

Tragende Gründe



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

zum 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

Inhalt

1. Rechtsgrundlage.....	2
2. Eckpunkte der Entscheidung	2
3. Verfahrensablauf	4
4. Bewertungsverfahren.....	7
4.1 Bewertungsgrundlage.....	7
4.2 Bewertungsentscheidung.....	9

1. Rechtsgrundlage

Nach § 92 Abs. 2 SGB V soll der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 SGB V Hinweise aufnehmen, die dem Arzt eine therapie- und preisgerechte Auswahl der Arzneimittel ermöglichen. Die Hinweise sind zu einzelnen Indikationsgebieten aufzunehmen, so dass sich für Arzneimittel mit pharmakologisch vergleichbaren Wirkstoffen oder therapeutisch vergleichbarer Wirkung eine Bewertung des therapeutischen Nutzens auch im Verhältnis zu den Therapiekosten und damit zur Wirtschaftlichkeit der Verordnung ergibt; § 73 Abs. 8 Satz 3 bis 6 SGB V gilt entsprechend. Nach § 92 Abs. 2 Satz 7 SGB V können in den Richtlinien nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 6 auch Therapiehinweise zu Arzneimitteln außerhalb von Zusammenstellungen gegeben werden; § 92 Abs. 2 Sätze 3 und 4 sowie § 92 Abs. 1 Satz 1 dritter Halbsatz gelten entsprechend. Die Therapiehinweise können Empfehlungen zu den Anteilen einzelner Wirkstoffe an den Verordnungen im Indikationsgebiet vorsehen.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Am 12. September 2013 hat die Europäische Arzneimittelagentur (*European Medicines Agency*, EMA) für den Wirkstoff Alemtuzumab zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit schubförmig-remittierender Multipler Sklerose (RRMS) mit aktiver Erkrankung die Zulassung erteilt. Zur Behandlung der RRMS wurde Alemtuzumab erstmalig am 1. Oktober 2013 unter dem Handelsnamen Lemtrada® in Deutschland in den Verkehr gebracht.

Mit vorliegendem Therapiehinweis soll den Ärztinnen und Ärzten ein therapie- und preisgerechter Einsatz von Alemtuzumab bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit RRMS ermöglicht werden.

Der Unterausschuss Arzneimittel ist zu der Entscheidung gelangt, dass der Einsatz von Alemtuzumab einer wirtschaftlichen Verordnungsweise bei an RRMS erkrankten Patienten mit schweren Verläufen entspricht, 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.

Ein Einsatz von Alemtuzumab ist bei weniger schweren Verläufen der RRMS mit Begründung im Einzelfall weiterhin möglich.

Für den Therapiehinweis wurden alle weiteren zur Behandlung der RRMS zugelassenen Wirkstoffe außer Mitoxantron berücksichtigt. Mitoxantron ist indiziert für die Behandlung nicht-rollstuhlpflichtiger Patienten mit sekundär-progredienter oder progressivschubförmiger Multipler Sklerose mit einem EDSS von 3 bis einschließlich 6 mit und ohne überlagernden Schüben bei Versagen oder Unverträglichkeit einer Vortherapie mit Immunmodulatoren, die sich in einem aktiven Krankheitsstadium, definiert durch zwei Schübe oder eine EDSS-Verschlechterung um mindestens einen Punkt in 18 Monaten, befinden. Aufgrund des eingeschränkten 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.

Direkte, aktiv kontrollierte Vergleichsstudien liegen für Alemtuzumab ausschließlich gegenüber Interferon-beta-1a vor. Die vollständigen Studienprotokolle der Hauptstudien sind nicht öffentlich zugänglich. Zur Bewertung des Wirkstoffes wurden die Studien Cohen, 2012¹ und Coles, 2012² sowie der *European Public Assessment Report* (EPAR) der EMA³ und die aktuelle Fachinformation des in Deutschland verfügbaren Alemtuzumab-haltigen Arzneimittels Lemtrada®⁴ herangezogen (siehe auch 4.1 Bewertungsgrundlage).

In den Phase-III-Studien Cohen, 2012 und Coles, 2012 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.

Aus den Studien können keine Schlussfolgerungen zu quantitativen Unterschieden der Nebenwirkungen abgeleitet werden. Die in den 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. Für den qualitativen Vergleich von Alemtuzumab mit Interferon werden daher die folgenden Angaben zum Anteil der Patienten bei denen Nebenwirkungen auftraten aus den Veröffentlichungen der Studien Cohen, 2012 und Coles, 2012 herangezogen:

Parameter	Cohen, 2012		Coles, 2012	
	Interferon n=187	Alemtuzumab n=376	Interferon n=202	Alemtuzumab (nur 12 mg) n=426
UE	92 %	96 %	95 %	98 %
schwerwiegendes UE	14 %	18 %	22 %	20 %
Infektionen	45 %	67 %	66 %	77 %
Nausea	8 %	18 %	5 %	11 %
Kopfschmerzen	19 %	23 %	18 %	53 %
Rash	4 %	12 %	4 %	44 %
Urtikaria	3 %	14 %	1 %	17 %
Fieber	10 %	37 %	9 %	22 %
grippeähnliche Symptome	23 %	3 %	23 %	7 %
Reaktionen an der Injektionsstelle	47 %	5 %	28 %	9 %
Fatigue	9 %	13 %	13 %	19 %
Schilddrüsenaffektion	6 %	18 %	5 %	16 %

¹ Cohen, J.A.; Coles, A.J.; Arnold, D.L. et al.: Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 380 (2012), S. 1819–1828

² Coles, A.J.; Twyman, C.L.; Arnold, D.L. et al.: Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 380 (2012), S. 1829–1839.

³ EMA/CHMP. Assessment report Lemtrada, 27. Juni 2013. Verfügbar unter <http://www.ema.europa.eu/ema/>

⁴ Fachinformation Lemtrada®. Stand Dezember 2013

Parameter	Cohen, 2012		Coles, 2012	
	Interferon n=187	Alemtuzumab n=376	Interferon n=202	Alemtuzumab (nur 12 mg) n=426
Störung des Blut- und lymphatischen Systems	19 %	18 %	14 %	14 %
Lebertoxizität	17 %	4 %	6 %	4 %
Insomina	17 %	15 %	5 %	11 %
Augenstörungen	11 %	13 %	k. A.	k. A.
Rückenschmerzen	7 %	13 %	k. A.	k. A.
Arthralgie	5 %	11 %	k. A.	k. A.
Flushing	5 %	12 %	k. A.	k. A.
Oropharyngialer Schmerz	6 %	11 %	k. A.	k. A.

k. A.: keine Angaben; UE: unerwünschtes Ereignis

Vergleichsstudien gegenüber anderen Substanzen wie Azathioprin, Dimethylfumarat, Glatirameracetat oder Teriflunomid sowie Fingolimod oder Natalizumab liegen nicht vor. Mangels anderweitiger Untersuchungen mit hinreichend homogenem Patientenkollektiv ist ein studienbasierter Vergleich nicht möglich. Insoweit kann das Nebenwirkungsprofil von Alemtuzumab nur qualitativ aufgrund der Angaben der Fachinformation bewertet werden. Dabei zeichnet sich Alemtuzumab durch ausgeprägte, schwere, mitunter lebensbedrohliche und zeitverzögert auftretende Nebenwirkungen aus.

Zu den Nebenwirkungen von Alemtuzumab zählen auch protrahierte 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; zudem sind prophylaktische Maßnahmen (Arzneimittel, Impfungen) erforderlich.

Bei der Wahl der Therapie sind neben den häufig aufgetretenen Nebenwirkungen die in der aktuellen Fachinformation zu Lemtrada® unter „4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ dargestellten Nebenwirkungen zu beachten (vgl. Abschnitt „Risiken – ggf. Vorsichtsmaßnahmen“). Bei der qualitativen Bewertung des Nebenwirkungsprofils sind diese ausgeprägten, schweren, mitunter lebensbedrohlichen und zeitverzögert auftretenden Nebenwirkungen besonders zu berücksichtigen. Bei Patienten mit weniger schweren Verläufen der RRMS, d. h. geringerem Risiko eines Schubes und/oder einer Behinderungsprogression ist es daher in der Regel nicht gerechtfertigt, die ausgeprägten Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen.

3. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 8. April 2014 über einen Vorschlag zur Ergänzung eines Therapiehinweises zu Alemtuzumab in Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie beraten. Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, den vom GKV-Spitzenverband benannten Mitgliedern sowie den Vertretern/Vertreterinnen der Patientenorganisationen zusammensetzt. Diese Arbeitsgruppe hat in ihren Sitzungen am 19. Mai 2014, 17. November 2014, 13. Juli 2015, 14. September 2015 und 16. November 2015 über den Therapiehinweis zu Alemtuzumab in Anlage IV der Arzneimittel-Richtlinie beraten.

Der Beschlussentwurf zur Einleitung eines Stellungnahmeverfahrens wurde in der Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel am 8. Dezember 2015 konsentiert. Der Unterausschuss hat in der Sitzung am 8. Dezember 2015 nach 1. Kapitel § 10 Abs. 1 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens einstimmig beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
UA Arzneimittel	8. April 2014	Beauftragung zur Erstellung eines Therapiehinweises zu Alemtuzumab
AG Nutzenbewertung	19. Mai 2014	Beratung über das Vorgehen zur Erstellung des Therapiehinweises zu Alemtuzumab
AG Nutzenbewertung	17. November 2014	Beratung zur Erstellung des Therapiehinweises zu Alemtuzumab
UA Arzneimittel	9. Dezember 2014	Beratung zur Erstellung des Therapiehinweises Alemtuzumab
AG Nutzenbewertung	13. Juli 2015 14. September 2015 16. November 2015	Beratung über den Entwurf des Therapiehinweises zu Alemtuzumab
UA Arzneimittel	8. Dezember 2015	Beratung und Konsentierung der Beschlussvorlage und Beschluss zur Einleitung des Stellungnahmeverfahrens zur Änderung der Arzneimittel-Richtlinie

Zum Zeitpunkt der Einleitung des Stellungnahmeverfahrens stellen die vorliegenden Tragenden Gründe den aktuellen Stand der Zusammenfassenden Dokumentation dar, welche den stellungnahmeberechtigten Organisationen zur Verfügung zu stellen sind (1. Kapitel § 10 Abs. 2 VerfO).

Als Frist zur Stellungnahme ist ein Zeitraum von 4 Wochen vorgesehen.

Eine Stellungnahme zur Richtlinienänderung ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive einem standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnis der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, kann berücksichtigt werden.

Mit Abgabe einer Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in den Tragenden Gründen bzw. in der Zusammenfassenden Dokumentation wiedergegeben werden kann. Diese Dokumente werden jeweils mit Abschluss der Beratungen im Gemeinsamen Bundesausschuss erstellt und in der Regel der Öffentlichkeit via Internet zugänglich gemacht.

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Folgende Organisationen werden angeschrieben:

Organisation	Straße	Ort
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI)	Friedrichstr. 148	10117 Berlin
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Hausvogteiplatz 13	10117 Berlin
Deutscher Zentralverein Homöopathischer Ärzte e.V.	Axel-Springer-Str. 54b	10117 Berlin
Bundesverband der Arzneimittel-Importeure e.V. (BAI)	EurimPark 8	83416 Saaldorf-Surheim
Bundesverband der Arzneimittel-Hersteller e.V. (BAH)	Uwierstraße 73	53173 Bonn
Gesellschaft für Phytotherapie e.V.	Postfach 10 08 88	18055 Rostock
Pro Generika e.V.	Unter den Linden 32 - 34	10117 Berlin
Gesellschaft Anthroposophischer Ärzte e.V.	Roggenstraße 82	70794 Filderstadt
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	Herbert-Lewin-Platz 1	10623 Berlin
Bundesvereinigung Deutscher Apothekerverbände (ABDA)	Deutsches Apothekerhaus Jägerstraße 49/50	10117 Berlin
Arzneimittelkommission der Deutschen Zahnärzteschaft (AK-Z) c/o Bundeszahnärztekammer	Chausseestr. 13	10115 Berlin

Darüber hinaus wird die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens im Bundesanzeiger bekanntgemacht.

Berlin, den 8. Dezember 2015

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

4. Bewertungsverfahren

4.1 Bewertungsgrundlage

Zur Erfassung von relevanten Studien zur Bewertung des Nutzens wurde eine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

Literaturrecherche

Datenbanken: EMBASE, MEDLINE®

Anbieter: Ovid

Datum: 27. Februar 2014

Strategie:

- 1 alemtuzumab.mp. (11886)
- 2 Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting (81328)
- 3 1 and 2 (1149)
-)
- 4 Randomized Controlled Trial (734767)
- 5 3 and 4 (42)
- 6 review?.mp. [mp=ti, ab, sh, hw, tn, ot, dm, mf, dv, kw, nm, kf, px, rx, an, ui] (5097671)
- 7 5 not 6 (24)
- 8 remove duplicates from 7 (20)

Datenbank: EBM Reviews - Cochrane Central Register of Controlled Trials

Anbieter: Ovid

Datum: 27. Februar 2014

Strategie:

- 1 alemtuzumab.mp. (154)
- 2 Multiple Sclerosis, Relapsing-Remitting (319)
- 3 1 and 2 (7)

Die Auswahl der Literatur erfolgte nach den im Folgenden dargestellten Ein- und Ausschlusskriterien. Die Ein- und Ausschlusskriterien sollen gewährleisten, dass insbesondere Unterlagen nach 4. Kapitel § 7 Abs. 2 VerfO, die patientenrelevanten Endpunkte widerspiegeln und von hoher methodischer Qualität sind, in die Bewertung einbezogen werden.

	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Indikation	RRMS	andere Erkrankungen als RRMS
Studiendesign	randomisierte, kontrollierte, klinische Studien am Menschen	nicht-randomisierte kontrollierte klinische Studien in vitro-Studien Tierexperimentelle Studien
Interventionsgruppe	Therapie mit Alemtuzumab in zugelassener Dosierung	kein Alemtuzumab in der Interventionsgruppe Anwendung von Alemtuzumab in nicht zugelassener Dosierung
Kontrollgruppe	Komparator ist zugelassenes Arzneimittel	anderer Komparator als zugelassenes Arzneimittel
Endpunkte	Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ➤ Schubrate ➤ Behinderung Lebensqualität Endpunkte prädefiniert	andere Endpunkte post hoc definierte Endpunkte
Sprache	englisch, deutsch	andere
	Vollpublikation in einem Journal	

Die systematische Literaturrecherche dient der Erfassung relevanter Studien zur Bewertung des Nutzens von Alemtuzumab. Der Unterausschuss hat die so gefundenen Unterlagen hinsichtlich ihrer Planungs-, Durchführungs- und Auswertungsqualität geprüft. Es wurden die relevanten Studien Cohen 2012⁵ und Coles 2012⁶ identifiziert, die den oben genannten Ein- und Ausschlusskriterien entsprechen.

Gemäß 4. Kapitel § 7 Abs. 1 VerfO erfolgt die Bewertung des therapeutischen Nutzens auch auf Basis der arzneimittelgesetzlichen Zulassung, der Fachinformationen sowie Publikationen von Zulassungsbehörden. Der Therapiehinweis Alemtuzumab basiert neben den o. g. Studien auf dem *European Public Assessment Report (EPAR)* der *European Medicines Agency (EMA)*⁷ und auf der aktuellen Fachinformation des in Deutschland verfügbaren Alemtuzumab-haltigen Arzneimittels Lemtrada®⁸.

⁵ Cohen, J.A.; Coles, A.J.; Arnold, D.L. et al.: Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 380 (2012), S. 1819–1828.

⁶ Coles, A.J.; Twyman, C.L.; Arnold, D.L. et al.: Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* 380 (2012), S. 1829–1839.

⁷ EMA/CHMP. Assessment report Lemtrada, 27. Juni 2013. Verfügbar unter <http://www.ema.europa.eu/ema/>, letzter Zugriff am 6. Oktober 2015

⁸ Fachinformation Lemtrada®. Stand Dezember 2013

4.2 Bewertungsentscheidung

Der Unterausschuss hat die Unterlagen gemäß 4. Kapitel § 7 Abs. 1 VerfO bewertet und in folgendem Therapiehinweis zu Alemtuzumab umgesetzt.

Beschlüsse zur Arzneimittel-Richtlinie/ Anlage IV

Therapiehinweise nach § 17, Abschnitt H der Arzneimittel-Richtlinie

Alemtuzumab

(z. B. Lemtrada®)

Beschluss vom:

In Kraft getreten am:

BAnz 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 infusionsassoziiertes 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 therapie-naiven 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 Verordnungsweise 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 µg / Woche	25 102 €	50 204 €
	Rebif® 22	3 x 22 µg / Woche	20 444 €	40 888 €
	Avonex®	1 x 30 µg / Woche	22 155 €	44 309 €
Interferon β-1b	Extavia®	250 µg jeden 2. Tag	16 790 €	33 581 €
	Betaferon®	250 µg jeden 2. Tag	19 431 €	38 861 €
	Plegridy®	125 µg 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 ⁹				
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

⁹ 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 protrahierte 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) Antihherpetika

Eine Prophylaxe mit oralen Antihherpetika 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.

Literatur

Cohen 2012

Cohen, J.A.; Coles, A.J.; Arnold, D.L. et al.: Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 380 (2012), S. 1819–1828.

Coles 2012

Coles, A.J.; Twyman, C.L.; Arnold, D.L. et al.: Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet 380 (2012), S. 1829–1839.

EMA 2011

European Medicines Agency: MabCampath: Alemtuzumab ; Zusammenfassung des EPAR für die Öffentlichkeit. Stand: 04/2011.

URL: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicine_s/000353/human_med_000896.jsp&mid=WC0b01ac058001d124 [28.07.2014].

EPAR 2013

European Medicines Agency: Assessment report: Lemtrada ; EMA/563018/2013. Stand: 25.09.2013. URL:

http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003718/WC500150522.pdf [17.07.2014].

FDA 2013

Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research: Peripheral and Central Nervous System Drugs Advisory Committee Meeting: Alemtuzumab (BLA 103948\5139) Background Package. Stand: 13.11.2013.

URL: <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/PeripheralandCentralNervousSystemDrugsAdvisoryCommittee/UCM374186.pdf> [17.07.2014].

Lemtrada 2013

Lemtrada® 12 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung, Fachinformation der Firma Genzyme. Stand: Dezember 2013.

SPC 2012

European Medicines Agency: Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels ; MabCampath 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: 15.08.2012.

URL: http://www.ema.europa.eu/docs/de_DE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000353/WC500025270.pdf [18.07.2014]