist ein rekombinanter, humanisierter monoklonaler Antikörper, der sich gegen das 21- bis 28-kD-Glykoprotein CD52 auf der Zelloberfläche richtet. Alemtuzumab bindet an CD52, ein Antigen auf der Zelloberfläche, das in hohen Konzentrationen auf T-Lymphozyten (CD3+) und B-Lymphozyten (CD19+) und in niedrigen Konzentrationen auf natürlichen Killerzellen, Monozyten und Makrophagen

¹ Aufgrund seines Anwendungsgebietes kommt Mitoxantron nur für eine kleine Subpopulation der Patienten mit RRMS in Frage, welche jedoch im Rahmen des TH zu vernachlässigen ist. Mitoxantron wurde deshalb bei Erstellung des Therapiehinweises nicht berücksichtigt.

vorkommt. Alemtuzumab wirkt durch antikörperabhängige, zellvermittelte Zytolyse und komplementvermittelte Lyse nach Zelloberflächenbindung an T- und B-Lymphozyten. Der Mechanismus, durch den Alemtuzumab seine therapeutischen Wirkungen bei MS entfaltet, ist noch nicht vollständig aufgeklärt.

Wirksamkeit

Der öffentliche Bewertungsbericht der europäischen Zulassungsbehörde (EPAR) nennt zwei Hauptstudien. Es wurde eine Studie bei nichtvorbehandelten Patienten (Studie 323 – Cohen) und eine weitere bei vorbehandelten Patienten (Studie 324 – Coles) durchgeführt. Der EDSS-Wert (Expanded Disability Status Scale) lag bei nichtvorbehandelten zwischen 0,0 und 3,0 und bei den vorbehandelten Patienten zwischen 0,0 und 5,0. In beiden Studien wurde mit Interferon beta-1a (Rebif) 44 µg dreimal pro Woche verglichen. Alemtuzumab wurde in der zugelassenen Dosis von 12 mg und in einem weiteren Arm mit der nicht zugelassenen Dosis von 24 mg verabreicht. Die Randomisierung erfolgte für die zugelassene Dosis jeweils 2:1. Die co-primären Endpunkte waren in beiden Untersuchungen

- Schubrate und
- SAD (Sustained Accumulation of Disability, definiert als mindestens sechs Monate anhaltende Zunahme um mindestens 1 EDSS-Punkt bzw. um 1,5 Punkte, wenn der Ausgangswert 0 Punkte war.).

Die Studien erreichten den primären Endpunkt nach einer Beobachtung von 2 Jahren, wenn wenigstens eine der folgenden Bedingungen erreicht wird: Das Maximum der 2 p-Werte ist ≤ 0.05 (nicht erfüllt); das Minimum eines der 2 p Werte ist ≤ 0.025 . Die Patienten und behandelnde Ärzte waren nicht verblindet. Die Endpunkte wurden verblindet erhoben.

Tabelle 2: Die Ergebnisse klinischer Endpunkte

Klinische Endpunkte	Nichtvorbehandelte Patienten (CAMMS 323)		Vorbehandelte Patienten (CAMMS 324)	
	Alemtuzumab 12 mg n=376	INFβ-1a n=187	Alemtuzumab 12 mg n=426	INFβ-1a n=202
Jährliche Schubrate (ARR) (95% KI)	0,18 (0,13; 0,23)	0,39 (0,29; 0,53)	0,26 (0,21; 0,33)	0,52 (0,41; 0,66)
Inzidenzdichterratio (95% KI); Risikosenkung	0,45 (0,32; 0,63); 54,9 (p< 0,0001)		0,51 (0,39; 0,65); 49,4 (p< 0,0001)	
Akkumulation von Behinderung (SAD über 6 Monate bestätigt) (95% KI)	8,0% (5,7; 11,2)	11,1% (7,3; 16,7)	12,7% (9,9; 16,3)	21,1% (15,9; 27,7)
Risikoverhältnis (Hazard Ratio)	0,70 (0,40; 1,23) (p=0,22)		0,58 (0,38; 0,87) (p=0,0084)	
Schubfreie Patienten nach 2 Jahren (95% KI)	77,6% (72,9; 81,6) (p< 0,0001)	58,7% (51,1; 65,5)	65,4% (60,6; 69,7) (p< 0,0001)	46,7% (39,5; 53,5)
Veränderung des EDSS ab Baseline nach 2 Jahren Schätzung (95% KI)	-0,14 (-0,25; -0,02) (p=0,42)	-0,14 (-0,29; -0,01)	-0,17 (-0,29; -0,05) (p< 0,0001)	0,24 (0,07; 0,41)

(Werte modifiziert nach Tabelle 3 der Fachinformation)

Die Schubrate war in beiden Studien signifikant niedriger unter Alemtuzumab im Vergleich zu INF-beta1a. Die Behinderungsprogression ausgedrückt in SAD war unter Alemtuzumab nicht signifikant unterschiedlich bei den therapienaiven Patienten und signifikant geringer in der Studie mit vorbehandelten Patienten. Die Veränderung der EDSS ab Baseline zeigte nach 2 Jahren nur bei den vorbehandelten Patienten als sekundären Endpunkt eine signifikante Veränderung.

Tabelle 3: Abbrüche der randomisierten Patienten

	Nichtvorbehandelte Patienten (CAMMS 323)		Vorbehandelte Patienten (CAMMS 324)	
	SC IFNB-1a (N=195)	Alem 12 mg/day (N=386)	SC IFNB-1a (N=231)	Alem 12 mg/day (N=436)
Randomisierte Patienten	195	386	231	436
Abbruch vor Therapie, n (%)	8 (4,1)	10 (2,6)	29 (12,6)	10 (2,3)
Entscheidung des Prüfarztes	0	0	0	2 (0,5)
Rücknahme durch Patient	7 (3,6)	8 (2,1)	27 (11,7)	7 (1,6)
Anderes	1 (0,5)	2 (0,6)	2 (0,8)	1 (0,2)
Behandelte Patienten, n (%)	187 (95,9)	376 (97,4)	202 (87,4)	435
Vollständige Therapie, n (%)	164 (87,7)	360 (95,7)	158 (78,2)	404 (92,9)
Abbruch der Therapie, n (%)	23 (12,3)	16 (4,3)	44 (21,8)	31 (7,1)
Studie beendet, n (%)	173 (88,7)	367 (95,1)	175 (75,8)	416 (95,4)
Abbruch der Studie, n (%)	22 (11,3)	19 (4,9)	56 (24,2)	20 (4,6)
Adverse Event (AE)	5 (2,6)	1 (0,3)	6 (2,6)	2 (0,5)
Mangelnde Wirksamkeit	2 (1,0)	0	6 (2,6)	0
Entscheidung des Prüfarztes	1 (0,5)	2 (0,5)	3 (1,3)	4 (0,9)
Rücknahme durch Patient /Verweigerung weiterer Therapie	12 (6,2)	12 (3,1)	36 (15,6)	11 (2,5)
Tod	0	1 (0,3)	0	1 (0,2)
Protokollverletzung	0	0	1 (0,4)	0
Lost to follow up	0	1 (0,3)	1 (0,4)	1 (0,2)
Schwangerschaft	1 (0,5)	0	1 (0,4)	0
Anderes	1 (0,5)	2 (0,5)	2 (0,9)	1 (0,2)

(Tabelle modifiziert nach Medical Review der FDA Seite 88 Tabelle 38 „Sponsor ISE Table 3-3. Subject disposition. Randomized subjects.“)

Mangel der Studien ist, dass zwar die Endpunkterhebung verblindet erfolgte, jedoch die teilnehmenden Patienten und die Prüfarzte unverblindet waren.

Die vollständigen Studienprotokolle der Hauptstudien sind nicht öffentlich zugänglich.

Im Bericht der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA findet sich, dass die Ausgangswerte (Baseline) wie der EDSS-Status nach der Randomisierung und vor Verabreichung der ersten Dosis der Prüfmedikation erhoben wurden. Das Protokoll erlaubte maximal 14 Tage von der Randomisierung bis zum Beginn der Therapie mit der Prüfmedikation, es sei denn während dieser Phase trat ein Schub auf. Dann gab es 2 Optionen für den Therapiebeginn:

1. 30 Tage nach dem Schub oder
2. wenn der Prüfarzt den Krankheitszustand als stabil einschätzt.

Trat eine Infektion auf, wurden die Behandlung und die Baseline-Testung bis zum Abklingen des Infekts verschoben (FDA Clinical Review, 2013).

Um den Effekt der Erhebung der Ausgangswerte nach Randomisierung auf die Ergebnisse zur Verminderung der Progression der Behinderung zu untersuchen, hat die FDA post hoc eine modifizierte Auswertung vorgenommen. Anders als bei der geplanten Auswertung der Studien werden die Werte zum Zeitpunkt des Screening verwendet. Dadurch reduziert sich die Anzahl von SAD-Ereignissen in der IFN-Gruppe in Studie 323 (therapienaive Patienten) um 15 % und in Studie 324 um 12,5 %. Im Gegensatz dazu erhöhen sich die SAD-Ereignisse in der Gruppe der mit Alemtuzumab 12 mg behandelten Patienten um 13,3 % bei therapienaiven Patienten (Studie 323) und um 11,1% bei vorbehandelten Patienten. In der Studie bei vorbehandelten Patienten (Studie 324) ist das Ergebnis der modifizierten Auswertung ebenso wie bei therapienaiven Patienten nicht signifikant (FDA Statistical Review, 2013).

Vor diesem Hintergrund sind die Ergebnisse zur Progression der Behinderung bei vorbehandelten Patienten mit Unsicherheit behaftet; zum einen aufgrund der Erhebung der Ausgangswerte nach Randomisierung – und vor dem Hintergrund des offenen Studiendesigns und damit möglicherweise in Kenntnis der Gruppenzuteilung – und zum anderen aufgrund der durch die modifizierte Auswertung aufgezeigten Unterschiede der ermittelten Anzahl der SAD-Ereignisse in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der Erhebung der Ausgangswerte.

Tabelle 4: Zusammenfassung der SAD-Ereignisse mit modifizierten Kriterien unter Verwendung des EDSS-Wertes zum Zeitpunkt des Screening

Veränderung der Anzahl der SAD	IFNB-1a	Alemtuzumab 12 mg
Studie 323 (nichtvorbehandelt)		
N	187	376
N (%) SAD - modifiziert	17 (9,09%)	34 (9,04%)
N (%) SAD – Original	20 (10,70%)	30 (7,98%)
Differenz	-3 (15,00%)	4 (13,33%)
Studie 324 (vorbehandelt)		
N	202	426
N (%) SAD – modifiziert	35 (17,33%)	60 (14,09%)
p-Wert Vergleich zu IFNB-1a		0,201
N (%) SAD – Original	40 (19,80%)	54 (12,68%)
p-Wert Vergleich zu IFNB-1a		0,0084
Differenz	-5 (12,5%)	6 (11,11%)

(Tabelle modifiziert aus dem Statistischen Review der FDA, Seite 31 Table 15 Summary of SAD Events under Modified Criteria Using Screening EDSS as Baseline, ohne die Spalte für Alemtuzumab 24 mg.)

Alemtuzumab wurde in direkten Vergleichsstudien ausschließlich gegenüber Interferonen-beta untersucht.

Vergleichsstudien gegenüber anderen Substanzen wie Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat oder Teriflunomid sowie Fingolimod oder Natalizumab liegen nicht vor. Ein Vorteil hinsichtlich positiver Behandlungseffekte ist damit für Alemtuzumab gegenüber diesen Therapiealternativen nicht belegt.

Risiken - ggf. Vorsichtsmaßnahmen

Die in den Phase III-Studien erhobenen Nebenwirkungen sind in den Publikationen deskriptiv dargestellt. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass aufgrund der 2:1-Randomisierung jeweils etwa doppelt so viele Patienten mit Alemtuzumab wie mit IFN behandelt wurden.

Infektionen, Nausea, Kopfschmerzen, Rash, Urtikaria, Fieber, Fatigue, Schilddrüsenaffektionen waren in beiden Studien häufiger unter Alemtuzumab, wobei auch schwerwiegende Nebenwirkungen in den Kategorien Infektionen, Schilddrüsenaffektionen sowie Störungen des Blut- und lymphatischen Systems häufiger waren. Grippeähnliche Symptome, Reaktionen an der Injektionsstelle, Lebertoxizität – auch schwerwiegende – und Insomnia traten unter IFN häufiger auf. Auf Grundlage der Publikationen ist ein belastbarer statistischer Vergleich der Nebenwirkungen methodisch nicht möglich, so dass Aussagen zu quantitativen Unterschieden hieraus nicht abgeleitet werden können.

Zu den unter Alemtuzumab aufgetretenen schwerwiegenden Nebenwirkungen zählen auch prothrahierte Nebenwirkungen autoimmuner Art, die aufgrund eines potenziell zeitverzögerten Auftretens und tödlichen Ausgangs bei der Therapie mit Alemtuzumab eine regelmäßige und über die Behandlung hinausgehende Überwachung der Patienten erforderlich machen. Insbesondere aufgrund dieser Nebenwirkungen ergibt sich in der Gesamtschau der in den Studien aufgetretenen Nebenwirkungen ein qualitativer Nachteil von Alemtuzumab.

Vergleichsstudien gegenüber anderen Substanzen wie Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat oder Teriflunomid sowie Fingolimod oder Natalizumab liegen nicht vor. Daher kann das Nebenwirkungsprofil von Alemtuzumab nur qualitativ aufgrund der Angaben in der Fachinformation bewertet werden. Dabei zeichnet sich Alemtuzumab durch ausgeprägte, schwere, mitunter lebensbedrohliche und zeitverzögert auftretende Nebenwirkungen aus.

Gemäß Fachinformation sind die häufigsten Nebenwirkungen unter Alemtuzumab, die bei $\geq 20\%$ der Patienten auftreten, Ausschlag, Kopfschmerz, Fieber und Atemwegsinfektionen.

Zu den weiteren Nebenwirkungen gehören unter anderem

- I. Autoimmunität:
 - a. Schilddrüsenerkrankungen,
 - b. Idiopathische thrombozytopenische Purpura,
 - c. Nephropathien,
 - d. Zytopenien,
- II. Infusionsassoziierte Reaktionen und
- III. Infektionen.

Zu Ia) Schilddrüsenerkrankungen

Autoimmune Schilddrüsenerkrankungen wurden bei schätzungsweise 36% der im Rahmen klinischer MS-Studien mit Alemtuzumab 12 mg behandelten Patienten in den 48 Monaten nach der ersten Exposition mit Alemtuzumab beobachtet. Bei Patienten mit anamnestischen Schilddrüsenerkrankungen war die Inzidenz von Schilddrüsenerkrankungen, sowohl in der mit Alemtuzumab behandelten Gruppe, als auch in der mit Interferon beta-1a (IFNB-1a) behandelten Gruppe, höher. Patienten mit bestehender Schilddrüsenerkrankung sollte Alemtuzumab nur verabreicht werden, wenn der mögliche Nutzen die möglichen Risiken überwiegt.

Zu den beobachteten autoimmunen Schilddrüsenerkrankungen zählten Hyper- bzw. Hypothyreosen.

Vor Beginn der Behandlung und danach alle 3 Monate bis 48 Monate nach der letzten Infusion sollten Schilddrüsenfunktionstests, z. B. eine Bestimmung des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH), durchgeführt werden. Nach dieser Zeit sollten

entsprechende Tests auf der Grundlage klinischer Befunde, die eine Schilddrüsenfunktionsstörung nahelegen, durchgeführt werden.

Zu Ib) Idiopathische thrombozytopenische Purpura (ITP)

Schwerwiegende Ereignisse von ITP wurden bei etwa 1 % der behandelten Patienten in kontrollierten klinischen Studien zu MS beobachtet.

Ein Patient mit MS entwickelte vor der Einführung der Auflage monatlicher Blutuntersuchungen eine ITP, die unerkannt blieb. Der Patient starb an einer Hirnblutung.

ITP trat im Allgemeinen 14 bis 36 Monate nach der ersten Exposition auf.

In der Fachinformation wird empfohlen Patienten daran zu erinnern, auf mögliche Symptome zu achten und ärztliche Hilfe aufzusuchen, wenn Fragen bestehen.

Vor Beginn der Behandlung und danach monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion sollte ein großes Blutbild mit Differentialblutbild erstellt werden. Danach sollten Untersuchungen durchgeführt werden, wenn die klinischen Befunde auf eine ITP hindeuten. Wenn ein Verdacht auf eine ITP besteht, sollte unverzüglich ein großes Blutbild erstellt werden.

Zu Ic) Nephropathien

Nephropathien, einschließlich Goodpasture-Syndrom (anti-GBM- Glomerulonephritis), wurden bei 0,3% der Patienten in klinischen Studien zu MS beobachtet und traten im Allgemeinen innerhalb von 39 Monaten nach der letzten Verabreichung von Alemtuzumab auf. In klinischen Studien traten 2 Fälle von Goodpasture-Syndrom auf. Beide Fälle waren schwerwiegend, wurden durch die klinische und Laborüberwachung früh erkannt und hatten nach Behandlung einen positiven Ausgang.

Die klinischen Merkmale einer Nephropathie können eine Erhöhung des Kreatinins im Blut, Hämaturie und/oder Proteinurie umfassen. Obwohl dies in klinischen Studien nicht beobachtet wurde, kann eine alveolare Blutung, die sich als Hämoptyse äußert, im Rahmen des Goodpasture-Syndroms auftreten. Da Hämoptysen auch Symptom einer ITP sein können, ist eine entsprechende Differentialdiagnostik erforderlich.

Die Fachinformation empfiehlt Patienten daran zu erinnern, auf mögliche Symptome zu achten und ärztliche Hilfe aufzusuchen, wenn Fragen bestehen. Das Goodpasture-Syndrom kann zu Nierenversagen führen, welches bei zu spät einsetzender Behandlung zu Dialysepflicht führt und/oder eine Transplantation erfordert und nicht behandelt lebensbedrohlich verlaufen kann.

Vor Beginn der Behandlung und danach monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion sollten die Serum-Kreatinin-Spiegel überwacht werden. Urinuntersuchungen einschließlich Mikroskopie sollten vor Beginn der Behandlung und danach monatlich bis 48 Monate nach der letzten Infusion durchgeführt werden. Bei Beobachtung klinisch signifikanter Veränderungen ausgehend von den Ausgangswerten beim Serum-Kreatinin, bei ungeklärter Hämaturie und/oder Proteinurie sollten unverzüglich weitere

Untersuchungen im Hinblick auf mögliche Nephropathien veranlasst werden, einschließlich einer sofortigen Überweisung an einen Facharzt.

Die frühzeitige Erkennung und Behandlung von Nephropathien können das Risiko nicht erfolgreicher Behandlungsergebnisse senken. Nach diesem Zeitraum sollten Untersuchungen auf der Grundlage von klinischen Befunden, die eine Nephropathie nahelegen, durchgeführt werden.

Das potentielle Risiko, das mit einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Alemtuzumab nach Auftreten von Nephropathien assoziiert ist, ist unbekannt.

zu Id) Zytopenien

Verdachtsfälle autoimmuner Zytopenien, wie etwa Neutropenien, hämolytische Anämien und Panzytopenien, wurden in klinischen MS-Studien selten berichtet.

Wenn das Vorliegen einer Zytopenie bestätigt wird, sollten umgehend entsprechende medizinische Maßnahmen eingeleitet werden, einschließlich der Überweisung an einen Facharzt.

zu II) Infusionsassoziierte Reaktionen (IAR)

Schwerwiegende Reaktionen traten bei 3 % der Patienten auf. Hierzu zählten Fälle von Fieber, Urtikaria, Vorhofflimmern, Übelkeit, Beklemmungsgefühl in der Brust und Hypotonie. Die klinischen Merkmale von anaphylaktischen Reaktionen können den klinischen Merkmalen von infusionsassoziierten Reaktionen ähneln, sind aber in der Regel schwerwiegender und potentiell lebensbedrohlich.

Im Gegensatz zu infusionsassoziierten Reaktionen wurde über anaphylaktische Reaktionen selten berichtet.

Es wird empfohlen, die Patienten vorzubehandeln, um infusionsassoziierte Reaktionen zu lindern. IAR können jedoch bei Patienten trotz Vorbehandlung auftreten.

Eine Überwachung hinsichtlich infusionsassoziierten Reaktionen wird während und für weitere 2 Stunden nach Beendigung der Alemtuzumab-Infusion empfohlen. Falls eine IAR auftritt, muss nach Bedarf eine entsprechende symptomatische Behandlung eingeleitet werden. Wenn die Infusion nicht gut vertragen wird, kann die Infusionsdauer verlängert werden. Wenn eine schwerwiegende Infusionsreaktion auftritt, sollte der unverzügliche Abbruch der intravenösen Infusion erwogen werden.

Ärzte sollten die kardiologische Anamnese des Patienten kennen, da auch kardiale Symptome wie Tachykardie zu den infusionsassoziierten Reaktionen gehören.

Medikamente und Ausrüstung zur Behandlung anaphylaktischer und/oder schwerwiegender Reaktionen sollten verfügbar sein.

Zu II) Infektionen

Infektionen traten in kontrollierten klinischen Studien zur MS, die bis zu 2 Jahre lang andauerten, bei 71 % der mit Alemtuzumab behandelten Patienten im Vergleich zu 53 % der mit subkutan verabreichtem Interferon Beta-1a [IFNB-1a] (44 µg, 3-mal wöchentlich) behandelten Patienten auf und waren überwiegend von leichtem bis

mittlerem Schweregrad. Infektionen, die häufiger bei mit Alemtuzumab behandelten Patienten als bei mit IFNB-1a behandelten Patienten auftraten, waren Nasopharyngitis, Harnwegsinfektionen, Infektionen der oberen Atemwege, Sinusitis, oraler Herpes, Grippe und Bronchitis. Schwerwiegende Infektionen traten in kontrollierten klinischen Studien zu MS bei 2,7 % der mit Alemtuzumab behandelten Patienten im Vergleich zu 1 % der mit IFNB-1a behandelten Patienten auf.

Schwerwiegende Infektionen mit dem Varizella-Zoster-Virus, einschließlich primärer Varizella-Infektion (Windpocken) und Reaktivierung des Varizella-Zoster-Virus (Herpes Zoster), traten in klinischen Studien häufiger bei mit Alemtuzumab behandelten Patienten (0,3 %) als bei mit IFNB-1a behandelten Patienten (0 %) auf.

Zervikale Infektionen mit dem humanen Papillomavirus (HPV), einschließlich Zervixdysplasie, wurden bei mit Alemtuzumab behandelten Patienten ebenfalls berichtet (2 %). Es wird empfohlen, bei weiblichen Patienten jährlich ein HPV-Screening durchzuführen.

Das Auftreten einer Tuberkulose wurde in kontrollierten klinischen Studien bei mit Alemtuzumab und bei mit IFNB-1a behandelten Patienten berichtet. Eine aktive und latente Tuberkulose wurden bei 0,3 % der mit Alemtuzumab behandelten Patienten berichtet, meistens in endemischen Regionen.

Vor Beginn der Behandlung müssen alle Patienten sowohl auf aktive als auch inaktive (latente) Tuberkulose gemäß den lokalen Richtlinien untersucht werden.

Oberflächliche Pilzinfektionen, insbesondere orale und vaginale Candidosen, traten in kontrollierten klinischen Studien zu MS häufiger bei mit Alemtuzumab behandelten Patienten (12 %) als bei mit IFNB-1a behandelten Patienten (3 %) auf.

Ärzte sollten in Erwägung ziehen, den Beginn der Verabreichung von Alemtuzumab bei Patienten mit aktiver Infektion zu verschieben, bis die Infektion vollständig kontrolliert ist.

Es liegen keine Daten zu einem möglichen Zusammenhang zwischen der Gabe von Alemtuzumab und einer Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus (HBV) oder des Hepatitis-C-Virus (HCV) vor, da Patienten mit Anzeichen aktiver oder chronischer Infektionen von den klinischen Studien ausgeschlossen wurden. Es sollte in Erwägung gezogen werden, Patienten mit hohem Risiko für eine HBV- und/oder HCV-Infektion vor Beginn der Behandlung mit Alemtuzumab auf das Vorliegen einer solchen Infektion zu untersuchen. Bei der Verschreibung von Alemtuzumab an Patienten, die als Träger von HBV und/oder HCV identifiziert wurden, ist Vorsicht geboten, da diese Patienten infolge ihres Status ein erhöhtes Risiko tragen, durch eine potentielle Virusreaktivierung irreversible Leberschäden davonzutragen.

Bösartige Neubildungen

Wie bei anderen immunmodulierenden Therapien ist auch bei Aufnahme einer Alemtuzumab-Therapie bei Patienten mit anamnestischen oder noch bestehenden bösartigen Neubildungen Vorsicht geboten. Es ist derzeit nicht bekannt, ob

Alemtuzumab das Risiko für die Entwicklung von bösartigen Schilddrüsenneubildungen erhöht, da eine Schilddrüsen-Autoimmunität selbst ein Risikofaktor für bösartige Schilddrüsenneubildungen sein kann.

Alemtuzumab ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder sonstiger Bestandteile des Arzneimittels sowie bei HIV-Infektion.

Alemtuzumab sollte während der Schwangerschaft nur verabreicht werden, wenn der potentielle Nutzen die potentiellen Risiken für den Fötus überwiegt, da Alemtuzumab die Plazentaschranke überschreiten kann und dadurch ein potentielles Risiko für den Fötus darstellt.

Stillen sollte während einer Behandlungsphase von Alemtuzumab und 4 Monate lang nach der letzten Infusion einer jeden Behandlungsphase unterbrochen werden. Allerdings kann der Nutzen der durch die Muttermilch übertragenen Immunität die Risiken einer potentiellen Exposition gegenüber Alemtuzumab für den gestillten Säugling überwiegen.

Die Serumspiegel von Alemtuzumab waren innerhalb von 30 Tagen nach jeder Behandlungsphase niedrig oder nicht nachweisbar. Daher sollten Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung und 4 Monate lang nach der letzten Infusion eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Da über ein Drittel der Patienten autoimmune Schilddrüsenerkrankungen entwickeln, ist zu beachten, dass eine Schilddrüsenerkrankung ein spezielles Risiko für schwangere Frauen darstellt. Ohne eine Behandlung der Hypothyreose während der Schwangerschaft besteht ein erhöhtes Risiko eines Spontanaborts und fötaler Auswirkungen, wie etwa geistige Retardierung und Zwergwuchs. Bei Müttern mit Basedow-Krankheit können mütterliche Thyreotropin-Rezeptor-Antikörper auf einen in der Entwicklung befindlichen Fötus übertragen werden und eine vorübergehende neonatale Basedow-Krankheit zu Folge haben.

Die Patienten sollten an jedem der ersten 3 Tage einer jeden Behandlungsphase unmittelbar vor der Verabreichung von Alemtuzumab mit Kortikosteroiden vorbehandelt werden. In klinischen Studien wurden die Patienten an den ersten 3 Tagen einer jeden Behandlungsphase mit Alemtuzumab mit 1.000 mg Methylprednisolon vorbehandelt.

Prophylaxen:

a) Antihäpetika

Eine Prophylaxe mit oralen Antihäpetika sollte bei allen Patienten durchgeführt werden. Sie sollte am ersten Tag der jeweiligen Behandlungsphase mit Alemtuzumab beginnen

und mindestens 1 Monat über den Abschluss der Behandlungsphase hinaus fortgeführt werden. In klinischen Studien wurde den Patienten zweimal täglich 200 mg Aciclovir oder ein äquivalentes Arzneimittel verabreicht.

b) Impfstoffe

Es wird empfohlen, dass Patienten, die Impfungen bzw. Impfserien erhalten sollen, diese mindestens 6 Wochen vor Aufnahme der Behandlung erhalten oder abgeschlossen haben sollen. Die Fähigkeit, nach Behandlung mit Alemtuzumab eine Immunantwort auf einen Impfstoff zu entwickeln, wurde nicht untersucht.

Die Sicherheit einer Immunisierung mit viralen Lebendimpfstoffen nach einer Behandlungsphase mit Alemtuzumab wurde nicht formal in kontrollierten klinischen Studien zu MS untersucht. Virale Lebendimpfstoffe sollten nicht an MS-Patienten verabreicht werden, die kürzlich eine Behandlungsphase mit Alemtuzumab erhalten haben.

Varizella-Zoster-Virus-Antikörper-Test/-Impfung

Wie bei allen immunmodulierenden Arzneimitteln sollten Patienten, die keine Windpocken in der Anamnese aufweisen oder nicht gegen das Varizella-Zoster-Virus (VZV) geimpft sind, vor Beginn einer Behandlungsphase mit Alemtuzumab auf Antikörper gegen VZV getestet werden. Eine VZV-Impfung von antikörpernegativen Patienten sollte vor Beginn der Behandlung mit Alemtuzumab in Erwägung gezogen werden. Um die vollständige Wirkung der VZV-Impfung zu ermöglichen, sollte die Behandlung mit Alemtuzumab auf 6 Wochen nach der Impfung verschoben werden.

Laboruntersuchungen

Laboruntersuchungen sollten in regelmäßigen Abständen über 48 Monate nach der letzten Behandlung mit Alemtuzumab durchgeführt werden, um die Patienten hinsichtlich früher Anzeichen einer Autoimmunerkrankung zu überwachen:

- Großes Blutbild mit Differentialblutbild (vor Beginn der Behandlung und danach in monatlichen Abständen)
- Kreatinin-Spiegel im Serum (vor Beginn der Behandlung und danach in monatlichen Abständen)
- Urinanalyse mit Mikroskopie (vor Beginn der Behandlung und danach in monatlichen Abständen)
- ein Schilddrüsenfunktionstest, wie etwa eine Bestimmung des Thyreotropin-Spiegels (vor Beginn der Behandlung und danach alle 3 Monate)

Nach diesem Zeitraum sind bei jedem klinischen Befund, der Nephropathien oder Schilddrüsenerkrankungen nahelegt, weitere Untersuchungen erforderlich.

Ergänzender Hinweis: Die Abpackungen von Alemtuzumab in den Arzneimitteln MabCampath® und Lemtrada® sind unterschiedlich. MabCampath® enthält 30 mg/1 ml in einer Ampulle und wird in 100 ml Infusionslösung aufbereitet mit einer Infusionsdauer

von 2 Stunden und Lemtrada® enthält 12 mg/1,2 ml in einer Ampulle und wird in 100 ml Infusionslösung aufbereitet. Die Infusionsdauer beträgt mindestens 4 Stunden. Aus Sicherheitsgründen ist nur ein indikationsgerechter Einsatz der Arzneimittel zu vertreten.

II. Die Änderung der Richtlinie tritt am Tag nach der Veröffentlichung im Bundesanzeiger in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 8. Dezember 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken