

▼ KISUNLA® (Donanemab)

Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Gesundheitsberufe

Wichtige Sicherheitsinformationen zur Risikominimierung von Amyloid-bedingten Bildgebungsanomalien

Dieser Leitfaden wurde als verpflichtender Teil der Zulassung in Abstimmung mit dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen (BASG) erstellt und als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt. Dadurch soll sichergestellt werden, dass Angehörige der Gesundheitsberufe, die Donanemab verschreiben und zur Anwendung bringen, die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden.

Dieses Dokument enthält wichtige Informationen, die das Erstgespräch mit Ihren Patienten bei der Verschreibung von Donanemab und bei der Überwachung der Behandlung unterstützen. Es soll in Verbindung mit der Fachinformation gelesen werden. Das Schulungsmaterial enthält einen Leitfaden für Angehörige der Gesundheitsberufe und eine Verschreiber-Checkliste.

Wichtige Sicherheitshinweise

Dieser Leitfaden soll Angehörigen der Gesundheitsberufe (HCPs), insbesondere verschreibenden Ärzten und Radiologen, Informationen über das Risiko und die Behandlung von Amyloid-bedingten Bildgebungsanomalien (ARIA) und intrazerebralen Hämorrhagien bei Patienten mit früher symptomatischer Alzheimer-Krankheit, die eine Kisunla (Donanemab)-Behandlung erhalten, zur Verfügung stellen.

Informationen, die besonders für verschreibende Ärzte vor und während der Behandlung relevant sind, finden Sie im Abschnitt „Verschreiber-Checkliste“.

Alle Patienten, die eine Behandlung mit Donanemab erhalten, müssen von ihrem verschreibenden Arzt einen Patientenpass und die Gebrauchsinformation erhalten sowie über das Risiko der Entwicklung von ARIA und die zu beachtenden Symptome aufgeklärt werden. Die Patienten müssen darüber informiert werden, dass sie neu aufgetretene neurologische Symptome dringend ihrem verschreibenden Arzt oder, falls dies nicht möglich ist, einem anderen Arzt, einschließlich Haus- oder Notarzt, melden sollen. Verschreibende Ärzte haben ihre Patienten/deren Begleitpersonen anzuweisen, den Patientenpass immer bei sich zu tragen und diesen in Notfallsituationen den Angehörigen der Gesundheitsberufe zur Verfügung zu stellen.

Um Kopien des Patientenpasses zu erhalten, wenden Sie sich bitte an die Medizinische Information der Eli Lilly GmbH unter medservices@lilly.com oder an einen Lilly-Vertreter.



Bitte lesen Sie die **Kisunla-Fachinformation** sorgfältig durch unter:
www.lilly.com/at/fachinfo/kisunla



Eine elektronische Kopie dieses **Leitfadens** finden Sie unter
www.lilly.com/at/leitfaden/kisunla



Eine elektronische Kopie des **Patientenpasses** finden Sie unter
www.lilly.com/at/patientenpass/kisunla

Kontrolliertes Zugangsprogramm

Um die sichere und wirksame Anwendung von Donanemab zu fördern, ist der Beginn der Behandlung für alle Patienten über ein zentrales Registrierungssystem zu dokumentieren, das Teil des kontrollierten Zugangsprogramms (CAP – *Controlled Access Programme*) ist.

Die Behandlung ist von Zentren durchzuführen mit

- einem interdisziplinären Team, das die Eignung einer Donanemab-Therapie beurteilen kann
- Zugang zu einer validierten Methode zur Beurteilung der Amyloid-Pathologie des Gehirns
- Zugang zur Apolipoprotein E-ε4 (ApoE-ε4)-Testung
- Zugang zu intravenösen Infusionen
- planmäßigem und außerplanmäßigem Zugang zur Magnetresonanztomographie (MRT) zur Überwachung von ARIA und
- Zugang zu Schulungsmaterialien.



Auf das **kontrollierte Zugangsprogramm** kann über diesen Link zugegriffen werden:
<https://alzheimers.lilly.com/austria>

Die individuelle Kisunla Patienten-ID ist bei der ersten Infusion in der Patientenakte zu notieren. Ohne diese Information darf der Patient die erste Donanemab-Infusion nicht erhalten.

Für weitere Informationen steht Ihnen die Medizinische Information der Eli Lilly GmbH unter medservices@lilly.com gerne zur Verfügung.

Inhalt

KISUNLA® (Donanemab)	1
Was ist Donanemab	4
Anwendungsgebiet	4
Gegenanzeigen	4
Was ist ARIA¹⁻⁵	4
Risikofaktoren für ARIA ¹⁻⁵	5
ARIA-Einstufung mittels radiographischen Schweregrades	5
ARIA-Symptome	5
MRT-Kontrolle für ARIA	5
Unterbrechung und Abbruch der Therapie bei Patienten mit ARIA	6
Gleichzeitige antithrombotische Behandlung	6
Verschreiber-Checkliste für Kisunla® (Donanemab)	7
Vor Beginn der Behandlung mit Donanemab	7
Überwachung während der Behandlung	7
Meldung von Nebenwirkungen	8
Referenzen	8

Was ist Donanemab

Donanemab ist ein monoklonaler Immunglobulin-gamma 1-Antikörper mit einer hohen Affinität für die modifizierte, N-terminal verkürzte Form des Beta-Amyloids (N3pE-AB). N3pE-AB ist in geringen Mengen in Amyloid-Plaques im Gehirn vorhanden und wurde im Plasma und im Liquor nicht nachgewiesen. Donanemab bindet an N3pE-AB und unterstützt die Plaques-Entfernung durch Mikroglia-vermittelte Phagozytose.

Anwendungsgebiet

Donanemab ist angezeigt für die Behandlung erwachsener Patienten mit einer klinischen Diagnose einer leichten kognitiven Störung und leichter Demenz infolge der Alzheimer-Krankheit (frühe symptomatische Alzheimer-Krankheit), die heterozygote ApoE-ε4-Träger oder ApoE-ε4-Nichtträger sind und bei denen eine Amyloid-Pathologie bestätigt wurde (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Das Testen auf den ApoE-ε4-Trägerstatus ist vor Beginn der Behandlung mit Donanemab obligatorisch, um das Risiko der Entwicklung von ARIA einzuschätzen (siehe Abschnitte 4.1, 4.2 und 4.4 der Fachinformation). Vor der Testung sind die Patienten entsprechend den nationalen oder lokalen Richtlinien angemessen zu beraten und müssen dieser zugestimmt haben.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Kisunla-Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.
- MRT-Ausgangsbefunde früherer intrazerebraler Hämorrhagien, mehr als 4 Mikrohäorrhagien, superfizielle Siderosen oder vasogene Ödeme (ARIA-E) oder andere Befunde, die auf eine zerebrale Amyloid-Angiopathie (CAA - *cerebral amyloid angiopathy*) hindeuten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
- Patienten mit Blutungsstörungen, die nicht unter adäquater Kontrolle sind.
- Beginn der Behandlung bei Patienten, die eine laufende Therapie mit Antikoagulanzen erhalten (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
- Schwere Erkrankung der weißen Substanz (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).
- Patienten mit schlecht eingestellter Hypertonie.
- Gegebenheiten, die keine MRT-Beurteilung zulassen, einschließlich Klaustrophobie oder das Vorhandensein metallischer (ferromagnetischer) Implantate/Herzschrittmacher.

Was ist ARIA¹⁻⁵

ARIA, ein Akronym für *Amyloid-Related Imaging Abnormalities*, sind eine Folge von Amyloid-Ablagerungen in Blutgefäßwänden, was auch als CAA bekannt ist.¹ Die Mehrzahl der Alzheimer-Patienten zeigt bei neuropathologischen Untersuchungen eine CAA, die zu spontanen ARIA führen kann und mit einem erhöhten Risiko für intrazerebrale Hämorrhagien verbunden ist.^{2,3} Die Verwendung von monoklonalen Antikörpern, die gegen aggregierte Formen von Beta-Amyloid gerichtet sind, wie z. B. Donanemab, erhöhen das Risiko für ARIA. Studien deuten darauf hin, dass ARIA durch eine Störung der Blut-Hirn-Schranke in Zusammenhang mit CAA verursacht werden können und dass das Risiko für ARIA durch die Entfernung von Amyloid-Beta aus diesen Gefäßen erhöht wird; allerdings werden auch andere Mechanismen vermutet.^{2,4}

ARIA können in 2 verschiedenen Formen vorkommen, die mittels MRT identifizierbar sind: ARIA mit Hirnödemen oder sulcalen Ergüssen (ARIA-E) und ARIA mit Hämorrhagien oder Hämosiderinablagerung (ARIA-H), was Mikrohäorrhagien und superfizielle Siderose umfasst.^{1,5} Zusätzlich zu ARIA sind intrazerebrale Hämorrhagien mit einem Durchmesser größer als 1 cm bei Patienten aufgetreten, die mit dieser Arzneimittelklasse, einschließlich Donanemab, behandelt wurden.

Die meisten ARIA-Ereignisse (mehr als 70 %) traten innerhalb von 24 Wochen nach Beginn der Behandlung auf, wobei die meisten schweren ARIA-Ereignisse (ca. 80 %) innerhalb von 12 Wochen nach Beginn der Behandlung auftraten.

Risikofaktoren für ARIA^{1,5}

- ApoE-ε4-Trägerstatus (Homozygote > Heterozygote > Nichtträger)
- Vorbestehende zerebrale Mikrohämmorrhagien im MRT
- Vorbestehende superfizielle Siderose im MRT

ARIA-Einstufung mittels radiographischen Schweregrades

ARIA-E und ARIA-H können basierend auf MRT-Bildgebung als leicht, moderat oder schwer und basierend auf den klinischen Symptomen als symptomatisch oder asymptomatisch klassifiziert werden.

		Radiographischer Schweregrad		
		Leicht	Moderat	Schwer
ARIA-Typ	ARIA-E	FLAIR-Hyperintensität, beschränkt auf Sulcus und/oder kortikale/subkortikale weiße Substanz in einem Areal < 5 cm	FLAIR-Hyperintensität 5 bis 10 cm in der größten Einzeldimension oder mehr als 1 betroffenes Areal, jeweils messend < 10 cm	FLAIR-Hyperintensität > 10 cm mit assoziierter gyraler Schwellung und verstrichenen Sulci. Es können ein oder mehrere separate/unabhängige betroffene Areale angegeben werden
	ARIA-H Mikrohämmorrhagie	≤ 4 neue Mikrohämmorrhagien	5 – 9 neue Mikrohämmorrhagien	≥ 10 neue Mikrohämmorrhagien
	ARIA-H superfizielle Siderose	1 neues oder vergrößertes Areal der superfiziellen Siderose	2 neue oder vergrößerte Areale der superfiziellen Siderose	> 2 neue oder vergrößerte Areale der superfiziellen Siderose

Abkürzungen: ARIA-E = amyloid-related imaging abnormalities oedema/effusions (Amyloid-bedingte Bildgebungsanomalien Ödeme/Ergüsse); ARIA-H = amyloid-related imaging abnormalities haemorrhage/hemosiderin deposition (Amyloid-bedingte Bildgebungsanomalien Hämorrhagie/Hämosiderinablagerung); FLAIR = fluid-attenuated inversion recovery.

ARIA-Symptome

Donanemab kann ARIA-E oder ARIA-H verursachen, die in der Regel asymptomatisch verlaufen. Die Patienten sind anzuweisen, sofort ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf ARIA hindeuten. Dazu gehören unter anderem:

- Kopfschmerzen
- Übelkeit
- Erbrechen
- Gang-/Standunsicherheit
- Tremor
- Schwindelgefühl
- Verwirrtheit
- Krampfanfälle
- Bewusstseinsveränderungen
- Sprachstörungen
- rasche Verschlechterung der kognitiven Funktion
- Sehstörungen

Die Symptome von ARIA können Schlaganfällen oder Symptomen eines Schlaganfalls ähnlich sein.

MRT-Kontrolle für ARIA

Ein MRT ist zu Beginn (innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Behandlung), vor der zweiten, dritten, vierten und siebten Infusion durchzuführen. Bei Patienten mit ARIA-Risikofaktoren, wie ApoE-ε4-Heterozygotie und Patienten mit früheren ARIA-Ereignissen während der Behandlung, sollte ein zusätzliches MRT vor der zwölften Infusion durchgeführt werden. Ein zusätzliches MRT ist angezeigt, wenn ARIA-Symptome auftreten.

Unterbrechung und Abbruch der Therapie bei Patienten mit ARIA

Die Empfehlungen für Therapieunterbrechungen oder Therapieabbruch bei Patienten mit ARIA-E und ARIA-H basieren auf dem Schweregrad im MRT und dem Vorhandensein klinischer Symptome.

		ARIA-E- und ARIA-H-Schweregrad im MRT		
		Leicht	Moderat	Schwer
Klinisches Symptom	Asymptomatisch	Unterbrechung der Therapie erwägen	Therapie unterbrechen	Therapie abbrechen
	Symptomatisch	Therapie unterbrechen		Therapie abbrechen

Abkürzungen: ARIA-E = Amyloid-bedingte Bildgebungsanomalien Ödeme/Ergüsse; ARIA-H = Amyloid-bedingte bildgebende Anomalien Hämorrhagie/Hämosiderinablagerung; MRT = Magnetresonanztomographie.

2 bis 4 Monate nach initialer Identifizierung sollte ein weiteres MRT durchgeführt werden, um die Auflösung (ARIA-E) oder Stabilisierung (ARIA-H) zu beurteilen. Die Wiederaufnahme der Therapie oder das dauerhafte Absetzen nach Auflösung von ARIA-E und Stabilisierung von ARIA-H sollte sich an der klinischen Beurteilung einschließlich einer erneuten Bewertung von Risikofaktoren orientieren. Eine unterstützende Behandlung, einschließlich Corticosteroide, könnte im Falle von ARIA-E in Betracht gezogen werden.

Im Falle von radiographisch oder symptomatisch schweren ARIA-E oder ARIA-H ist die Therapie mit Donanemab dauerhaft abzubrechen.

Donanemab muss auch nach klinisch schweren ARIA-E, schweren ARIA-H oder intrazerebraler Hämorrhagie größer als 1 cm dauerhaft abgesetzt werden.

Bei Patienten mit wiederkehrenden ARIA ist nach klinischem Ermessen zu entscheiden, ob die Therapie fortgesetzt werden soll. Die Behandlung mit Donanemab sollte nach wiederkehrenden symptomatischen oder radiographisch moderaten oder schweren ARIA-Ereignissen dauerhaft abgesetzt werden.

Gleichzeitige antithrombotische Behandlung

Ereignisse von ARIA-H und intrazerebrale Hämorrhagien größer als 1 cm wurden bei Patienten berichtet, die während der Donanemab-Behandlung Antithrombotika erhalten haben. Daher ist bei Erwägung der Verabreichung von Antithrombotika oder einem Thrombolytikum (z. B. Gewebeplasminogenaktivator) bei einem Patienten, der bereits mit Donanemab behandelt wird, zusätzliche Vorsicht geboten:

- Wenn während der Therapie mit Donanemab eine Antikoagulation begonnen werden muss (z. B. arterielle Thrombosen, akute Lungenembolien oder andere lebensbedrohliche Indikationen), ist die Behandlung mit Donanemab zu pausieren. Donanemab kann wieder eingesetzt werden, wenn eine Antikoagulation medizinisch nicht mehr indiziert ist. Die gleichzeitige Anwendung von Acetylsalicylsäure und anderen Thrombozytenaggregationshemmern ist zulässig.
- Obwohl in den klinischen Studien nur eine begrenzte Exposition mit Thrombolytika bestand, besteht ein plausibles Risiko einer schweren intrakraniellen Hämorrhagie infolge der gleichzeitigen Anwendung von Thrombolytika. Die Anwendung von Thrombolytika ist zu vermeiden, außer bei unmittelbar lebensbedrohlichen Indikationen ohne alternative Therapie (z. B. Lungenembolie mit hämodynamischer Beeinträchtigung), wenn der Nutzen die Risiken überwiegen könnte.

ARIA können fokale neurologische Defizite verursachen, die möglicherweise einem ischämischen Schlaganfall ähneln. Klinikärzte, die einen ischämischen Schlaganfall behandeln, sollten bei einem Patienten, der mit Donanemab behandelt wird, vor der thrombolytischen Therapie prüfen, ob die Symptome auf ARIA zurückzuführen sein könnten. Ein MRT oder die Identifizierung eines Gefäßverschlusses können dabei helfen, festzustellen, ob die Ursache eher ein ischämischer Schlaganfall oder ARIA ist und gegebenenfalls eine Thrombolytika-Behandlung oder eine Thrombektomie angezeigt ist.

Eine Behandlung mit Donanemab darf bei Patienten, die eine laufende Therapie mit Antikoagulanzen erhalten, nicht begonnen werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Verschreiber-Checkliste für Kisunla® (Donanemab) S. 1/2

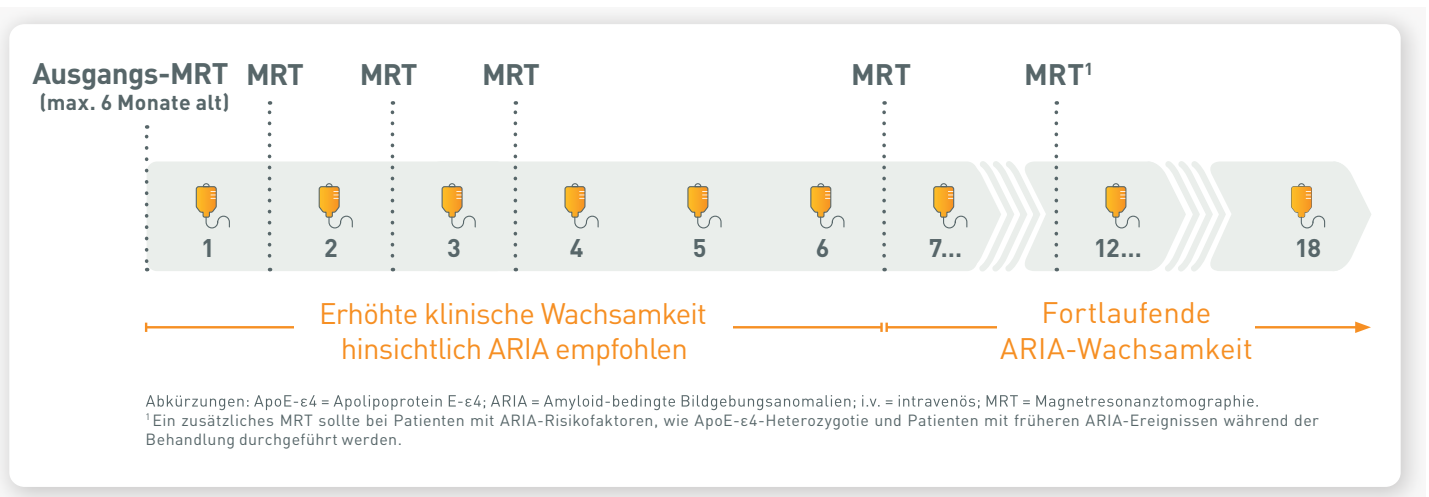
Vor Beginn der Behandlung mit Donanemab

- Der Beginn der Donanemab-Behandlung muss bei allen Patienten über das „CAP-Registrierungssystem“ erfasst werden, das Teil des kontrollierten Zugangsprogramms ist.
- Die Testung auf den ApoE-ε4-Trägerstatus ist obligatorisch, um das Risiko der Entwicklung von ARIA einzuschätzen. Die Anwendung von Donanemab bei Patienten, die homozygote ApoE-ε4-Träger sind, ist nicht indiziert (siehe Abschnitt 4.1 der Fachinformation).
- Patienten, die mit Donanemab behandelt werden, müssen den Patientenpass ausgehändigt bekommen und sind über die Risiken des Arzneimittels zu informieren.
- Das Vorliegen einer Amyloid-Beta-Pathologie und die klinische Diagnose einer leichten kognitiven Störung infolge der Alzheimer-Krankheit oder einer leichten Alzheimer-Demenz müssen vor Beginn der Donanemab-Behandlung bestätigt werden.
- Ein MRT ist zu Beginn (innerhalb von 6 Monaten vor Beginn der Behandlung) durchzuführen, um Risikofaktoren für ARIA, einschließlich des Vorhandenseins von zerebralen Mikrohämmorrhagien und superfizieller Siderose, zu identifizieren. Die Anwendung von Donanemab bei Patienten mit > 4 Mikrohämmorrhagien oder superfizieller Siderose ist kontraindiziert.
- Die Behandlung mit Donanemab darf bei Vorliegen der in Abschnitt 4.3 der Fachinformation gelisteten Kontraindikationen nicht begonnen werden.

Überwachung während der Behandlung

- Die Behandlung ist so lange fortzusetzen bis die Amyloid-Plaques entfernt sind (z. B. bis zu 6 oder 12 Monate, siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die Entfernung der Amyloid-Plaques ist durch einen validierten Test zu bestätigen. Die maximale Behandlungsdauer beträgt 18 Monate und sollte nicht überschritten werden, auch wenn die Plaques-Entfernung nicht bestätigt wird.
- MRT-Untersuchungen sind vor der zweiten, dritten, vierten und siebten Infusion durchzuführen. Bei Patienten mit ARIA-Risikofaktoren, wie ApoE-ε4-Heterozygotie und Patienten mit früheren ARIA-Ereignissen während der Behandlung, sollte ein zusätzliches MRT vor der zwölften Infusion durchgeführt werden.
 - Ein zusätzliches MRT ist angezeigt, wenn ARIA-Symptome auftreten.
 - 2 bis 4 Monate nach initialer Identifizierung ist ein weiteres MRT durchzuführen, um die Auflösung (ARIA-E) oder Stabilisierung (ARIA-H) zu beurteilen.

 = 1 i.v. Infusion



Verschreiber-Checkliste für Kisunla® (Donanemab) S. 2/2

- Falls ARIA auftreten, befolgen Sie bitte die Empfehlungen für Therapieunterbrechungen, die in der Tabelle „Unterbrechung und Abbruch der Therapie bei Patienten mit ARIA“ aufgeführt sind.
- Unterstützende Behandlungen, einschließlich Corticosteroide, können im Fall von ARIA-E in Betracht gezogen werden.
- Die Wiederaufnahme der Therapie oder das dauerhafte Absetzen nach Auflösung von ARIA-E und Stabilisierung von ARIA-H muss sich an der klinischen Beurteilung einschließlich einer erneuten Bewertung von Risikofaktoren orientieren.
- Donanemab muss nach schweren ARIA-E, schweren ARIA-H, intrazerebraler Hämorrhagie größer als 1 cm oder wiederkehrenden symptomatischen oder radiographisch moderaten oder schweren ARIA-Ereignissen dauerhaft abgesetzt werden.

Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung von Nebenwirkungen ist von großer Wichtigkeit für eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses von Arzneimitteln.

Bitte melden Sie Nebenwirkungen über das nationale Meldesystem

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 Wien

Fax: +43 (0)50 555 36207

E-Mail: nebenwirkung@basg.gv.at

Website: <https://www.basg.gv.at/>

oder über das pharmazeutische Unternehmen

Eli Lilly GmbH

Medizinische Abteilung

Erdberger Lände 26A

1030 Wien

Tel.: +43 (0)1 206 09 1270

E-Mail: medservices@lilly.com

Referenzen

1. Sperling RA, Jack Jr CR, Black SE, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in amyloid-modifying therapeutic trials: recommendations from the Alzheimer's Association Research Roundtable Workgroup. *Alzheimers Dement*. 2011;7(4):367-385. <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2011.05.2351>
2. Cogswell PM, Barakos JA, Barkhof F, et al. Amyloid-related imaging abnormalities with emerging Alzheimer disease therapeutics: Detection and reporting recommendations for clinical practice. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2022;43(9):E19-35. <https://doi.org/10.3174/ajnr.a7586>
3. Salloway S, Chalkias S, Barkhof F, et al. Amyloid-related imaging abnormalities in 2 phase 3 studies evaluating aducanumab in patients with early Alzheimer disease. *JAMA Neurol*. 2022;79(1):13-21. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.4161>
4. Filippi M, Cecchetti G, Spinelli EG, et al. Amyloid-related imaging abnormalities and β -amyloid-targeting antibodies: a systematic review. *JAMA Neurol*. 2022;79(3):291-304. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2021.520>
5. Barakos J, Purcell D, Suhy J, et al. Detection and management of amyloid-related imaging abnormalities in patients with Alzheimer's disease treated with anti-amyloid beta therapy. *J Prev Alzheimers Dis*. 2022;9(2):211-220. <https://doi.org/10.14283/jpad.2022.21>