

Anlage IV

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Hintergrundinformationen

Bei der Beurteilung des regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichts (PSUSA) für Lemtrada (EMA/H/C/PSUSA/00010055/201809) wurden zusätzlich zu dem bekannten Sicherheitsprofil von Alemtuzumab die folgenden neu auftretenden und schwerwiegenden Sicherheitsbedenken hervorgehoben, die beim Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) große Bedenken hervorriefen:

- Todesfälle: Während des PSUSA-Verfahrens wurden mehrere Todesfälle identifiziert, die darauf hinweisen, dass die aktuellen Empfehlungen für die Überwachung möglicherweise nicht ausreichend sind.
- Kardiovaskuläre Nebenwirkungen in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit Lemtrada-Infusionen (z. B. ischämische Herzerkrankung und Myokardinfarkt, ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle, arterielle Dissektion, Lungenblutung und -embolie, Vaskulitis und Thrombozytopenie), einschließlich einer möglichen mechanistischen Beziehung zu diesen Nebenwirkungen.
- Immunvermittelte Erkrankungen wie Autoimmunhepatitis, Leberschädigung, autoimmunvermittelte Erkrankungen des zentralen Nervensystems und Guillain-Barré-Syndrom (GBS).

Zu diesen Bedenken waren während der PSUSA-Beurteilung nur begrenzt Informationen verfügbar, und detaillierte Information zu den einzelnen Fällen fehlten, so dass keine gründliche Beurteilung möglich war.

Die Europäische Kommission leitete daher am 10. April 2019 ein Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 aufgrund von Pharmakovigilanzdaten ein und ersuchte den PRAC, die oben genannten Sicherheitsbedenken und ihre Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Lemtrada zu prüfen und eine Empfehlung abzugeben, ob die betreffende Genehmigung für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollte.

Zu Beginn des Verfahrens wurden vorläufige Maßnahmen eingeleitet, um die Patienten während der detaillierten Beurteilung zu schützen. Beispielsweise wurde empfohlen, dass *eine neue Behandlung mit Lemtrada nur bei erwachsenen Patienten eingeleitet werden sollte, deren schubförmig-remittierende multiple Sklerose trotz eines vollständigen und angemessenen Behandlungszyklus mit mindestens zwei anderen krankheitsmodifizierenden Behandlungen hochaktiv verläuft, oder bei erwachsenen Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender multipler Sklerose, bei denen alle anderen krankheitsmodifizierenden Behandlungen kontraindiziert oder anderweitig ungeeignet sind.*

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Die Wirksamkeit von Alemtuzumab bei Patienten mit schubförmig-remittierender multipler Sklerose über mehrere Parameter der Erkrankung hinweg gilt als allgemein gesichert und wurde während der Langzeitnachsorge aufrechterhalten. Diese Wirksamkeit ist über ein breites Spektrum von Patientengruppen hinweg vorhanden, wie durch die Kohärenz der Ergebnisse bei verschiedenen Untergruppen von Teilnehmern an klinischen Studien mit Alemtuzumab nachgewiesen wurde.

Im Rahmen der aktuellen Überprüfung wurde eine Reihe lebensbedrohlicher und invalidisierender Risiken in Verbindung mit Lemtrada geprüft. In engem zeitlichen Zusammenhang mit der Infusion von Alemtuzumab wurden das akute Koronarsyndrom sowie zerebrovaskuläre Ereignisse wie arterielle Dissektion und hämorrhagischer Schlaganfall, pulmonale Hämorrhagie und transiente Thrombozytopenie als Risiken identifiziert. Es wird angenommen, dass diese Risiken mit dem

Zytokinfreisetzungssyndrom in Verbindung stehen, das in der Fachliteratur zu Alemtuzumab beschrieben wird.^{1 2}

Nach der Überprüfung wurde erneut bestätigt, dass Lemtrada sekundäre Autoimmunerkrankungen auslöst, darunter Autoimmunhepatitis, Thyreoiditis, Immunthrombozytopenie, erworbene Hämophilie A, Nephropathien, Zytopenien sowie schwere immunologische Reaktionen wie hämophagozytische Lymphohistiozytose. Fälle von Polyautoimmunität wurden ebenfalls im Zusammenhang mit Lemtrada festgestellt.

Während des Verfahrens wurden neue Nebenwirkungen festgestellt, von denen ebenfalls angenommen wird, dass sie mit Lemtrada in Verbindung stehen, etwa die Reaktivierung des Epstein-Barr-Virus.

Ein allgemeines Merkmal von Alemtuzumab, das Auswirkungen auf das Sicherheitsprofil und das Risikomanagement hat, ist die sehr lange Behandlungswirkung und somit die seltene Verabreichung. Aufgrund der langfristigen Wirkung von Alemtuzumab hat ein Absetzen der Behandlung unter dem Aspekt des Risikomanagements daher nur einen begrenzten Wert.

Es wurde kein Surrogat oder Biomarker für Patienten mit erhöhtem Risiko für eine Zytokinfreisetzung oder Autoimmunität identifiziert. Daher sind viele der neu identifizierten Risiken, die mit Lemtrada in Verbindung gebracht werden, unvorhersehbar und weitgehend unvermeidbar. Unter diesen Umständen muss die Anwendung von Alemtuzumab auf Patienten beschränkt werden, die am meisten von der Behandlung profitieren können und die möglicherweise bereit sind, die mit der Behandlung verbundenen hohen Risiken zu akzeptieren. Dies beinhaltet nicht nur eine eingeschränkte therapeutische Indikation, sondern auch Kontraindikationen bei Subpopulationen, bei denen aufgrund von Risikofaktoren davon ausgegangen wird, dass ein höheres Risiko für das Auftreten schwerwiegender Nebenwirkungen besteht.

In diesem Zusammenhang kam der PRAC unter Berücksichtigung der Empfehlung der SAG zu dem Schluss, dass Lemtrada für folgende Patientengruppen als krankheitsmodifizierende Monotherapie bei Erwachsenen mit hochaktiver schubförmig-remittierender multipler Sklerose (RRMS) indiziert werden sollte:

- Patienten, deren Erkrankung trotz eines vollständigen und angemessenen Behandlungszyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie (DMT) hochaktiv verläuft,
- Patienten mit rasch voranschreitender schwerer schubförmig-remittierender multipler Sklerose, definiert als zwei oder mehr invalidisierende Schübe innerhalb eines Jahres, und mit einer oder mehr Gadolinium-verstärkenden Läsionen beim MRT des Gehirns oder einer signifikanten Zunahme von T2-Läsionen im Vergleich zu einem vorangegangenen MRT.

Mit dieser Schlussfolgerung bestätigt der PRAC, dass eine frühzeitige Einleitung hochwirksamer DMT bei Patienten mit hochaktiver (aggressiver) oder rasch voranschreitender RRMS zunehmend als Strategie betrachtet wird, um im frühen Krankheitsverlauf auftretende irreversible Schäden zu verhindern oder zu verzögern.³ Aktuelle RRMS-Studien mit langfristiger Nachbeobachtung haben gezeigt, dass sich durch krankheitsmodifizierende Therapien (DMT) der Anteil der Patienten, deren Erkrankung zu SPMS fortschreitet, im Vergleich zu dem Anteil der unbehandelten Patienten mit fortschreitender Erkrankung verringert.

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.

Außerdem sollten bei der Auswahl der geeignetsten und wirksamsten Behandlung für den Patienten das Sicherheitsprofil und die Möglichkeit der Risikosteuerung berücksichtigt werden. Bei gefährdeten Patientengruppen wie Patienten mit schweren aktiven Infektionen bis zum vollständigen Abklingen, mit unkontrollierter Hypertonie, einer Krankengeschichte mit arterieller Dissektion der zervikozephalen Arterien, Schlaganfall, Angina pectoris oder Myokardinfarkt sowie Patienten mit bekannter Koagulopathie, die Thrombozytenaggregationshemmer oder Antikoagulanzen einnehmen, sollte das Arzneimittel kontraindiziert werden. Eine Kontraindikation sollte auch bei Patienten mit anderen konkomitierenden Autoimmunerkrankungen als MS bestehen, damit das Risiko der Entstehung weiterer Autoimmunerkrankungen minimiert wird.

Um eine angemessene Überwachung der Patienten vor, während und nach der Infusion von Alemtuzumab, eine rasche Diagnose sowie eine unverzügliche und angemessene Behandlung der oben genannten Risiken zu gewährleisten, sollte die Infusion von Alemtuzumab in einem Krankenhaus mit verfügbarem Fachpersonal und adäquater Ausstattung für das Risikomanagement stattfinden. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schlug vor, auch spezialisierte Infusionszentren mit sofortigem Zugang zu Intensivmedizin einzubeziehen. Für Fachärzte anderer medizinischer Disziplinen (z. B. Kardiologen) sowie die Ausstattung für zeitnahe Diagnosen und die Handhabung von Nebenwirkungen ist jedoch nach Auffassung des PRAC ein Krankenhausumfeld erforderlich. Der PRAC zog eine Empfehlung für eine längere Periode der Nachbeobachtung im Krankenhaus (bis zu 5 Tage nach der letzten Infusion) in Betracht, um eine sofortige Identifizierung und Handhabung von möglicherweise auftretenden schweren Nebenwirkungen zu gewährleisten. Der lange Krankenhausaufenthalt wurde jedoch als möglicherweise undurchführbar erachtet, und der SAG zufolge liegen nur begrenzt Daten vor, die darauf hindeuten, dass er einen wesentlichen Einfluss auf die Handhabung von Nebenwirkungen hat, die nach der Infusion auftreten.

Vorschlägen zufolge sollen auch neue Anweisungen zu Infusionen eine frühe Identifizierung und Handhabung schwerer Nebenwirkungen ermöglichen, die zeitlich mit der Infusion in Verbindung gebracht werden. Zusätzlich zur strengen Überwachung der kardiovaskulären Funktion vor, während und nach der Infusion beinhaltet dies auch neue Empfehlungen für die Messung der Thrombozytenzahl während des Infusionszyklus sowie für die monatliche Überprüfung der Lebertransaminasen nach der Infusion.

Aktuell wird zur Sicherheit eine Nachbeobachtung der Patienten vom Beginn des ersten Behandlungszyklus bis 48 Monate nach dem letzten Behandlungszyklus empfohlen. In Einzelfällen können allerdings Autoimmunerkrankungen auftreten oder später diagnostiziert werden, weshalb medizinische Fachkräfte über diese Möglichkeit informiert sein sollten.

Es wurden Fälle von Lungenembolie, Vaskulitis, einer Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems und des Guillain-Barré-Syndroms (GBS) gemeldet. Die derzeitigen Anhaltspunkte reichen nicht aus, um auf einen kausalen Zusammenhang mit Lemtrada schließen zu lassen. Es besteht Unsicherheit hinsichtlich eines möglichen Kausalzusammenhangs mit einer Reihe weiterer unerwünschter Autoimmunereignisse, die in zeitlichem Zusammenhang mit Lemtrada gemeldet wurden und die in Zukunft weiterhin streng überwacht werden müssen.

In künftigen regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten (PSUR) werden vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Vorlage kumulativer Überprüfungen sowie die Erörterung der folgenden Sicherheitsbedenken erwartet: Vaskulitis, Entzündung des zentralen Nervensystems, GBS, Diabetes Typ 1, myasthenes Syndrom, Myositis, Sarkoidose, GBS, Pneumonitis und Epstein-Barr-Virus.

Ein problematischer Punkt ist die Meldung von Todesfällen nach der Markteinführung, einschließlich derer mit kurzer Latenzphase nach der Alemtuzumab-Infusion. Ferner wird auf das junge Alter von Patienten hingewiesen, die innerhalb kurzer Zeit (30 Tage) nach der Behandlung mit Lemtrada

verstarben. Eine Unbedenklichkeitsstudie nach der Zulassung muss sich mit diesen Bedenken befassen.

Zudem muss in einer Studie die Wirksamkeit der Maßnahmen zur Risikominimierung beurteilt werden, die während dieser Überprüfung eingeführt wurden. In Anbetracht der Schwere und Unvorhersehbarkeit der neu identifizierten Nebenwirkungen ist es wichtig zu wissen, ob die neu eingeführten Maßnahmen in der klinischen Praxis befolgt werden.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Lemtrada wird ferner einen Rote-Hand-Brief ausgeben, um medizinische Fachkräfte über das Ergebnis dieser Überprüfung zu informieren; die Schulungsmaterialien für medizinische Fachkräfte und Patienten werden aktualisiert.

Aufgrund des dargelegten Sachverhalts gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Lemtrada vorbehaltlich der oben beschriebenen Änderungen der Produktinformation, des Schulungsmaterials und zusätzlicher Pharmakovigilanzaktivitäten weiterhin positiv ist. Infolgedessen empfahl der PRAC die Änderung der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Lemtrada.

Gründe für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 für Lemtrada.
- Der PRAC überprüfte Daten, die gegenwärtig aus der Zeit nach der Markteinführung und aus klinischen Überprüfungen von Todesfällen, von unerwünschten kardiovaskulären Ereignissen in engem zeitlichen Zusammenhang mit Lemtrada-Infusionen und immunvermittelten Erkrankungen verfügbar sind, darunter Daten, die schriftlich und in einer mündlichen Stellungnahme zur Verfügung gestellt wurden. Außerdem berücksichtigte der PRAC die von der wissenschaftlichen Beratungsgruppe im Bereich Neurologie geäußerten Standpunkte.
- Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass in engem zeitlichen Zusammenhang mit der Infusion von Lemtrada myokardiale Ischämie, Myokardinfarkt, hämorrhagischer Schlaganfall, Dissektion der zervikozephalen Arterien, pulmonale alveoläre Hämorrhagie und Thrombozytopenie auftreten können. Außerdem kam der PRAC zu dem Schluss, dass Alemtuzumab mit immunvermittelten Erkrankungen wie Autoimmunhepatitis, Hämophilie A und hämophagozytischer Lymphohistiozytose (HLH) in Zusammenhang steht, was mit einer Verzögerung von Monaten bis Jahren nach der letzten Behandlung eintreten kann. Der PRAC wies darauf hin, dass diese ernststen und mitunter tödlichen Risiken weitgehend unvorhersehbar sind.
- Infolgedessen empfahl der PRAC, die Behandlung mit Lemtrada auf Patienten mit hochaktiver schubförmig-remittierender multipler Sklerose der folgenden Patientengruppen zu beschränken:
 - Patienten, deren Erkrankung trotz eines vollständigen und angemessenen Behandlungszyklus mit mindestens einer krankheitsmodifizierenden Therapie hochaktiv verläuft, oder
 - Patienten mit rasch voranschreitender schwerer schubförmig-remittierender multipler Sklerose, definiert als zwei oder mehr invalidisierende Schübe innerhalb eines Jahres, und mit einer oder mehr Gadolinium-verstärkenden Läsionen beim MRT des Gehirns

oder einer signifikanten Zunahme von T2-Läsionen im Vergleich zu einem vorangegangenen MRT.

- Lemtrada sollte außerdem kontraindiziert werden bei Patienten mit
 - schweren aktiven Infektionen bis zum vollständigen Abklingen,
 - unkontrollierter Hypertonie,
 - Krankengeschichte mit arterieller Dissektion der zervikozephalen Arterien,
 - Krankengeschichte mit Schlaganfall,
 - Krankengeschichte mit Angina pectoris oder Myokardinfarkt,
 - Koagulopathie, die mit Thrombozytenaggregationshemmern oder Antikoagulanzen behandelt wird,
 - anderen konkomitierenden Autoimmunerkrankungen als multiple Sklerose.
- Außerdem empfahl der PRAC, Lemtrada nur in einem Krankenhausumfeld mit sofortigem Zugang zu Intensivmedizin zu verabreichen.
- Der PRAC gab zudem Empfehlungen für die Überwachung von Patienten vor, während und nach der Infusion ab, um eine zeitnahe Diagnose und die Handhabung von Nebenwirkungen zu gewährleisten.
- Angesichts der Schwere und Unvorhersehbarkeit der Risiken sowie der Tatsache, dass eine effektive Risikominimierung wesentlich für ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis ist, erachtete der PRAC eine Studie zum Arzneimittelgebrauch als notwendig, um die Wirksamkeit der Maßnahmen zur Risikominimierung zu beurteilen.
- Der PRAC war ferner der Auffassung, dass derzeit nur begrenzt Daten zur Häufigkeit von Todesfällen vorliegen, weshalb der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Häufigkeit von Todesfällen bei mit Lemtrada behandelten Patienten im Vergleich zu einer relevanten Patientenpopulation untersuchen wird.

Aufgrund des dargelegten Sachverhalts gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Lemtrada vorbehaltlich der oben beschriebenen Änderungen der Produktinformation, des Schulungsmaterials und zusätzlicher Pharmakovigilanzaktivitäten weiterhin positiv ist.

Infolgedessen empfahl der PRAC die Änderung der Bedingungen für die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Lemtrada.

Stellungnahme des CHMP

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der CHMP den Gesamtschlussfolgerungen des PRAC und der Begründung der Empfehlung zu.