

Bilag II
Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Levamisol er et syntetisk imidazothiazolderivat, der fungerer som et hurtigtvirkende ormemiddel. Levamisol lammer ormens muskulatur få sekunder efter kontakt ved at påvirke ormenes nerveganglier. Da ormene ikke kan styre kroppen, udskilles de ved normal peristaltisk bevægelse, sædvanligvis inden for 24 timer efter administration af levamisol.

Levamisolholdige lægemidler er i øjeblikket godkendt som receptpligtige lægemidler i fire EU-medlemsstater, Ungarn, Letland, Litauen og Rumænien, til behandling af infektioner forårsaget af følgende arter af mave-tarm-orme: *Ascaris lumbricoides*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Trichostrongylus columbriformis* og *Ancylostoma duodenale* (de anførte ormearter kan variere mellem EU-medlemsstaterne). Ormeinfektioner er blandt de hyppigste infektioner verden over. De rammer de fattigste og mest ugunstigt stillede lokalsamfund med ringe adgang til rent vand, sanitet og hygiejne i tropiske og subtropiske områder. Den højeste prævalens rapporteres fra Afrika syd for Sahara, Kina, Sydamerika og Asien. Disse infektioner er normalt af mild karakter og ikke livstruende, og den kliniske præsentation afhænger af antallet af orme. Personer med infektioner af let intensitet (få orme) er sædvanligvis asymptomatiske. Sværere infektioner kan forårsage en række symptomer, lige fra tarmanifestationer (diarré og mavesmerter), fejlernæring, generel utilpashed og svaghed til nedsat vækst og fysisk udvikling.

I EU fås levamisolholdige lægemidler som orale tabletter i styrker på 50 mg og 150 mg. Hos voksne er den anbefalede dosering normalt en enkelt tablet på 150 mg. I de EU-medlemsstater, hvor levamisol er godkendt til pædiatrisk brug, anbefales en enkeltdosis på 2,5 mg/kg legemsvægt. Der bør gives en anden standarddosis i tilfælde af svær infektion med hageorm (*Necator americanus* og *Ancylostoma duodenale*), eller hvis infektionen ikke afhjælpes efter en enkelt indgift.

Som led i den første PSUR-procedure for enkelt vurdering af sikkerheden (PSUSA-procedure) (PSUSA/00001845/202501) for det aktive stof levamisol blev der vurderet alvorlige tilfælde af leukoencefalopati efter brug af levamisol, hvoraf ét med døden til følge. Leukoencefalopati var allerede blevet identificeret som en potentiel risiko ved levamisol, og den generelle betegnelse "encefalopati" afspejles i produktinformationen for levamisolholdige lægemidler. På grundlag af yderligere data fra litteraturen om risikoen for leukoencefalopati og spontane indberetninger, der blev vurderet i PSUSA-proceduren, konkluderede PRAC imidlertid, at en årsagssammenhæng mellem levamisol og leukoencefalopati i det mindste var en rimelig mulighed, og at der i betragtning af risikoens sværhedsgrad, dens langvarige, invaliderende og potentielt livstruende karakter og fraværet af identificerede risikofaktorer var behov for en grundig gennemgang af alle tilgængelige data, som kan omfatte høring af relevante eksperter.

Den 28. august 2025 indledte Rumæniens nationale myndighed for lægemidler og medicinsk udstyr (NAMMDR) en indbringelsesprocedure i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF på grundlag af lægemiddelovervågningsdata og anmodede PRAC om at vurdere ovenstående betænkeligheders betydning for benefit/risk-forholdet for levamisolholdige lægemidler og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt de pågældende markedsføringstilladelser bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

PRAC gennemgik alle tilgængelige data vedrørende den sikkerhedsmæssige betænkelighed ved leukoencefalopati forbundet med brug af levamisolholdige lægemidler. Dette omfattede de skriftlige svar fra indehaverne af markedsføringstilladelser, data fra kliniske forsøg, fra spontan indberetning og fra litteraturen, ikke-kliniske data samt synspunkter fremsat af en gruppe uafhængige eksperter.

Virkningen af levamisolholdige lægemidler til de godkendte indikationer anses for veletableret og blev ikke draget i tvivl i denne procedure. Virkningen er tidligere påvist, og der blev ikke identificeret nye data om virkning under denne gennemgang.

Levamisolrelateret leukoencefalopati anerkendes i den medicinske litteratur som en alvorlig og funktionsnedsættende sygdom, der ofte kræver langvarig og vanskelig differentialdiagnosticering, hvilket kan forsinke passende behandling og føre til langvarig helbredelse eller varige komplikationer.

De foreliggende data viser, at levamisolinduceret leukoencefalopati er af idiosynkratisk karakter, dvs. at den ikke er dosisafhængig og kan optræde selv efter en enkelt lav dosis. Tiden til indtræden ligger normalt inden for 2 og 8 uger, men der er rapporteret om en længere latenstid på op til flere måneder, hvilket også udgør en udfordring i forbindelse med overvågningen af risikoen. I et betydeligt antal indberetninger blev levamisol indberettet som det eneste mistænkte lægemiddel, og patienterne havde ikke nogen relevant sygehistorie.

Selv om leukoencefalopati blev afhjulpet i de fleste tilfælde, blev der i flere rapporter beskrevet et alvorligt klinisk billede, behandlingen og hospitalsindlæggelsen trak ud, og patienterne kom sig først efter flere måneder op til et år. PRAC bemærkede, at der efter markedsføring er rapporteret om livstruende tilfælde efter brug af levamisol (ukendt indikation) ved en enkelt administration af levamisol i en dosis på maksimalt 150 mg.

Den mest plausible mekanisme for levamisolinduceret leukoencefalopati anses for at være en immunmedieret proces. Denne hypotese understøttes af kliniske karakteristika og MRI-fund samt af den dokumenterede forbedring, der ses hos patienter, der behandles med kortikosteroider og plasmaudskiftning. Dette understøttes yderligere af, at der ikke er påvist noget dosis-responsforhold, og at læsioner kan udvikle sig fra dage til uger efter eksponering (Férrer et al., 2025¹, Fominykh et al. 2022²). Ifølge litteraturen tyder evidens fra dyremodeller for levamisolneurotoksicitet også på, at lægemidlet inducerer en skadelig immunrespons over for et ukendt antigen, der kulminerer med demyelinisering hos prædisponerede personer, snarere end direkte at skade oligodendrocytterne (Cortês L. et al. 2022³).

På grundlag af alle gennemgåede og analyserede data fra erfaringer efter markedsføring og litteraturen finder PRAC som konklusion, at der er påvist en årsagssammenhæng mellem anvendelse af levamisol og leukoencefalopati. Dette understøttes af flere tilfælde med en plausibel tidsmæssig sammenhæng (herunder to velbeskrevne tilfælde med positiv rechallenge), flere tilfælde uden alternative ætiologier for leukoencefalopati og en plausibel mekanisme, der implicerer en immunmedieret reaktion (Fominykh et al, 2022). PRAC finder, at leukoencefalopati efter brug af levamisol er velkarakteriseret og -beskrevet, herunder med en mulig virkningsmekanisme.

Da der ikke kunne identificeres nogen risikofaktorer, dosissammenhæng eller noget klinisk mønster, kunne PRAC ikke identificere nogen foranstaltninger, der ville gøre det muligt for sundhedspersoner at identificere, hvilke af de patienter, der blev behandlet med levamisol, der kunne være i risiko for at udvikle leukoencefalopati. Dette stemmer overens med holdningen hos eksperterne i den videnskabelige rådgivende gruppe, som konkluderede, at det ikke er muligt at forudsige, hvilke patienter der har risiko for levamisolinduceret leukoencefalopati. PRAC konkluderede derfor, at enhver foranstaltning, der sigter mod at begrænse brugen af levamisol, ikke ville være tilstrækkelig, da patienter, der eksponeres for levamisol, stadig ville have risiko for leukoencefalopati, hvilket anses for

¹ Férrer JVCC, Machado LS, Júnior LJMGF, Andrade LA, Moraes MPM, Pedroso JL, Barsottini OGP. Chronic levamisole-induced leukoencephalopathy: Uncommon presentation of two cases with adult-onset progressive symptoms. *Neuroimmunology Reports* 2025; 7.

² Férrer JVCC, Machado LS, Júnior LJMGF, Andrade LA, Moraes MPM, Pedroso JL, Barsottini OGP. Chronic levamisole-induced leukoencephalopathy: Uncommon presentation of two cases with adult-onset progressive symptoms. *Neuroimmunology Reports* 2025; 7.

³ Cortês L, Santana S, Fukuda TG, Bacellar A. Central nervous system demyelination following isolated levamisole use: Case report and systematic review, *Neuroimmunology Reports* 2022; 2.

at være alvorligt, uforudsigeligt og potentielt livstruende, navnlig hvis det ikke blev behandlet. I betragtning af den idiosynkratiske karakter og sjældenhed af levamisolinduceret leukoencefalopati er PRAC af den opfattelse, at enhver foranstaltning, der har til formål at øge sundhedspersoners eller patienters bevidsthed om denne risiko, ikke vil være effektiv med hensyn til at reducere risikoen for en sådan hændelse i klinisk praksis. Disse konklusioner blev delt af eksperterne i den videnskabelige rådgivende gruppe.

På baggrund af ovenstående konkluderede PRAC, at risikoen for leukoencefalopati, en alvorlig og potentielt livstruende neurologisk sygdom, opvejer fordelene ved levamisolholdige lægemidler til behandling af ormeinfektioner.

Desuden kunne PRAC ikke identificere betingelser, der, hvis de var opfyldt, ville påvise et positivt benefit/risk-forhold for levamisolholdige lægemidler i en defineret patientgruppe.

PRAC anbefalede derfor tilbagekaldelse af markedsføringstilladelse for levamisolholdige lægemidler.

Begrundelse for PRAC's anbefaling

Ud fra følgende betragtninger –

- PRAC tog hensyn til proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF som følge af lægemiddelovervågningsdata om levamisolholdige lægemidler.
- PRAC gennemgik de tilgængelige data vedrørende risikoen for leukoencefalopati og CNS-demyelinisering i forbindelse med anvendelsen af levamisolholdige lægemidler. Dette omfattede de skriftlige svar fra indehaverne af markedsføringstilladelse, data fra kliniske forsøg, spontane indberetninger og litteratur, ikke-kliniske data samt synspunkter fremsat af en gruppe uafhængige eksperter.
- På grundlag af de vurderede data bekræftede PRAC en årsagssammenhæng mellem levamisol og leukoencefalopati, en alvorlig, langvarig, invaliderende og potentielt livstruende neurologisk sygdom.
- PRAC kunne ikke identificere risikofaktorer for levamisolinduceret leukoencefalopati og bemærkede, at risikoen var uforudsigelig, selv efter en enkelt dosis. PRAC kunne derfor ikke identificere nogen risikominimerende foranstaltninger, der effektivt kunne reducere risikoen for leukoencefalopati.
- PRAC konkluderede, at risiciene ved leukoencefalopati opvejer fordelene ved levamisol til behandling af ormeinfektioner, som i de fleste tilfælde er milde.
- Desuden kunne PRAC ikke identificere betingelser, som, hvis de blev opfyldt, ville påvise et positivt benefit/risk-forhold for levamisolholdige lægemidler i en defineret patientgruppe.

Udvalget vurderer som følge heraf, at benefit/risk-forholdet for levamisolholdige lægemidler ikke er positivt.

I henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF anbefaler udvalget derfor tilbagekaldelse af markedsføringstilladelse for lægemidler, der indeholder levamisol.

CMDh's indstilling

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

Samlet konklusion

CMDh vurderer som følge heraf, at benefit/risk-forholdet for levamisolholdige lægemidler ikke er positivt.

I henhold til artikel 116 i direktiv 2001/83/EF anbefaler CMDh derfor tilbagekaldelse af markedsføringstilladelseerne for levamisolholdige lægemidler.