

Bijlage IV

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Tijdens de beoordeling van het periodieke veiligheidsverslag (PSUSA) voor Lemtrada (EMA/H/C/PSUSA/00010055/201809) werden naast het bekende veiligheidsprofiel van alemtuzumab, de volgende nieuwe en ernstige veiligheidsbedenkingen naar voren gebracht, die aanleiding voor belangrijke bedenkingen vormden bij het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC):

- Fatale gevallen: Tijdens de PSUSA-procedure zijn verschillende fatale gevallen vastgesteld die erop wijzen dat de huidige aanbevelingen voor monitoring mogelijk ontoereikend zijn.
- Cardiovasculaire ongewenste voorvallen in nauw temporeel verband met Lemtrada-infusies (bijv. cardiale ischemie en myocardinfarct, ischemische en hemorragische beroerte, arteriële dissectie, pulmonale hemorragie en longembolie, vasculitis en trombocytopenie), inclusief een mogelijk mechanistisch verband met deze ongewenste voorvallen.
- Immungemedieerde ziekten zoals auto-immunhepatitis, leverletsel, auto-immungemedieerde ziekte van het centrale zenuwstelsel en het syndroom van Guillain-Barré.

Door de beperkte informatie, inclusief het ontbreken van gedetailleerde informatie over de individuele gevallen, was een grondige evaluatie van de invloed hiervan op de baten-risicoverhouding van Lemtrada uitgesloten gezien de beperkte tijd voor de PSUSA-beoordeling.

Gezien het bovenstaande heeft de Europese Commissie (EC) op 11 april 2019 een procedure uit hoofde van artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 in gang gezet en het Bureau verzocht de bovengenoemde veiligheidsbedenkingen en de gevolgen daarvan voor de baten-risicoverhouding van het centraal goedgekeurde geneesmiddel Lemtrada te beoordelen. De EC heeft het Bureau verzocht advies uit te brengen over de vraag of de vergunning voor het in de handel brengen van dit product moet worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Daarnaast heeft de EC het Bureau verzocht zo spoedig mogelijk advies uit te brengen over de vraag of voorlopige maatregelen nodig zijn om een veilig en doeltreffend gebruik van dit geneesmiddel te waarborgen.

De huidige aanbeveling heeft alleen betrekking op voorlopige maatregelen die door het PRAC voor Lemtrada worden aanbevolen op basis van de op dit moment beschikbare voorlopige gegevens. Deze voorlopige maatregelen laten de uitkomst van de lopende beoordeling krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 onverlet.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Lemtrada (alemtuzumab) is geïndiceerd voor volwassen patiënten met relapsing-remitting multipale sclerose (RRMS) waarbij actieve ziekte is vastgesteld via klinische of beeldvormingskenmerken. Multipale sclerose (MS) is een ontstekings- en neurodegeneratieve ziekte van het centrale zenuwstelsel die wordt gekenmerkt door ontsteking, demyelinisatie en neuronaal verlies. Zowel T- als B-lymfocyten zijn betrokken bij de pathogenese van MS. Alemtuzumab bindt zich aan CD52, een celoppervlakantigeen dat in hoge concentraties op T- en B-lymfocyten en in lagere concentraties op 'natural killer'-cellen, monocytten en macrofagen aanwezig is. Er wordt weinig of geen CD52 aangetroffen op neutrofielen, plasmacellen of beenmergstamcellen. Alemtuzumab werkt via antilichaam-afhankelijke cellulaire cytolyse en complement-gemedieerde na binding aan het celoppervlak van T- en B-lymfocyten. Het mechanisme waarmee alemtuzumab therapeutische effecten

bij MS uitoeft is onbekend, maar hierbij kan immunomodulatie door de depletie en repopulatie van lymfocyten een rol spelen.

Tijdens de beoordelingsprocedure van het periodieke veiligheidsverslag (PSUSA) voor Lemtrada m.b.t. de periode tussen 13 september 2017 en 12 september 2018 was beperkte informatie beschikbaar over nieuwe en ernstige veiligheidsbedenkingen, inclusief een gebrek aan gedetailleerde informatie over de individuele gevallen, waardoor een grondige evaluatie onmogelijk was. Deze veiligheidsbedenkingen houden verband met:

Cardiovasculaire (inclusief cerebrovasculaire) reacties die temporeel verband houden met toediening van alemtuzumab

Er werden verschillende gevallen met diverse cardiovasculaire reacties met nauwe temporele relatie met toediening van alemtuzumab vastgesteld. Vele daarvan waren levensbedreigend of fataal.

Wat deze cardiovasculaire reacties gemeen hadden was een nauwe temporele relatie met een alemtuzumab-infusie, aangezien de meeste gevallen zich voordeden tijdens de behandelingskuur of binnen 1-3 dagen na de laatste infusie. Deze temporele relatie met alemtuzumab-infusies wijst op een causaal verband. Er wordt opgemerkt dat in sommige gevallen een toename van de bloeddruk werd gedocumenteerd. Volgens bestaande aanbevelingen dient tijdens en gedurende twee uur na infusie controle op infusiegerelateerde reacties plaats te vinden. Ondanks deze aanbevelingen was het in de meeste gevallen niet mogelijk om deze cardiovasculaire reacties voorafgaand aan ontslag uit het ziekenhuis te voorspellen, en er zijn buiten een ziekenhuisomgeving reacties opgetreden. Daarom wordt betwijfeld of de huidige risicobeperkende maatregelen het risico op het optreden van deze cardiovasculaire reacties kunnen verminderen.

Immuungemedieerde reacties

Auto-immuunaandoeningen zijn een belangrijk vastgesteld risico voor alemtuzumab. Er zijn nieuwe levensbedreigende en mogelijk fatale immuungemedieerde reacties vastgesteld.

Er zijn gevallen van hemofagocytair lymfocytose (HLH) vastgesteld. HLH is een levensbedreigende aandoening met ernstige hyperontsteking die wordt veroorzaakt door ongecontroleerde proliferatie van geactiveerde lymfocyten en macrofagen. De temporele aanvang kwam overeen met het tijdstip van reconstitutie van het immuunsysteem na depletie van B- en T-lymfocyten als gevolg van behandeling met Lemtrada.

Daarnaast werd melding gemaakt van verschillende gevallen van auto-immuunhepatitis (AIH), inclusief sterfgevallen.

De gevallen van HLH en AIH duiden erop dat het ondanks de aanbevelingen voor intensieve monitoring en alertheid op immuungemedieerde reacties tot 48 maanden na de laatste behandelingskuur, niet mogelijk is geweest om adequate maatregelen te nemen om deze vroeg genoeg op te sporen. Daarom wordt betwijfeld of de huidige maatregelen ter beperking van het risico doeltreffend zijn.

Literatuurrapporten^{1, 2, 3} hebben gewezen op B-celgemedieerde laesies in het centrale zenuwstelsel (CZS) die 6 maanden na infusie van alemtuzumab ontstonden. Deze gevallen worden gekenmerkt door specifieke MRI-laesies en een onverwacht hoge totale B-celtelling, wat op B-celgemedieerde activering

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

van de ziekte kan wijzen. Op basis hiervan stellen de auteurs van de papers dat een auto-immuunreactie zich in zeldzame gevallen tegen het CZS zou kunnen richten.

Fatale gevallen

Verschillende van de ernstige risico's met betrekking tot alemtuzumab resulteerden in een fatale afloop ondanks monitoring van de patiënten en inachtneming van de huidige risicobeperkende maatregelen zoals premedicatie.

Hoewel de werkzaamheid van alemtuzumab bij patiënten met RRMS algemeen erkend is, kunnen deze nieuwe en ernstige veiligheidsbedenkingen gevolgen hebben voor de baten-risicoverhouding van Lemtrada. Daarnaast bestaan er ernstige twijfels over de vraag of de risicobeperkende maatregelen die momenteel van kracht zijn volstaan om de risico's in verband met alemtuzumab bij de huidige doelpopulatie adequaat te beheersen.

Gezien de ernst van de waargenomen voorvallen en totdat een grondige beoordeling van de gegevens is afgerond, is het passend de blootstelling van nieuwe patiënten aan alemtuzumab te beperken door wijzigingen in de productinformatie op te nemen.

Daarom heeft het PRAC aanbevolen dat nieuwe behandeling met Lemtrada alleen mag worden gestart bij volwassen patiënten met zeer actieve relapsing-remitting multipele sclerose ondanks een volledige en adequate behandelingskuur met ten minste twee andere ziektemodificerende behandelingen, of bij volwassen patiënten met zeer actieve relapsing-remitting multipele sclerose waarbij alle andere ziektemodificerende behandelingen gecontra-indiceerd of anderszins ongeschikt zijn.

Daarnaast achtte het PRAC het belangrijk dat de binnen de beoordeling van de huidige PSUSA-procedure aanbevolen risicobeperkende maatregelen ook samen met de voorlopige maatregelen worden geïmplementeerd. Het PRAC adviseerde als onderdeel van de PSUSA-procedure de toevoeging van waarschuwingen met betrekking tot ernstige reacties die temporeel verband houden met alemtuzumab-infusie, inclusief pulmonale alveolaire hemorrhagie, myocardinfarct, beroerte (inclusief ischemische en hemorrhagische beroerte), cervicocefale (bijv. vertebrale, carotische) arteriële dissectie. Er worden ook nieuwe waarschuwingen toegevoegd over auto-immunhepatitis, leverletsel en hemofagocytair lymfocytose. Voorts worden de volgende nieuwe bijwerkingen toegevoegd: pulmonale alveolaire hemorrhagie, hemofagocytair lymfocytose, myocardinfarct, beroerte (inclusief ischemische en hemorrhagische beroerte), cervicocefale arteriële dissectie en neutropenie.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- Het PRAC heeft de procedure van artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 als gevolg van gegevens inzake geneesmiddelenbewaking voor Lemtrada, en met name de noodzaak van voorlopige maatregelen overeenkomstig artikel 20, lid 3, van Verordening (EG) nr. 726/2004 bestudeerd, rekening houdend met de in artikel 116 van Richtlijn 2001/83/EG genoemde redenen.
- Het PRAC heeft de beschikbare gegevens over cardiovasculaire reacties beoordeeld, met inbegrip van gegevens die door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen zijn verstrekt in het kader van de PSUSA-procedure. Er zijn verschillende gevallen met diverse cardiovasculaire reacties vastgesteld, inclusief pulmonale alveolaire hemorrhagie, myocardinfarct, en ischemische en hemorrhagische beroerte, alsmede arteriële dissectie. Veel

van deze gevallen waren levensbedreigend of fataal. Wat deze cardiovasculaire reacties gemeen hadden was een nauwe temporele relatie met een alemtuzumab-infusie, wat duidt op een causaal verband.

- Het PRAC beoordeelde ook de beschikbare gegevens over immuungemedieerde ongewenste voorvallen, met inbegrip van gegevens die door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen zijn verstrekt in het kader van de PSUSA-procedure. Er zijn nieuwe levensbedreigende en potentieel fatale immuungemedieerde bijwerkingen vastgesteld, inclusief hemofagocyttaire lymfohistiocytose en auto-immuunhepatitis. Het PRAC merkte ook op dat recente literatuurmeldingen hebben gewezen op B-celgemedieerde laesies in het centrale zenuwstelsel (CZS) die 6 maanden na infusie van alemtuzumab ontstonden.
- Daarnaast zijn in de literatuur en in de Eudravigilance-databank verschillende fatale gevallen vastgesteld. Informatie over sommige fatale gevallen geeft aan dat de huidige aanbevelingen voor monitoring mogelijk ontoereikend zijn.
- Het PRAC merkte op dat hoewel de werkzaamheid van alemtuzumab bij patiënten met relapsing-remitting multipale algemeen erkend is, deze nieuwe en ernstige veiligheidsbedenkingen gevolgen kunnen hebben voor de baten-risicoverhouding van Lemtrada, en dat het, totdat een grondige beoordeling is afgerond, als voorlopige maatregel passend zou zijn om de aan alemtuzumab blootgestelde patiënten te beperken. Gezien de ernst van de waargenomen voorvallen heeft het PRAC daarom voorlopige wijzigingen in de productinformatie aanbevolen om het gebruik van alemtuzumab bij nieuwe patiënten te beperken tot volwassenen met zeer actieve relapsing-remitting multipale sclerose ondanks een volledige en adequate behandelingskuur met ten minste twee andere ziektemodificerende behandelingen, of tot volwassenen met zeer actieve relapsing-remitting multipale sclerose waarbij alle andere ziektemodificerende behandelingen gecontra-indiceerd of anderszins ongeschikt zijn.
- Daarnaast achtte het PRAC het belangrijk dat de binnen de beoordeling van de huidige PSUSA-procedure aanbevolen risicobeperkende maatregelen ook samen met de voorlopige maatregelen worden geïmplementeerd. Het PRAC adviseerde als onderdeel van de PSUSA-procedure de toevoeging van waarschuwingen met betrekking tot ernstige reacties die temporeel verband houden met alemtuzumab-infusie, inclusief pulmonale alveolaire hemorragie, myocardinfarct, beroerte (inclusief ischemische en hemorragische beroerte), cervicocefale (bijv. vertebrale, carotische) arteriële dissectie. Er worden ook nieuwe waarschuwingen toegevoegd over auto-immuunhepatitis, leverletsel en hemofagocyttaire lymfohistiocytose. Voorts worden de volgende nieuwe bijwerkingen toegevoegd: pulmonale alveolaire hemorragie, hemofagocyttaire lymfohistiocytose, myocardinfarct, beroerte (inclusief ischemische en hemorragische beroerte), cervicocefale arteriële dissectie en neutropenie.

Gezien het bovenstaande is het Comité van oordeel dat de baten-risicoverhouding van Lemtrada (alemtuzumab) gunstig blijft, mits de overeengekomen voorlopige wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht. Als gevolg daarvan beveelt het Comité de wijziging van de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen van Lemtrada (alemtuzumab) aan.

Deze aanbeveling laat de definitieve conclusies van de lopende procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 onverlet.