

Bilag IV

Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Baggrund

I forbindelse med vurderingen af den periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetning (PSUSA) for Lemtrada (EMA/H/C/PSUSA/00010055/201809) blev følgende nye og alvorlige sikkerhedsmæssige betænkeligheder fremhævet i tillæg til den kendte sikkerhedsprofil for alemtuzumab, og det gav anledning til stor bekymring hos Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC):

- Dødsfald: Der blev under PSUSA-proceduren identificeret adskillige dødsfald, hvilket tyder på, at de nuværende anbefalinger vedrørende overvågning kan være utilstrækkelige.
- Kardiovaskulære bivirkninger, der tidsmæssigt hænger tæt sammen med infusioner med Lemtrada (f.eks. hjerteiskæmi og myokardieinfarkt, iskæmisk og hæmoragisk slagtilfælde, arteriel dissektion, lungeblødning og -emboli, vaskulitis og trombocytopeni), herunder en eventuel mekanistisk forbindelse til disse bivirkninger.
- Immunmedierede sygdomme som autoimmun hepatitis, leverskade, autoimmunmedieret sygdom i centralnervesystemet og Guillain-Barrés syndrom.

Der var kun begrænset information om disse betænkeligheder under PSUSA-vurderingen (der var bl.a. ingen detaljeret information om de enkelte tilfælde), og derfor kunne man ikke foretage en grundig vurdering.

Den 10. april 2019 indledte Europa-Kommissionen derfor en procedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 på baggrund af lægemiddelovervågningsdata og anmodede PRAC om at vurdere ovennævnte sikkerhedsmæssige betænkeligheder og deres indvirkning på benefit/risk-forholdet for Lemtrada og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt de pågældende markedsføringstilladelser bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

Der blev ved procedurens start indført en række midlertidige foranstaltninger for at beskytte patienterne, mens man afventede resultaterne af den igangsatte detaljerede vurdering. Det blev som midlertidig foranstaltning anbefalet, at *ny behandling med Lemtrada kun bør iværksættes hos voksne patienter med meget aktiv recidiverende-remitterende multipel sklerose på trods af et fuldstændigt og tilstrækkeligt behandlingsforløb med mindst to andre sygdomsmodificerende behandlinger eller hos voksne patienter med meget aktiv recidiverende-remitterende multipel sklerose, hvor alle andre sygdomsmodificerende behandlinger er kontraindicerede eller på anden måde uegnede.*

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Målt på en række sygdomsparametre er virkningen af alemtuzumab hos patienter med recidiverende-remitterende multipel sklerose velkendt, og den fastholdes under langsigtet opfølgning. Denne effekt ses hos en lang række patientpopulationer og er påvist ved konsistente fund på tværs af forskellige undergrupper af forsøgspersoner i kliniske studier med alemtuzumab.

Som led i den aktuelle gennemgang er en række alvorlige, livstruende og invaliderende bivirkninger ved Lemtrada blevet vurderet. Akut koronar syndrom og cerebrovaskulære hændelser, herunder arteriel dissektion og hæmoragisk slagtilfælde, lungeblødning og forbigående trombocytopeni er identificeret som hændelser, der tidsmæssigt hænger tæt sammen med infusionen af alemtuzumab.

Disse risici menes at være forbundet med cytokinfrigivelsessyndrom, der er beskrevet i litteraturen om alemtuzumab^{1,2}.

Efter gennemgangen er det blevet bekræftet, at Lemtrada forårsager sekundær autoimmun sygdom, herunder autoimmun hepatitis, thyroiditis, immunbetinget trombocytopenisk purpura, erhvervet hæmofili A, nefropatier, cytopenier og alvorlige immunologiske reaktioner som f.eks. hæmfagocytisk lymfohistiocytose. Der er også identificeret tilfælde af polyautoimmunitet i forbindelse med brug af Lemtrada.

Der blev under proceduren identificeret andre nye bivirkninger, som også anses for at være forbundet med Lemtrada, f.eks. reaktivering af Epstein-Barr-virus.

Et karakteristisk træk ved alemtuzumab, der spiller ind på sikkerhedsprofilen og risikostyringen, er den meget lange behandlingsvirkning og dermed det ikke-hyppige administrationsregime. Som følge af den langvarige virkning af alemtuzumab har behandlingsophør derfor begrænset værdi i forbindelse med risikostyring.

Der blev ikke identificeret nogen surrogater eller biomarkører for patienter med risiko for alvorlig cytokinfrigivelse eller autoimmunitet. Derfor er mange af de nyligt identificerede risici, der er forbundet med Lemtrada, uforudsigelige og i vid udstrækning uundgåelige. Under sådanne omstændigheder er det nødvendigt at begrænse brugen af alemtuzumab til de patienter, der har størst gavn af behandlingen, og som er parate til at acceptere de alvorlige risici, der er forbundet med behandlingen. Dette omfatter ikke blot en begrænset terapeutisk indikation, men også kontraindikationer hos delpopulationer, der som følge af risikofaktorer forventes at have større risiko for at udvikle de alvorlige bivirkninger.

I den sammenhæng konkluderede PRAC under hensyntagen til anbefalingerne fra den videnskabelige rådgivende gruppe, at Lemtrada bør indiceres som sygdomsmodificerende enkeltstofbehandling hos voksne med meget aktiv recidiverende-remitterende multipel sklerose i følgende patientgrupper:

- patienter med meget aktiv sygdom på trods af et fuldstændigt og tilstrækkeligt behandlingsforløb med mindst ét sygdomsmodificerende lægemiddel eller
- patienter med svær recidiverende-remitterende multipel sklerose, der udvikler sig hurtigt, defineret som 2 eller flere invaliderende recidiver på ét år og med 1 eller flere gadolinium-opladende læsioner på MR-scanning af hjernen eller en signifikant stigning i T2-læsionsbyrden sammenholdt med en tidligere nylig MR-scanning.

Med denne konklusion anerkender PRAC, at tidlig iværksættelse af højeffektive sygdomsmodificerende behandlinger hos patienter med meget aktiv (aggressiv) eller recidiverende-remitterende multipel sklerose, der udvikler sig hurtigt, i stigende grad ses som en strategi til at forebygge eller udskyde irreversible skader, der sker tidligt i sygdomsforløbet³. Nylige studier af recidiverende-remitterende multipel sklerose med langvarig opfølgning har vist, at sygdomsmodificerende behandlinger reducerer andelen af patienter, der progredierer til sekundær progressiv multipel sklerose, sammenholdt med andelen af ubehandlede patienter, der progredierer.

Desuden bør der også tages hensyn til sikkerhedsprofilen og muligheden for at styre risici effektivt, når man skal vælge den mest relevante og effektive behandling for patienten. Anvendelse bør være

¹ Wing MG et al. Mechanism of first-dose cytokine-release syndrome by CAMPATH 1-H: involvement of CD16 (FcγRIII) and CD11a/CD18 (LFA-1) on NK cells. *J Clin Invest* 1996;98(12):2819-2826

² Thomas K, Eisele J, Rodriguez-Leal FA, Hainke U, Ziemssen T. Acute effects of alemtuzumab infusion in patients with active relapsing-remitting MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016 Apr 29;3(3):e228

³ Fernandez O et al, 2017 Is there a change of paradigm towards more effective treatment early in the course of apparent high-risk MS? *Mult Scler Relat Disord*. 2017 Oct;17:75-83.

kontraindiceret hos sårbare patientgrupper, herunder patienter med svære aktive infektioner indtil fuld bedring, ukontrolleret hypertension, tidligere dissektion af de cervikale cerebrale arterier, slagtilfælde, angina pectoris eller myokardieinfarkt og patienter med kendt koagulopati i behandling med antitrombotika eller antikoagulantia. Anvendelse bør også være kontraindiceret hos patienter med andre samtidige autoimmune sygdomme (ud over multipel sklerose) for at minimere risikoen for udvikling af yderligere autoimmune sygdomme.

For at sikre tilstrækkelig monitorering af patienterne før, under og efter infusionen af alemtuzumab, hurtig diagnosticering og øjeblikkelig og tilstrækkelig behandling af de nævnte bivirkninger bør infusionen finde sted på et hospital med adgang til eksperter og relevant udstyr til håndtering af disse bivirkninger. Indehaveren af markedsføringstilladelse foreslog, at man også inkluderede specialiserede infusionsklinikker med umiddelbar adgang til intensiv behandling. Specialister fra andre medicinske discipliner (f.eks. kardiologer) og udstyr til rettidig diagnosticering og behandling af bivirkninger kræver imidlertid et hospitalsmiljø, som PRAC ser det. PRAC overvejede at anbefale en længere opfølgingsperiode på hospitalet (op til 5 dage efter den sidste infusion) for at muliggøre øjeblikkelig identificering og behandling af de alvorlige bivirkninger, der kan opstå. I sidste ende var opfattelsen dog, at denne lange indlæggelse måske ikke var mulig, og at der, som fremhævet af den videnskabelige rådgivende gruppe, kun er begrænsede oplysninger, som indikerer, at dette vil have en væsentlig betydning for behandlingen af de bivirkninger, der kan opstå efter infusionen.

Det blev også foreslået at indføre en ny infusionsvejledning, der muliggør tidlig identificering og behandling af alvorlige bivirkninger, der er tidsmæssigt forbundet med infusion. Ud over tæt monitorering af den kardiovaskulære funktion før, under og efter infusionen omfatter dette også nye anbefalinger om måling af trombocytaltallet under infusionen og månedlig test af hepatiske aminotransferaser efter infusionen.

Aktuelt anbefales en sikkerhedsmæssig opfølgning af patienterne fra iværksættelse af det første behandlingsforløb og indtil 48 måneder efter sidste behandlingsforløb. I enkelte tilfælde kan autoimmune sygdomme dog opstå eller blive diagnosticeret på et senere tidspunkt, så sundhedspersoner bør være klar over denne mulighed.

Der er rapporteret om tilfælde af lungeemboli, vaskulitis, autoimmun sygdom i centralnervesystemet og Guillain-Barrés syndrom. Den aktuelle evidens er ikke tilstrækkelig til at bekræfte en årsagssammenhæng med Lemtrada. Der er uvished om en mulig årsagssammenhæng for en række andre autoimmune bivirkninger, der er rapporteret i tidsmæssig tilknytning til Lemtrada, og de vil fortsat skulle monitoreres tæt i fremtiden.

I forbindelse med fremtidige PSUR'er forventes indehaveren af markedsføringstilladelsen at indsende kumulative gennemgange og drøftelser af følgende sikkerhedsmæssige betænkeligheder: vaskulitis, betændelse i centralnervesystemet, Guillain-Barrés syndrom, type 1-diabetes, myastenisk syndrom, myositis, sarkoidose, lungebetændelse og Epstein-Barr-virusbetinget hepatitis.

En ting, der bekymrer, er indberetningsfrekvensen af dødsfald efter markedsføring, herunder dødsfald med kort latenstid efter infusion af alemtuzumab. Det bemærkes også, at de patienter, der døde inden for en kort periode (30 dage) efter Lemtrada-behandling, var relativt unge. Det er nødvendigt at gennemføre et sikkerhedsstudie efter markedsføring for at undersøge disse betænkeligheder nærmere.

Det er også nødvendigt at gennemføre et studie til vurdering af effektiviteten af de risikominimerende foranstaltninger, der vedtages under denne gennemgang. I betragtning af den alvorlige og uforudsigelige karakter af de nyligt identificerede bivirkninger er det vigtigt at få overblik over, om de nyligt implementerede foranstaltninger reelt gennemføres i klinisk praksis.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen for Lemtrada skal også udsende et brev til sundhedspersoner for at oplyse dem om udfaldet af denne gennemgang, og undervisningsmaterialet til både sundhedspersoner og patienter vil blive opdateret.

I lyset af ovenstående konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for Lemtrada fortsat er positivt, forudsat at produktinformationen og undervisningsmaterialet ændres, og at der indføres yderligere lægemiddelovervågningsaktiviteter som beskrevet ovenfor. PRAC anbefaler derfor, at betingelserne for markedsføringstilladelsen for Lemtrada ændres.

Begrundelser for PRAC's anbefaling

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- PRAC behandlede sagen vedrørende Lemtrada i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004.
- PRAC gennemgik de aktuelt tilgængelige data, der er indhentet efter markedsføring og fra kliniske studier, om dødsfald, kardiovaskulære bivirkninger, der tidsmæssigt hænger tæt sammen med Lemtrada-infusioner, og immunmedierede sygdomme, herunder oplysninger, der er indgivet skriftligt og ved en mundtlig høring. PRAC tog også hensyn til de synspunkter, som den videnskabelige rådgivende gruppe inden for neurologi havde fremsat.
- PRAC konkluderede, at myokardieiskæmi, myokardieinfarkt, hæmoragisk slagtilfælde, dissektion af de cervikale cerebrale arterier, blødning i lungernes alveoler og trombocytopeni kan forekomme med tæt tidsmæssig forbindelse til infusionen af Lemtrada. PRAC konkluderede også, at alemtuzumab er forbundet med immunmedierede sygdomme som autoimmun hepatitis, hæmofili A og hæmofagocytisk lymfohistiocytose, der kan opstå måneder til år efter den sidste behandling. PRAC bemærkede, at disse bivirkninger, der er alvorlige og i nogle tilfælde kan have dødelig udgang, i vid udstrækning er uforudsigelige.
- Som følge deraf anbefalede PRAC, at behandling med Lemtrada bør begrænses til patienter med meget aktiv recidiverende-remitterende multipel sklerose i følgende patientgrupper:
 - patienter med meget aktiv sygdom på trods af et fuldstændigt og tilstrækkeligt behandlingsforløb med mindst ét sygdomsmodificerende lægemiddel eller
 - patienter med svær recidiverende-remitterende multipel sklerose, der udvikler sig hurtigt, defineret som 2 eller mere invaliderende recidiver på ét år, og med 1 eller flere gadolinium-opladende læsioner på MR-scanning af hjernen eller en signifikant stigning i T2-læsionsbyrden sammenholdt med en tidligere nylig MR-scanning.
- Lemtrada bør også kontraindiceres hos patienter med:
 - svære aktive infektioner indtil fuld bedring
 - ukontrolleret hypertension
 - tidligere arteriel dissektion af de cervikale cerebrale arterier
 - tidligere slagtilfælde
 - tidligere angina pectoris eller myokardieinfarkt
 - koagulopati, i behandling med antitrombotika eller antikoagulantia
 - samtidige autoimmune sygdomme ud over multipel sklerose.

- Derudover anbefalede PRAC, at Lemtrada kun bør administreres på et hospital med umiddelbar adgang til intensiv behandling.
- PRAC kom også med yderligere anbefalinger om monitorering af patienterne før, under og efter infusionen for at sikre rettidig diagnosticering og behandling af bivirkninger.
- PRAC bemærkede, at det i betragtning af den alvorlige og uforudsigelige karakter af bivirkningerne og af, at effektiv risikominimering er af afgørende betydning for at understøtte et positivt benefit/risk-forhold, er nødvendigt at gennemføre en undersøgelse af brugen af lægemidlet for at vurdere effekten af risikominimeringsforanstaltningerne.
- PRAC bemærkede også, at de aktuelt tilgængelige data om mortalitetsincidensen er begrænsede, og at indehaveren af markedsføringstilladelsen derfor skal undersøge mortalitetsincidensen hos patienter, der er blevet behandlet med Lemtrada, sammenholdt med en relevant patientpopulation.

I lyset af ovenstående konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for Lemtrada fortsat er positivt, forudsat at produktinformationen og undervisningsmaterialet ændres, og at der indføres yderligere lægemiddelovervågningsaktiviteter som beskrevet ovenfor.

PRAC anbefaler derfor, at betingelserne for markedsføringstilladelsen for Lemtrada ændres.

CHMP's udtalelse

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CHMP sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelser.