

## **Bilaga IV**

### **Vetenskapliga slutsatser**

## Vetenskapliga slutsatser

Under bedömningen av den periodiska säkerhetsrapporten (PSUSA) för Lemtrada (EMA/H/C/PSUSA/00010055/201809) betonades följande ny tillkomna och allvarliga säkerhetsproblem vid sidan av alemtuzumabs kända säkerhetsprofil, som väckte stora farhågor hos kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC):

- Fall med dödlig utgång: Flera fall med dödlig utgång identifierades under PSUSA-förfarandet, vilket visar att de nuvarande rekommendationerna för övervakning kan vara otillräckliga.
- Kardiovaskulära biverkningar som var tidsmässigt förknippade med infusioner av Lemtrada (t.ex. ischemisk hjärtsjukdom och hjärtinfarkt, ischemisk och hemorragisk stroke, arteriell dissektion, lungblödning och lungemboli, vaskulit och trombocytopeni), inräknat ett möjligt mekaniskt samband med dessa biverkningar.
- Immunmedierade sjukdomar såsom autoimmun hepatit, leverskada, autoimmunmedierad sjukdom i centrala nervsystemet och Guillain-Barrés syndrom.

Den begränsade informationen, inräknat avsaknad av utförlig information om de enskilda fallen, utslöt en grundlig utvärdering av deras inverkan på nytta-riskförhållandet för Lemtrada med tanke på tidspressen för PSUSA-bedömningen.

Europeiska kommissionen inledde därför ett förfarande den 11 april 2019 i enlighet med artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 och bad EMA att bedöma ovanstående säkerhetsproblem och deras inverkan på nytta-riskförhållandet för det centralt godkända läkemedlet Lemtrada. Europeiska kommissionen bad EMA att avge ett yttrande om huruvida godkännandet för försäljning av detta läkemedel bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

Dessutom begärde Europeiska kommissionen att EMA snarast möjligt avger sitt yttrande om huruvida tillfälliga åtgärder var nödvändiga för att garantera en säker och effektiv användning av detta läkemedel.

Den nuvarande rekommendationen avser endast tillfälliga åtgärder som PRAC rekommenderar för Lemtrada baserat på de preliminära data som just nu finns tillgängliga. Dessa tillfälliga åtgärder inverkar inte på resultatet av den pågående granskningen i enlighet med artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004.

## Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Lemtrada (alemtuzumab) är indicerat för vuxna patienter med skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS) med aktiv sjukdom som fastställts genom kliniska tecken eller tecken vid bildtagning. Multipel skleros (MS) är en inflammatorisk och neurodegenerativ sjukdom i centrala nervsystemet som kännetecknas av inflammation, demyelinering och neuronförlust. Både T- och B-lymfocyter medverkar i patogenesen för MS. Alemtuzumab binder till CD52, ett cellyteantigen som finns i höga halter på T- och B-lymfocyter och i lägre halter på naturliga mördarceller, monocyter och makrofager. Lite eller inget CD52 spåras på neutrofiler, plasmaceller eller stamceller från benmärgen. Alemtuzumab verkar genom antikroppsberoende cellulär cytolys och komplementmedierad lysis efter bindning till T- och B-lymfocytens cellyta. Det är inte känt vilken mekanism alemtuzumab använder för sina terapeutiska effekter vid MS, men den kan innefatta immunmodulering genom eliminering och repopulation av lymfocyter.

Under bedömningsförfarandet för den periodiska säkerhetsrapporten (PSUSA) för Lemtrada, under perioden mellan den 13 september 2017 och den 12 september 2018, fanns det begränsad information

om nytillkomna och allvarliga säkerhetsproblem, inräknat avsaknad av utförlig information om de enskilda fallen, vilket uteslöt en grundlig utvärdering. Dessa säkerhetsproblem gäller följande:

*Kardiovaskulära (inräknat cerebrovaskulära) reaktioner tidsmässigt förknippade med administreringen av alemtuzumab*

Flera fall med olika kardiovaskulära reaktioner i ett nära tidsmässigt förhållande till administreringen av alemtuzumab fastställdes. Många av dessa fall var livshotande eller dödliga.

Gemensamt för de kardiovaskulära reaktionerna var ett nära tidsmässigt förhållande till alemtuzumab-infusionen, då de flesta fall inträffade under behandlingen eller inom 1–3 dagar efter den sista infusionen. Detta tidsmässiga förhållande till alemtuzumab-infusionerna tyder på ett orsakssamband. Det noteras att en ökning av blodtrycket dokumenterades i vissa fall. Enligt de befintliga rekommendationerna ska övervakning göras av infusionsreaktioner under infusionen och i två timmar efter infusionen. Trots dessa rekommendationer var det i de flesta fall inte möjligt att förutse de kardiovaskulära reaktionerna före utskrivning från sjukhus, varför reaktionerna inträffade utanför sjukhusmiljön. Det ifrågasätts därför om nuvarande åtgärder för riskminimering förmår reducera risken för förekomst av dessa kardiovaskulära reaktioner.

*Immunmedierade reaktioner*

Autoimmuna sjukdomar är en viktig identifierad risk för alemtuzumab. Nya livshotande och potentiellt dödliga immunmedierade reaktioner identifierades.

Fall av hemofagocyterande lymfocytos (HLH) identifierades. HLH är ett livshotande tillstånd av allvarlig hyperinflammation som orsakas av aktiverade lymfocyter och makrofager som sprider sig okontrollerat. Tiden för debuten motsvarade tiden för immunsystemets återhämtning efter att B- och T-lymfocyter eliminerats efter Lemtrada-behandling.

Dessutom rapporterades flera fall av autoimmun hepatit (AIH), däribland fall med dödlig utgång.

Trots rekommendationen att intensivövervaka och vara vaksam på immunmedierade reaktioner fram till 48 månader efter den sista behandlingen visar fallen av HLH och AIH att det inte varit möjligt att vidta lämpliga åtgärder för att upptäcka dem tillräckligt tidigt. Det ifrågasätts därför om de nuvarande åtgärderna för riskminimering är effektiva.

Litteraturreporter<sup>1, 2, 3</sup> har lyft fram B-cellsmedierade lesioner i centrala nervsystemet (CNS) med tidsmässig debut vid 6 månader efter infusionen av alemtuzumab. Dessa fall kännetecknas av specifika MR-lesioner och ett oväntat högt totalt antal B-celler, vilket kan tyda på en B-cellsmedierad aktivering av sjukdomen. På denna grund hävdar författarna till dokumenten att en autoimmun reaktion i sällsynta fall kan vara riktad mot CNS.

*Fall med dödlig utgång*

Flera av de allvarliga riskerna förknippade med alemtuzumab ledde till dödlig utgång trots att patienterna övervakades och de nuvarande åtgärderna för riskminimering såsom premedicinering följdes.

---

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

Även om effekten av alemtuzumab är väl fastställd hos RRMS-patienter kan dessa nya och allvarliga säkerhetsproblem påverka nytta-riskförhållandet för Lemtrada. Dessutom finns det allvarliga tvivel över huruvida de för närvarande införda åtgärderna för riskminimering är tillräckliga för att adekvat hantera riskerna förknippade med alemtuzumab i den aktuella målpopulationen.

Allvaret i de observerade händelserna gör det lämpligt att begränsa exponeringen av nya patienter till alemtuzumab genom ändringar i produktinformationen fram tills en grundlig granskning av uppgifterna har avslutats.

Därför rekommenderade PRAC att ny behandling med Lemtrada endast bör inledas hos vuxna patienter med högaktiv skovvis förlöpande multipel skleros trots en fullständig och adekvat behandling med minst två andra sjukdomsmodifierande behandlingar, eller hos vuxna patienter med högaktiv skovvis förlöpande multipel skleros där alla andra sjukdomsmodifierande behandlingar är kontraindicerade eller på annat sätt olämpliga.

Dessutom fann PRAC att det var viktigt att de åtgärder för riskminimering som rekommenderats inom bedömningen av det aktuella PSUSA-förfarandet även implementeras tillsammans med de tillfälliga åtgärderna. Som del av PSUSA-förfarandet rekommenderade PRAC tillägg av varningar om allvarliga reaktioner som var tidsmässigt förknippade med infusionen av alemtuzumab, inräknat pulmonell alveolär blödning, hjärtinfarkt, stroke (inräknat ischemisk och hemorragisk stroke), cervikocefalisk (t.ex. vertebral, karotid) arteriell dissektion. Dessutom ska nya varningar om autoimmun hepatit, leverskada och hemofagocyterande lymfohistiocytos läggas till. Vidare ska följande nya biverkningar läggas till: pulmonell alveolär blödning, hemofagocyterande lymfohistiocytos, hjärtinfarkt, stroke (inräknat ischemisk och hemorragisk stroke), cervikocefalisk arteriell dissektion och neutropeni.

### **Skäl till PRAC:s rekommendation**

Skälen är följande:

- PRAC beaktade förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 som var följden av farmakovigilansuppgifter för Lemtrada, i synnerhet behovet av tillfälliga åtgärder i enlighet med artikel 20.3 i förordning (EG) nr 726/2004, med beaktande av de skäl som fastställts i artikel 116 i direktiv 2001/83/EG.
- PRAC granskade de tillgängliga uppgifterna om kardiovaskulära reaktioner, däribland data som innehavaren av godkännande för försäljning lämnat in under PSUSA-förfarandet. Flera fall av olika kardiovaskulära reaktioner identifierades, inräknat pulmonell alveolär blödning, hjärtinfarkt och ischemisk och hemorragisk stroke samt arteriell dissektion. Många av dessa fall var livshotande eller dödliga. Gemensamt för de kardiovaskulära reaktionerna var ett nära tidsmässigt förhållande till en alemtuzumab-infusion, vilket tyder på ett orsakssamband.
- PRAC granskade även de tillgängliga uppgifterna om immunmedierade biverkningar, däribland data som innehavaren av godkännande för försäljning lämnat in under PSUSA-förfarandet. Nya livshotande och potentiellt dödliga immunmedierade reaktioner identifierades, inräknat hemofagocyterande lymfohistiocytos och autoimmun hepatit. PRAC noterade även att aktuella litteraturreporter har lyft fram B-cellsmedierade lesioner i centrala nervsystemet (CNS) med tidsmässig debut vid 6 månader efter infusionen med alemtuzumab.
- Dessutom identifierades flera fall med dödlig utgång både i litteraturen och i Eudravigilance-databasen. Information från vissa fall med dödlig utgång visar att de nuvarande rekommendationerna för övervakning kan vara otillräckliga.

- PRAC noterade att alemtuzumabs effekt hos patienter med skovvis förloppande multipel skleros är väl fastställd, men att dessa nya och allvarliga säkerhetsproblem kan påverka nytta-riskförhållandet för Lemtrada. Fram tills en grundlig granskning har avslutats skulle det därför vara lämpligt att som tillfällig åtgärd begränsa de patienter som exponeras för alemtuzumab. Med tanke på allvaret i de observerade händelserna rekommenderade PRAC därför tillfälliga ändringar i produktinformationen för att begränsa användningen av alemtuzumab till vuxna med högaktiv skovvis förloppande multipel skleros trots en fullständig och adekvat behandling med minst två andra sjukdomsmodifierande behandlingar, eller till vuxna med högaktiv skovvis förloppande multipel skleros där alla andra sjukdomsmodifierande behandlingar är kontraindicerade eller på annat sätt olämpliga.
- Dessutom fann PRAC att det var viktigt att de åtgärder för riskminimering som rekommenderats inom bedömningen av det aktuella PSUSA-förfarandet även implementeras tillsammans med de tillfälliga åtgärderna. Som del av PSUSA-förfarandet rekommenderade PRAC tillägg av varningar om allvarliga reaktioner som var tidsmässigt förknippade med infusionen av alemtuzumab, inräknat pulmonell alveolär blödning, hjärtinfarkt, stroke (inräknat ischemisk och hemorragisk stroke), cervikocefalisk (t.ex. vertebral, karotid) arteriell dissektion. Dessutom ska nya varningar om autoimmun hepatit, leverskada och hemofagocyterande lymfocytos läggas till. Vidare ska följande nya biverkningar läggas till: pulmonell alveolär blödning, hemofagocyterande lymfocytos, hjärtinfarkt, stroke (inräknat ischemisk och hemorragisk stroke), cervikocefalisk arteriell dissektion och neutropeni.

Mot denna bakgrund finner kommittén att nytta-riskförhållandet för Lemtrada (alemtuzumab) är fortsatt gynnsamt förutsatt att de avtalade tillfälliga ändringarna görs i produktinformationen. Kommittén rekommenderar därför att villkoren för godkännandet för försäljning av Lemtrada (alemtuzumab) ändras.

Denna rekommendation inverkar inte på de slutgiltiga slutsatserna av det pågående förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004.