



7. Juni 2006

Auftreten von Fällen hepato-splenoaler T-Zell-Lymphome bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen mit Morbus Crohn, die mit REMICADE[®] (Infliximab) behandelt wurden

Sehr geehrte Frau Doktor, Sehr geehrter Herr Doktor,

Centocor B.V. und Schering Plough (vertreten durch essex pharma) geben Ihnen hiermit wichtige sicherheitsrelevante Informationen in Zusammenhang mit REMICADE[®] (Infliximab) bekannt. REMICADE[®] ist ein monoklonaler Antikörper, der TNF- α blockiert. REMICADE[®] ist angezeigt zur Behandlung von Erwachsenen mit rheumatoider Arthritis, Morbus Crohn, Spondylitis ankylosans, Psoriasis-Arthritis, Plaque-Psoriasis und Colitis ulcerosa.

- Seit der Zulassung im Jahre 1998 wurden unter der Therapie mit REMICADE[®] sechs Fälle von hepato-splenoalen T-Zell-Lymphomen bei Patienten mit Morbus Crohn beschrieben. Fünf dieser Fälle traten bei Patienten in der Altersgruppe zwischen 12 und 19 Jahren auf. Bei allen Patienten wurde eine Begleittherapie mit Azathioprin oder 6-Mercaptopurin durchgeführt.
- Zwischen September 1998 und Februar 2006 wurden weltweit geschätzt rund 270 000 Patienten mit Morbus Crohn mit Infliximab behandelt, darunter ca. 10 000 Patienten unter 18 Jahren in den USA.
- Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass bei Patienten, die mit REMICADE[®] behandelt werden, ein Risiko für die Entwicklung eines hepato-splenoalen T-Zell-Lymphoms besteht. Für die zugelassene Indikation des Morbus Crohn bei Erwachsenen und für andere zugelassene Indikationen ist das Nutzen-Risiko-Verhältnis jedoch nach wie vor positiv.
- Die in der EU gültigen Fach- und Gebrauchsinformationen wurden entsprechend aktualisiert (siehe unten).
- Angehörige der Gesundheitsberufe werden gebeten, Verdachtsfälle zu melden.
- Die Befunde werden zurzeit genauer analysiert.

Weitere Informationen

Die sechs Patienten wurden in den USA behandelt, fünf von ihnen verstarben infolge des Lymphoms. Bei denjenigen Patienten, für welche Angaben zur Anwendungsdauer von Remicade vorliegen, reichte die Behandlungsdauer von einer oder zwei REMICADE[®]-Infusionen bis hin zu einer circa vierjährigen Erhaltungstherapie. Bei ca. 500 000 Patienten, die weltweit aufgrund anderer entzündlicher Grunderkrankungen, wie rheumatoider Arthritis, Spondylitis ankylosans, Psoriasis-Arthritis, Plaque-Psoriasis und Colitis ulcerosa, mit REMICADE[®] behandelt wurden, liegen Centocor und essex pharma keine weiteren Berichte über das Auftreten hepato-splenoaler T-Zell-Lymphome vor. Hierzu zählen auch ca. 430 000 Patienten mit rheumatoider Arthritis, die neben REMICADE[®] auch mit Methotrexat behandelt wurden, einem potenten Immunsuppressivum.

Schätzungen von Centocor zufolge wurden seit der Markteinführung des Präparats im Jahre 1998 bis

zum Dezember 2005 in den USA ca. 10 000 pädiatrische Patienten mit Morbus Crohn außerhalb der zugelassenen Indikation mit REMICADE® behandelt. Im selben Zeitraum erhielten in den USA schätzungsweise 27 000 erwachsene Patienten mit Morbus Crohn im Alter von 18 bis 30 Jahren REMICADE®, von weltweit insgesamt ca. 270 000 behandelten Patienten mit Morbus Crohn. Die Anwendung von Infliximab bei Patienten unter 18 Jahren ist in der EU nicht zugelassen. Das Ausmaß der Anwendung von REMICADE® außerhalb der zugelassenen Indikation in dieser Patientengruppe in der EU ist nicht bekannt.

Das hepatosplenale T-Zell-Lymphom ist eine sehr seltene Form des Non-Hodgkin-Lymphoms (NHL). Das Auftreten wird am häufigsten bei männlichen Jugendlichen und jungen erwachsenen Männern berichtet. Die Inzidenz des hepatosplenalen T-Zell-Lymphoms in der Allgemeinbevölkerung ist nicht bekannt, da seit der Beschreibung als eigenständiger Lymphom-Subtyp zu Beginn der 1990er Jahre in der medizinischen Literatur nur ca. 150 Fälle beschrieben wurden. Das klinische Bild ist in der Regel durch eine ausgeprägte Hepatosplenomegalie, eine ausgeprägte Beteiligung des Knochenmarks und eine Zytopenie (meist Thrombozytopenie) gekennzeichnet. Die Patienten können eine Symptomatik wie bei einem B-Zell-Lymphom zeigen, wie Fieber, Gewichtsverlust und Nachtschweiß, allerdings ohne Lymphadenopathie und ohne relevante Lymphozytose im peripheren Blut. Der Tumor exprimiert einen von zwei T-Zell-Rezeptor-Phänotypen ($\gamma\delta$ oder $\alpha\beta$). Der klinische Verlauf der Erkrankung ist sehr aggressiv und führt bei den meisten Patienten innerhalb von 2 Jahren nach der Diagnosestellung zum Tod. In der medizinischen Literatur wurden auch drei Fälle hepatosplenaler T-Zell-Lymphome bei Patienten mit Morbus Crohn beschrieben, die eine Langzeittherapie mit Azathioprin erhielten.^{1, 2, 3} Auch bei Patienten, die nach einer allogenen Organtransplantation eine immunsuppressive Dauertherapie erhielten, wurden Fälle hepatosplenaler T-Zell-Lymphome beschrieben. Diese Fälle traten in der Regel mehrere Jahre nach der Transplantation auf. Viele dieser Patienten erhielten Azathioprin zusätzlich zu anderen Immunsuppressiva.⁴ Sowohl Azathioprin als auch 6-Mercaptopurin sind mutagen und als Verursacher von Chromosomenaberrationen beim Tier und beim Menschen bekannt. Azathioprin wird beim Menschen als karzinogen eingestuft.⁵

Centocor und essex pharma möchten eine sichere und wirksame Anwendung von REMICADE® gewährleisten und verpflichten sich, Ihnen jeweils die aktuellste Fachinformation zu REMICADE® zur Verfügung zu stellen. Falls Sie Fragen haben oder weitere Informationen zur Anwendung von REMICADE® benötigen, wenden Sie sich bitte an den Medizinischen Informationsdienst zu REMICADE® bei essex pharma (089/627 31-900).

Mit freundlichen Grüßen



Willem Jan Atsma, MD MSCE
Qualified Person for Pharmacovigilance
Centocor B.V.



ppa. Dr. Steven Hildemann
Medical Director
essex pharma GmbH

- ¹ Mittal S, Milner BJ, Johnston PW et al. A case of hepatosplenic $\gamma\delta$ T-cell lymphoma with a transient response to Fudarabine and Alemtuzumab. Eur J Haematol 2006; 76 (6): 531-534.
- ² Navarro JT, Ribera JM, Mate JL et al. Hepatosplenic T-gammadelta lymphoma in a patient with Crohn's disease treated with azathioprine. Leuk Lymphoma 2003; 44 (3):531-533.
- ³ Lemann M, Gerard de la Valussiere F, Bouhnik Y et al. Intravenous cyclosporine for refractory attacks of Crohn's disease (CD): long-term follow-up of patients [Abstract]. Gastroenterology 1998; 114, Nr. 4, Pt. 2, A1020.
- ⁴ Rajakariar R, Bhattacharyya M, Norton A et al. Post-transplant T-cell lymphoma: a case series of four patients from a single unit and review of the literature. Am J Transplant 2004; 4:1534-1538.
- ⁵ World Health Organization International Agency for Research on Cancer (IARC), IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans 1981; 26: 47. Verfügbar unter:
<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol26/volume26.pdf>. Stand: 18. Mai 2006.

Fachinformation zu REMICADE®; aktualisierte Abschnitte

- **Abschnitt 4.4: Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung, maligne Erkrankungen und lymphoproliferative Erkrankungen**

Nach der Markteinführung wurden Fälle von hepato-splena-len T-Zell-Lymphomen bei adoleszenten und jungen erwachsenen Patienten mit M. Crohn, die mit REMICADE® behandelt wurden, beschrieben. Diese seltene Form eines T-Zell-Lymphoms hat einen sehr aggressiven Krankheitsverlauf und verläuft meistens tödlich. Alle diese hepato-splena-len T-Zell-Lymphome unter REMICADE® traten bei Patienten auf, die gleichzeitig Azathioprin oder 6-Mercaptopurin (6-MP) erhielten. Ein Risiko für die Entwicklung eines hepato-splena-len T-Zell-Lymphoms bei Patienten, die mit REMICADE® behandelt werden, kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitte 4.8).

- **Abschnitt 4.8: Unerwünschte Wirkungen, maligne Erkrankungen und lymphoproliferative Erkrankungen**

In den USA wurden sechs Fälle einer seltenen Form des Non-Hodkin-Lymphoms, das hepato-splena-le T-Zell-Lymphom, bei jugendlichen oder jungen erwachsenen Patienten mit M. Crohn, die mit REMICADE® behandelt wurden, beschrieben (siehe Abschnitt 4.4). Bisher wurden schätzungsweise ca. 270 000 M.-Crohn-Patienten und in den USA ungefähr 10 000 M.-Crohn-Patienten unter 18 Jahre mit Infliximab behandelt.

Gebrauchsinformation zu REMICADE®; aktualisierter Abschnitt

- **Abschnitt: VOR DER ANWENDUNG VON REMICADE: Bei REMICADE® ist besondere Vorsicht geboten**

In seltenen Fällen wurde bei jungen oder adoleszenten Patienten mit M. Crohn, die mit REMICADE® plus Azathioprin oder 6-MP behandelt wurden, eine besondere, schwere Form des Lymphoms beschrieben.