

Bijlage IV

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Achtergrondinformatie

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. hartischemie en myocardinfarct, ischemische en hemorragische beroerte, arteriële dissectie, longbloeding en longembolie, vasculitis en trombocytopenie), inclusief een mogelijk mechanistisch verband met deze ongewenste voorvallen.
- Immungemedieerde ziekten zoals auto-immuunhepatitis, leverletsel, auto-immungemedieerde ziekte van het centrale zenuwstelsel en het Guillain-Barré-syndroom (GBS).

Door de beperkte informatie over deze bedenkingen tijdens de PSUSA-beoordeling, inclusief het ontbreken van gedetailleerde informatie over de individuele gevallen, was een grondige beoordeling uitgesloten.

Voortvloeiend uit gegevens over geneesmiddelenbewaking zette de Europese Commissie (EC) op 10 april 2019 daarom een procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 in gang en vroeg zij het PRAC de bovenstaande veiligheidsbedenkingen en de invloed ervan op de baten-risicoverhouding van Lemtrada te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de relevante vergunningen voor het in de handel brengen van dit middel moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Om patiënten te beschermen terwijl de uitgebreide beoordeling gaande was, werden aan het begin van de procedure voorlopige maatregelen ingevoerd. Bij wijze van voorlopige maatregel werd de aanbeveling gedaan 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 bij wie alle andere ziektemodificerende behandelingen gecontra-indiceerd of anderszins ongeschikt zijn.*

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

De werkzaamheid van alemtuzumab bij patiënten met relapsing remitting multipele sclerose met betrekking tot meerdere parameters van de ziekte is bewezen en hield aan tijdens langetermijnfollow-up. In uiteenlopende patiëntenpopulaties wordt deze werkzaamheid vertoond, zoals blijkt uit de consistente bevindingen in verscheidene subgroepen van deelnemers aan klinische onderzoeken met alemtuzumab.

In het kader van de onderhavige beoordeling is een aantal ernstige, levensbedreigende en invaliderende risico's van Lemtrada beoordeeld. Acut coronair syndroom en cerebrovasculaire voorvallen, met inbegrip van arteriële dissectie en hemorragische beroerte, longbloeding en voorbijgaande trombocytopenie, zijn geïdentificeerd als risico's in nauw temporeel verband met de

infusie van alemtuzumab. Deze risico's zouden verband houden met het cytokine-'release'-syndroom, zoals beschreven in de literatuur voor alemtuzumab^{1,2}.

Na de beoordeling is bevestigd dat Lemtrada secundaire auto-immuunziekten veroorzaakt, met inbegrip van auto-immuunhepatitis, thyreoïditis, idiopathische trombocytopenische purpura, verworven hemofilie A, nefropathieën, cytopenieën en ernstige immunologische reacties zoals hemofagocyttaire lymfohistiocytose. Er zijn ook gevallen van polyauto-immuniteit in verband met Lemtrada vastgesteld.

Tijdens de procedure werden andere nieuwe bijwerkingen vastgesteld die ook worden beschouwd als verbonden aan Lemtrada zoals reactivering van het Epstein-Barr-virus.

Eén algemeen kenmerk van alemtuzumab, dat van invloed is op het veiligheidsprofiel ervan en op het risicobeheer, is het zeer lange behandelingseffect, en daarmee de weinig frequente toediening. Door het langdurige effect van alemtuzumab heeft stopzetting van de behandeling dus een beperkte waarde vanuit het oogpunt van risicobeheer.

Er werd geen surrogaat of biomarker geïdentificeerd voor patiënten die risico lopen op ernstige cytokine-'release' of auto-immuniteit. Daarom zijn veel van de recentelijk geïdentificeerde risico's van Lemtrada onvoorspelbaar en grotendeels onvermijdelijk. In dergelijke omstandigheden is het noodzakelijk het gebruik van alemtuzumab te beperken tot patiënten die het meeste voordeel van de behandeling kunnen hebben en die mogelijk bereid zijn de ernstige risico's die met de behandeling gepaard gaan te aanvaarden. Het gaat hierbij niet alleen om een beperkte therapeutische indicatie, maar ook om contra-indicaties voor subpopulaties die, vanwege de risicofactoren, naar verwachting een groter risico lopen om de ernstige bijwerkingen te ontwikkelen.

In dit verband, en ook rekening houdend met het advies van de SAG, concludeerde het PRAC dat Lemtrada dient te worden geïndiceerd voor één ziektemodificerende therapie bij volwassenen met zeer actieve relapsing remitting multipele sclerose (RRMS) voor de volgende patiëntengroepen:

- Patiënten bij wie de ziekte zeer actief is ondanks een volledige en adequate behandeling met ten minste één ziektemodificerende therapie (DMT) of
- Patiënten met zich snel ontwikkelende ernstige relapsing remitting multipele sclerose, gedefinieerd door twee of meer invaliderende exacerbaties in één jaar en met één of meer gadolinium-aankleurende laesies op de hersen-MRI of een significante toename van de lading van T2-laesies in vergelijking met een eerdere recente MRI.

Met deze conclusie erkent het PRAC dat vroege instelling van zeer werkzame DMT's bij patiënten met zeer actieve (agressieve) of zich snel ontwikkelende RRMS in toenemende mate wordt gezien als een strategie om onherstelbare schade die in een vroeg stadium van het ziektebeloop ontstaat te voorkomen of uit te stellen³. Uit recente onderzoeken naar RRMS met langetermijnfollow-up is gebleken dat ziektemodificerende therapieën (DMT's) het aandeel patiënten dat progressie naar SPMS vertoont vermindert in vergelijking met het aandeel niet-behandelde patiënten dat progressie vertoont.

Voorts moet bij de selectie van de meest geschikte en effectieve behandeling voor de patiënt ook rekening worden gehouden met het veiligheidsprofiel en de mogelijkheid van effectief risicobeheer. Lemtrada moet worden gecontra-indiceerd bij kwetsbare patiëntengroepen zoals patiënten met ernstige actieve infecties tot deze volledig zijn verdwenen, niet onder controle gebrachte hypertensie,

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.

een voorgeschiedenis van arteriële dissectie van de cervicocefale arteriën, van beroerte, angina pectoris of myocardinfarct en patiënten met een bekende coagulopathie, die worden behandeld met plaatjesaggregatieremmers of anticoagulantia. Patiënten met andere gelijktijdige auto-immuunziekten (naast MS) moeten ook worden gecontra-indiceerd om het risico op de ontwikkeling van bijkomende auto-immuunaandoeningen tot een minimum te beperken.

Om te zorgen voor een adequate monitoring van patiënten voor, tijdens en na de infusie van alemtuzumab, een snelle diagnose en een snelle en adequate behandeling van de bovenvermelde risico's moet de infusie van alemtuzumab plaatsvinden in een ziekenhuis met beschikbaarheid van deskundigen en adequate apparatuur om de risico's onder controle te houden. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen stelde voor om ook gespecialiseerde infusiecentra op te nemen met directe toegang tot intensieve zorg. Specialististen van andere medische disciplines (bijv. cardiologen) en apparatuur voor tijdige diagnose en behandeling van bijwerkingen vereisen echter naar de mening van het PRAC een ziekenhuisomgeving. Het PRAC overwoog een aanbeveling voor een langere follow-upperiode in het ziekenhuis (tot 5 dagen na de laatste infusie) om een snelle identificatie en behandeling van ernstige bijwerkingen die kunnen optreden mogelijk te maken. Uiteindelijk werd er echter geoordeeld dat deze langdurige ziekenhuisopname mogelijk niet haalbaar is en dat er, zoals benadrukt door de SAG, beperkte gegevens beschikbaar zijn die aangeven dat het een substantieel effect zal hebben op de behandeling van bijwerkingen na infusie.

Er worden ook nieuwe infusie-instructies voorgesteld om een vroege identificatie en behandeling van ernstige bijwerkingen die temporeel met de infusie gepaard gaan mogelijk te maken. Naast de nauwgezette monitoring van de cardiovasculaire functie voor, tijdens en na de infusie omvat dit ook nieuwe aanbevelingen voor het meten van het aantal bloedplaatjes tijdens de infusiecyclus en voor maandelijkse levertransaminasetests na infusie.

Momenteel wordt veiligheidsfollow-up van patiënten aanbevolen vanaf het begin van de eerste behandelkuur en tot 48 maanden na de laatste behandelkuur. In individuele gevallen kunnen echter auto-immuunaandoeningen optreden of later worden vastgesteld, zodat beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg van deze mogelijkheid op de hoogte moeten zijn.

Er zijn gevallen van longembolie, vasculitis, auto-immuunziekte van het centrale zenuwstelsel en het Guillain-Barré-syndroom (ABS) gemeld. Het huidige bewijs is onvoldoende om te concluderen dat er sprake is van een oorzakelijk verband met Lemtrada. Er zijn onzekerheden over een mogelijk oorzakelijk verband met een aantal andere auto-immuunbijwerkingen die in temporeel verband met Lemtrada zijn gemeld, en deze zullen in de toekomst nauwlettend in het oog moeten worden gehouden.

In toekomstige PSUR's wordt de houder van de vergunning voor het in de handel brengen geacht cumulatieve beoordelingen in te dienen en de volgende veiligheidsrisico's te bespreken: vasculitis, CZS-ontsteking, GBS, diabetes type 1, myastheen syndroom, myositis, sarcoïdose, GBS, pneumonitis en EBV-hepatitis.

Een punt van zorg is het aantal meldingen van sterfgevallen na het in de handel brengen, met inbegrip van personen met een korte latentie na de infusie van alemtuzumab. De relatieve jonge leeftijd van de patiënten die binnen korte tijd (30 dagen) na behandeling van Lemtrada overleden, wordt eveneens opgemerkt. In verband met deze punten van zorg is een veiligheidsonderzoek na toelating nodig.

Er is ook een onderzoek nodig om de effectiviteit van de risicobeperkende maatregelen die tijdens deze beoordeling zijn vastgesteld te beoordelen. Gezien de ernstige en onvoorspelbare aard van de recentelijk geïdentificeerde bijwerkingen is het van belang te weten of de recentelijk ingevoerde maatregelen in de klinische praktijk worden nageleefd.

De houder van de vergunning voor het in de handel brengen van Lemtrada zal ook een DHPC verspreiden om beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in te lichten over het resultaat van deze beoordeling, en het voorlichtingsmateriaal voor zowel beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg als patiënten zal worden geactualiseerd.

Gezien het bovenstaande concludeerde het PRAC dat de baten-risicoverhouding van Lemtrada gunstig blijft, mits wijzigingen worden aangebracht in de productinformatie en het voorlichtingsmateriaal en aanvullende activiteiten ten aanzien van geneesmiddelenbewaking worden ontplooid zoals hierboven beschreven. Als gevolg daarvan adviseerde het PRAC de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen van Lemtrada te wijzigen.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- Het PRAC heeft de procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 voor Lemtrada beoordeeld.
- Het PRAC heeft de gegevens onderzocht die momenteel beschikbaar zijn van de periode na het in de handel brengen en van klinische proeven over fatale gevallen, cardiovasculaire ongewenste voorvallen in nauw temporeel verband met Lemtrada-infusies en immuungemedieerde ziekten, met inbegrip van gegevens die schriftelijk en tijdens een mondelinge toelichting zijn verstrekt. Het PRAC nam ook de standpunten in aanmerking die door de wetenschappelijke adviesgroep op het gebied van neurologie werden geuit.
- Het PRAC concludeerde dat myocardiëmie, myocardinfarct, hemorragische beroerte, dissectie van de cervicocefale slagaderen, pulmonale alveolaire bloeding en trombocytopenie kunnen optreden in nauw temporeel verband met de infusie van Lemtrada. Het PRAC concludeerde ook dat alemtuzumab verbonden is met immuungemedieerde ziekten zoals auto-immuunhepatitis, hemofilie A en hemofagocytair lymfocytose (HLH), wat kan gebeuren met een vertraging van maanden tot jaren na de laatste behandeling. Het PRAC merkte op dat deze risico's, die ernstig zijn en in sommige gevallen een fatale afloop kunnen hebben, grotendeels onvoorspelbaar zijn.
- Bijgevolg adviseerde het PRAC de behandeling met Lemtrada te beperken tot patiënten met zeer actieve relapsing remitting multipel sclerose voor de volgende patiëntengroepen:
 - patiënten bij wie de ziekte zeer actief is ondanks een volledige en adequate behandeling met ten minste één ziektemodificerende therapie of
 - patiënten met zich snel ontwikkelende ernstige relapsing remitting multipel sclerose, gedefinieerd door twee of meer invaliderende exacerbaties in één jaar en met één of meer gadolinium-aankleurende laesies op de hersen-MRI of een significante toename van de lading van T2-laesies in vergelijking met een eerdere recente MRI.
- Lemtrada moet ook worden gecontra-indiceerd bij patiënten met:
 - ernstige actieve infecties tot deze volledig zijn verdwenen,
 - niet onder controle gebrachte hypertensie,
 - voorgeschiedenis van arteriële dissectie van de cervicocefale arteriën,
 - voorgeschiedenis van beroerte,
 - voorgeschiedenis van angina pectoris of myocardinfarct,

- coagulopathie, behandeld met plaatjesaggregatieremmers of anticoagulantia,
- gelijktijdige auto-immuunziekten anders dan multipale sclerose.
- Voorts adviseerde het PRAC dat Lemtrada alleen mag worden toegediend in een ziekenhuisomgeving met directe toegang tot intensieve zorg.
- Het PRAC deed ook aanvullende aanbevelingen voor de monitoring van patiënten voor, tijdens en na infusie om te zorgen voor een tijdige diagnose en behandeling van bijwerkingen.
- Het PRAC was van oordeel dat gezien de ernstige en onvoorspelbare aard van de risico's en het feit dat effectieve risicobeperking van essentieel belang is om een positieve baten-risicoverhouding te ondersteunen, een onderzoek naar geneesmiddeltoepassing noodzakelijk is om de effectiviteit van de risicobeperkende maatregelen te beoordelen.
- Het PRAC was ook van oordeel dat de gegevens die momenteel beschikbaar zijn over de incidentie van overlijden beperkt zijn en dat de houder van de vergunning voor het in de handel brengen daarom onderzoek moet doen naar de incidentie van overlijden van patiënten die met Lemtrada zijn behandeld in vergelijking met een relevante patiëntenpopulatie.

Gezien het bovenstaande concludeerde het PRAC dat de baten-risicoverhouding van Lemtrada gunstig blijft, mits wijzigingen worden aangebracht in de productinformatie en het voorlichtingsmateriaal en aanvullende activiteiten ten aanzien van geneesmiddelenbewaking worden ontplooid zoals hierboven beschreven.

Als gevolg daarvan adviseerde het PRAC de voorwaarden van de vergunning voor het in de handel brengen van Lemtrada te wijzigen.

Het advies van het CHMP

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies en de redenen voor diens aanbeveling.