

Bilag IV

Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

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

Tilfælde med dødelig udgang: Der blev under PSUSA-proceduren identificeret adskillige tilfælde med dødelig udgang, hvilket tyder på, at de nuværende anbefalinger vedrørende overvågning kan være utilstrækkelige.

Kardiovaskulære utilsigtede hændelser i tæt tidsmæssig sammenhæng med infusioner med Lemtrada (f.eks. kardial iskæmi og myokardieinfarkt, iskæmisk og hæmoragisk infarkt, arteriel dissektion, lungeblødning og -emboli, vaskulitis og trombocytopeni), herunder en eventuel mekanistisk forbindelse til disse utilsigtede hændelser.

Immunmedierede sygdomme såsom autoimmun hepatitis, leverskade, autoimmunmedieret sygdom i centralnervesystemet og Guillain-Barre-syndrom.

Begrænsede oplysninger, herunder manglende detaljerede oplysninger om de enkelte tilfælde, har forhindret en grundig evaluering af deres indvirkning på benefit-/risk-forholdet ved Lemtrada på grund af de tidsmæssige begrænsninger for PSUSA-vurderingen.

I lyset af ovenstående indledte Europa-Kommissionen den 11. april 2019 en procedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 og anmodede agenturet om at vurdere ovennævnte sikkerhedsmæssige betæneligheder og deres indvirkning på benefit-/risk-forholdet for det centralt godkendte lægemiddel Lemtrada. Kommissionen anmodede agenturet om at udtale sig om, hvorvidt markedsføringstilladelsen for dette produkt bør bevares, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

Desuden anmodede Europa-Kommissionen agenturet om snarest muligt at afgive en udtalelse om, hvorvidt der var behov for midlertidige foranstaltninger for at sikre risikofri og effektiv anvendelse af dette lægemiddel.

Den aktuelle anbefaling vedrører kun midlertidige foranstaltninger, som PRAC har anbefalet for Lemtrada på grundlag af de foreløbige data, der er til rådighed på nuværende tidspunkt. Disse midlertidige foranstaltninger gennemføres med forbehold for udfaldet af den igangværende gennemgang i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Lemtrada (alemtuzumab) er indikeret for voksne patienter med recidiverende-remitterende multipel sklerose (RRMS) med aktiv sygdom defineret ved hjælp af kliniske tegn eller billedkarakteristika. Multipel sklerose (MS) er en inflammatorisk og neurodegenerativ sygdom i centralnervesystemet, der er kendetegnet ved inflammation, demyelinering og neurontab. Både T- og B-lymfocytterne er involveret i patogenesen af multipel sklerose. Alemtuzumab bindes til CD52, som er et celleoverfladeantigen, der findes i høje niveauer på T- og B-lymfocytter, og i lavere niveauer på naturlige dræberceller, monocytter og makrofager. Der er kun lidt eller ingen fund af CD52, som er påvist på neutrofiler, plasmaceller eller knoglemarvsstamceller. Alemtuzumab agerer gennem antistofafhængig cellecytolyse og komplementmedieret cytolyse, der binder til T- og B-lymfocytter. Den mekanisme, hvorved alemtuzumab udøver sine terapeutiske virkninger i MS, er ukendt, men kan involvere immunmodulering gennem deplektion og genoprettelse af lymfocytter.

Under vurderingsproceduren for den periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetning (PSUSA) for Lemtrada, der dækker perioden fra den 13. september 2017 til den 12. september 2018, forelå der begrænsede oplysninger om nye og alvorlige sikkerhedsmæssige betænkeligheder, herunder mangel på detaljerede oplysninger om de enkelte tilfælde, hvilket er til hinder for en grundig evaluering. Disse sikkerhedsmæssige betænkeligheder hænger sammen med:

Kardiovaskulære (bl.a. cerebralvaskulære) reaktioner, der midlertidigt er knyttet til administration med alemtuzumab

Der blev konstateret flere tilfælde med forskellige kardiovaskulære reaktioner med tæt tidsmæssig sammenhæng med administration med alemtuzumab. Mange af disse var livstruende eller dødelige.

Fælles for disse kardiovaskulære reaktioner var en tæt tidsmæssig sammenhæng med en infusion med alemtuzumab, idet de fleste tilfælde fandt sted under behandlingsforløbet eller inden for 1-3 dage efter den sidste infusion. Den tidsmæssige sammenhæng med infusioner med alemtuzumab peger på en årsagssammenhæng. Det bemærkes, at der i nogle tilfælde kunne konstateres en stigning i blodtrykket. I henhold til eksisterende anbefalinger bør der foretages observation for infusionsrelaterede reaktioner (IAR) under og i to timer efter infusionen. På trods af disse anbefalinger var det i de fleste tilfælde ikke muligt at forudsige disse kardiovaskulære reaktioner forud for hospitalsindlæggelse, og reaktionerne opstod uden for hospitalerne. Der sættes derfor spørgsmålstegn ved, om de nuværende risikominimeringsforanstaltninger vil kunne mindske risikoen for forekomst af sådanne kardiovaskulære reaktioner.

Immunmedierede reaktioner

Autoimmune lidelser er en vigtig påvist risiko for alemtuzumab. Der blev identificeret nye livstruende og potentielt dødelige immunmedierede reaktioner.

Der blev konstateret tilfælde af hæmofagocytisk lymfocytose (HLH). HLH er en livstruende tilstand af svær hyperbetændelse forårsaget af ukontrolleret spredning af aktiverede lymfocytter og makrofager. Udbruddet svarede tidsmæssigt til tidspunktet for immunsystemets restitution efter deplektion af B- og T-lymfocytter efter behandling med Lemtrada.

Desuden blev der indberettet flere tilfælde af autoimmun hepatitis (AIH), herunder tilfælde med dødelig udgang.

HLH- og AIH-tilfældene tyder på, at det på trods af anbefalingerne om intensiv overvågning og årvågenhed over for immunmedierede reaktioner indtil 48 måneder efter sidste behandlingsforløb ikke har været muligt at træffe passende foranstaltninger til at opdage dem tilstrækkeligt tidligt. Der sættes således spørgsmålstegn ved, om de nuværende risikominimeringsforanstaltninger er effektive.

Litteraturreporter^{1, 2, 3} har sat fokus på B-cellemedierede forandringer i centralnervesystemet (CNS) med en varighed på 6 måneder efter infusion af alemtuzumab. Disse tilfælde er kendetegnet ved specifikke MRI-læsioner og et uventet højt samlet B-celletal, hvilket kan tyde på, at en B-cellemedieret aktivering af sygdom. På grundlag heraf opstiller forfatterne af dokumenterne den hypotese, at en autoimmun reaktion i sjældne tilfælde kan rettes mod CNS.

Tilfælde med dødelig udgang

1 Haghikia A et al. Severe B-cell-mediated CNS disease secondary to alemtuzumab therapy. Lancet Neurol. 2017 Feb;16(2):104-106

2 Wehrum et al., Activation of disease during therapy with alemtuzumab in 3 patients with multiple sclerosis. Neurology. 2018 Feb; 90(7): e601-e605

3 Willis M et al., An observational study of alemtuzumab following fingolimod for multiple sclerosis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2017 Jan;4(2): e320

Flere af de alvorlige risici i forbindelse med alemtuzumab resulterede i dødsfald trods overvågning af patienterne og overholdelse af de nuværende risikominimeringsforanstaltninger som f.eks. præmedicinering.

Selv om virkningen af alemtuzumab hos RRMS-patienter er veldokumenteret, kan disse nye og alvorlige sikkerhedsmæssige bekymringer påvirke benefit-/risk-forholdet for Lemtrada. Desuden er der alvorlig tvivl om, hvorvidt de nuværende risikominimeringsforanstaltninger er tilstrækkelige til i passende omfang at håndtere de risici, der er forbundet med alemtuzumab hos den nuværende målpopulation.

I betragtning af alvoren af de hændelser, der er observeret, og indtil en grundig gennemgang af dataene er afsluttet, er det hensigtsmæssigt at begrænse nye patienters eksponering for alemtuzumab ved at indføre ændringer i produktinformationen.

PRAC anbefalede derfor, at der kun bør iværksættes en behandling med Lemtrada hos voksne patienter med meget aktiv recidiverende-remitterende multipel sklerose til trods for 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.

Desuden fandt PRAC det vigtigt, at de anbefalede risikominimeringsforanstaltninger i forbindelse med vurderingen af den nuværende PSUSA-procedure også gennemføres sammen med de midlertidige foranstaltninger. PRAC anbefaler som en del af PSUSA-proceduren, at der tilføjes advarsler i forbindelse med alvorlige reaktioner, der midlertidigt er forbundet med alemtuzumab, bl.a. pulmonal alveolær blødning, myokardieinfarkt, apopleksi (herunder iskæmisk og hæmoragisk), cervicocephalisk (f.eks. vertebral og carotid) arteriel dissektion). Der tilføjes desuden nye advarsler om autoimmun hepatitis, leverskade og hæmofagocytisk lymfohistiocytose. Desuden tilføjes følgende nye bivirkninger: pulmonal alveolær blødning, hæmofagocytisk lymfohistiocytose, myokardieinfarkt, apopleksi (herunder iskæmisk og hæmoragisk apopleksi), cervicocephalisk arteriel dissektion og neutropeni.

Begrundelser for PRAC's anbefaling

Anbefalingen fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- På baggrund af lægemiddelovervågningsdata for Lemtrada gennemførte PRAC en procedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004, navnlig med hensyn til behovet for midlertidige foranstaltninger, jf. artikel 20, stk. 3, i forordning (EF) nr. 726/2004, under hensyn til begrundelserne i artikel 116 i direktiv 2001/83/EF.
- PRAC gennemgik de foreliggende data om kardiovaskulære reaktioner, herunder data fra indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for rammerne af PSUSA-proceduren. Der blev identificeret flere tilfælde med forskellige kardiovaskulære reaktioner, herunder pulmonal alveolær blødning, myokardieinfarkt, og iskæmisk og hæmoragisk apopleksi samt arteriel dissektion. Mange af disse tilfælde var livstruende eller dødelige. Fælles for disse kardiovaskulære reaktioner var en tæt tidsmæssig sammenhæng med en alemtuzumab-infusion, hvilket peger på en årsagssammenhæng.
- PRAC gennemgik også de foreliggende data om immunmedierede hændelser, herunder data fra indehaveren af markedsføringstilladelsen i forbindelse med PSUSA-proceduren. Der blev identificeret nye livstruende og potentielt dødelige immunmedierede bivirkninger, herunder hæmatophagocytisk lymfocytose og autoimmun hepatitis. PRAC bemærkede ligeledes, at

nylige litteraturreporter har sat fokus på B-cellemedierede forandringer i centralnervesystemet (CNS) med udbrud 6 måneder efter infusion af alemtuzumab.

- Desuden blev der identificeret adskillige tilfælde med dødelig udgang både i faglitteraturen og i Eudravigilance-databasen. Oplysninger fra nogle tilfælde med dødelig udgang viser, at de nuværende anbefalinger til overvågning kan være utilstrækkelige.
- PRAC bemærkede, at selv om virkningen af alemtuzumab hos patienter med recidiverende-remitterende multipel sklerose er almindeligt anerkendt, kan disse nye og alvorlige sikkerhedsmæssige betænkeligheder påvirke benefit/risk-forholdet for Lemtrada, og indtil en grundig gennemgang er afsluttet, vil det være hensigtsmæssigt som en foreløbig foranstaltning at begrænse antallet af patienter, der eksponeres for alemtuzumab. I betragtning af alvoren af de hændelser, der er observeret, anbefalede PRAC derfor, at der foretages foreløbige ændringer i produktinformationen for at begrænse brugen af alemtuzumab hos nye patienter til voksne med meget aktiv recidiverende-remitterende multipel sklerose til trods for et fuldt og tilstrækkeligt behandlingsforløb med mindst to andre sygdomsmodificerende behandlinger, eller hos voksne med meget aktiv recidiverende-remitterende multipel sklerose, hvor alle andre sygdomsmodificerende behandlinger er kontraindiceret eller på anden måde uegnede.
- Desuden fandt PRAC det vigtigt, at de anbefalede risikominimeringsforanstaltninger i forbindelse med vurderingen af den nuværende PSUSA-procedure også gennemføres sammen med de midlertidige foranstaltninger. PRAC anbefaler som en del af PSUSA-proceduren, at der tilføjes advarsler i forbindelse med alvorlige reaktioner, der midlertidigt er forbundet med alemtuzumab, bl.a. pulmonal alveolær blødning, myokardieinfarkt, apopleksi (herunder iskæmisk og hæmoragisk), cervicocephalisk (f.eks. vertebral og carotid) arteriel dissektion). Der tilføjes desuden nye advarsler om autoimmun hepatitis, leverskade og hæmofagocytisk lymfohistiocytose. Desuden tilføjes følgende nye bivirkninger: pulmonal alveolær blødning, hæmofagocytisk lymfohistiocytose, myokardieinfarkt, apopleksi (herunder iskæmisk og hæmoragisk apopleksi), cervicocephalisk arteriel dissektion og neutropeni.

I lyset af ovenstående konkluderer udvalget, at benefit-/risk-forholdet for Lemtrada (alemtuzumab) fortsat er positivt under forudsætning af, at de vedtagne ændringer indføres i produktinformationen. Udvalget anbefaler derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen for Lemtrada (alemtuzumab).

Anbefalingen fremsættes med forbehold for de endelige konklusioner i den igangværende procedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004.