



An die
Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft

Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

Grenzach-Wyhlen, 02. April 2007

MabThera® (Rituximab)

Wichtige sicherheitsrelevante Information

Berichte über Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) bei Patienten mit systemischem Lupus Erythematoses (SLE) und Vaskulitis (nicht zugelassene Indikationen)

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

Roche Pharma AG möchte Sie über die nachfolgende wichtige sicherheitsrelevante Information zu MABTHERA® (Rituximab) informieren.

- **Es wurden zwei Berichte über Todesfälle aufgrund progressiver multifokaler Leukenzephalopathie (PML) übermittelt, die nach der Anwendung von MabThera zur Behandlung von systemischem Lupus Erythematoses (SLE) aufgetreten sind. Ein weiterer Fall einer PML wurde von einem Patienten mit Vaskulitis berichtet, der MabThera erhalten hatte.**
- **Da die berichteten Ereignisse bei der Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikationsbereiche in einer Population unbekannter Größe aufgetreten sind, ist die Häufigkeit des Auftretens von PML bei Patienten mit SLE oder Vaskulitis, die mit MabThera behandelt werden, unbekannt. PML wurde auch bei Patienten mit SLE und Vaskulitis berichtet, die keine Behandlung mit MabThera erhielten. Ein kausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung von MabThera und dem Auftreten von PML konnte nicht nachgewiesen werden.**
- **Ärzte, die Patienten mit SLE oder Vaskulitis behandeln, sollten bei Patienten mit neu aufgetretenen neurologischen Symptomen auch eine PML in Erwägung ziehen. Bei entsprechenden klinischen Anzeichen, sollten ein Neurologe konsultiert werden, eine Magnetresonanztomographie des Gehirns sowie eine Lumbalpunktion in Betracht gezogen werden.**

Die PML ist eine seltene, progressive Erkrankung, die zu einer Entmarkung im Zentralen Nervensystem führt, welche in der Regel tödlich verläuft oder zu einer schweren Behinderung führt. PML wird durch die Aktivierung des JC-Virus ausgelöst, eines Polyomavirus, mit welchem bis zu 80 % aller gesunden Erwachsenen latent infiziert sind. Normalerweise bleibt die JC-Virus-Infektion latent und verursacht typischerweise nur bei Patienten mit geschwächtem Immunsystem eine PML. Welche Faktoren zur Aktivierung der latenten Infektion führen, konnte bisher noch nicht eindeutig geklärt werden. Über Fälle von PML wurde bei HIV-positiven Patienten, Krebspatienten mit geschwächtem Immunsystem, Transplantationspatienten und bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen einschließlich SLE berichtet.

T-Zell Veränderungen wurden als wichtiger Faktor für eine Reaktivierung des JC-Virus und für das Auftreten der PML beschrieben. In sehr seltenen Fällen (< 1/10 000) wurde PML bei Patienten mit Non-Hodgkin-Lymphom unter Chemotherapie allein oder unter der Behandlung mit MabThera beobachtet. Bei der Mehrzahl der Fälle trat dieses Ereignis in Kombination mit Chemotherapie oder in Zusammenhang mit einer hämatopoetischen Stammzelltransplantation auf.

Diese Information wurde zusammen mit der revidierten Fachinformation der europäischen Zulassungsbehörde EMA zur Verfügung gestellt und dort durch den wissenschaftlichen Ausschuss (CHMP) bewertet. Dieser hat der revidierten MabThera Fachinformation zugestimmt.

Durch JC-Virus Infektion ausgelöste PML mit tödlichem Verlauf, wurde bei zwei SLE Patienten berichtet, die mit MabThera behandelt wurden. Beide Patienten litten bereits langjährig an SLE und erhielten vor MabThera bereits mehrere immunsuppressive Behandlungen. Innerhalb von zwölf Monaten nach der letzten Infusion mit MabThera wurde bei den Patienten eine PML diagnostiziert. Eine durch JC-Virus Infektion ausgelöste PML wurde auch bei einem Patienten mit ANCA-negativer Vaskulitis/ Kryoglobulinämie (Hepatitis-C-negativ) berichtet. Dieser Patient litt seit sechs Jahren an der Erkrankung, die stetig fortschritt und zu mehreren Amputationen führte. Der Patient erhielt vor und während der Anwendung mit MabThera immunsuppressive Behandlungen (einschließlich zytotoxischer Arzneimittel). Innerhalb von zwölf Monaten nach der ersten Infusion mit MabThera wurde die PML diagnostiziert. Der Patient befindet sich derzeit noch in Behandlung.

PML wurde auch bei Patienten berichtet, die aufgrund ihrer SLE-Erkrankung Prednison, Azathioprin, Cyclophosphamid und andere immunsuppressive Arzneimittel ohne gleichzeitige Gabe von Mabthera erhielten und bei Patienten, die aufgrund ihrer Vaskulitis-Erkrankung immunsuppressive Arzneimittel ohne gleichzeitige Gabe von Mabthera erhielten. Ein Kausalzusammenhang zwischen MabThera und PML ist nicht gesichert. Die Gesamthäufigkeit von PML bei Patienten mit SLE oder Vaskulitis ist nicht bekannt. Abgesehen von diesen drei Fällen gibt es keine weiteren Berichte über eine PML bei Patienten mit Autoimmunerkrankungen, die mit MabThera behandelt wurden. Roche wird dies weiterhin sorgfältig überwachen und über jede neue Information umgehend informieren.

Ärzte, die Patienten mit Autoimmunerkrankungen behandeln, sollten bei Patienten mit neu aufgetretenen neurologischen Symptomen auch eine PML differentialdiagnostisch in Erwägung ziehen. Bei entsprechenden klinischen Anzeichen, sollten ein Neurologe konsultiert werden, eine Magnetresonanztomographie des Gehirns sowie eine Lumbalpunktion in Betracht gezogen werden. Es gibt derzeit keinen gesicherten Screening-Test für PML.

Bei Patienten, die eine PML entwickeln, sollte MabThera abgesetzt werden. Zusätzlich ist eine Reduktion oder Beendigung begleitender immunsuppressiver Behandlungen in Betracht zu ziehen. Eine angemessene Therapie einschließlich einer Behandlung mit antiretroviralen Arzneimitteln ist zu erwägen. Es sind keine medizinischen Maßnahmen bekannt, mit der man PML therapieren oder verlässlich verhindern kann.

MabThera (Rituximab) ist ein rekombinanter chimärer monoklonaler anti-CD 20 Antikörper, der zur Behandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III-IV indiziert ist, die gegen eine Chemotherapie resistent sind oder nach einer solchen einen zweiten oder weiteren Rückfall haben. MabThera ist in Kombination mit einer CVP-Chemotherapie für die Erstbehandlung von Patienten mit follikulärem Lymphom im Stadium III-IV indiziert. MabThera ist für die Erhaltungstherapie bei Patienten mit rezidivierendem/refraktärem follikulärem Lymphom indiziert, die auf eine Induktionstherapie, bestehend aus einer Chemotherapie mit oder ohne MabThera, angesprochen haben. MabThera ist für die Behandlung von Patienten mit CD20-positivem, diffusem großzelligem B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphom in Kombination mit einer CHOP-Chemotherapie indiziert. MabThera in Kombination mit Methotrexat ist für die Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver rheumatoider Arthritis indiziert, die ungenügend auf andere krankheitsmodifizierende Antirheumatika („disease modifying antirheumatic drugs“ [DMARDs]) einschließlich einer oder mehrerer Therapien mit Tumornekrosefaktor(TNF)-Hemmern angesprochen oder diese nicht vertragen haben.

MabThera ist nicht zur Behandlung des systemischen Lupus Erythematoses oder der Vaskulitis zugelassen.

MabThera wird seit über 10 Jahren zur Behandlung des Non-Hodgkin-Lymphoms und anderen hämatologischen Tumoren eingesetzt und seit Markteinführung wurden über 1 Million Patienten mit MabThera behandelt.

Den vollständigen Text der Fachinformation finden Sie auf der Webseite www.fachinfo.de.

Sollten Sie noch Fragen haben oder zusätzliche Informationen zur Anwendung von MabThera benötigen, wenden Sie sich bitte an die Roche Pharma AG unter Tel.: (07624) 14-2012.

Mit freundlichen Grüßen

Roche Pharma AG

ppa.



Dr. B. Klapperich

ppa.



Dr. J. Ruof