

Bilaga IV

Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Bakgrund

Under bedömningen av den periodiska säkerhetsrapporten (PSUSA) för Lemtrada (EMA/H/C/PSUSA/00010055/201809) betonades följande nytillkomna 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.
- Hjärt-kärlbiverkningar som var tidsmässigt nära 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.

Begränsad information, bland annat saknades detaljuppgifter om de enskilda fallen, fanns tillgänglig rörande dessa farhågor under PSUSA-bedömningen, vilket innebar att ingen grundlig utvärdering kunde göras.

Den 10 april 2019 inledde därför Europeiska kommissionen ett förfarande i enlighet med artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 till följd av farmakovigilansuppgifter och uppmanade PRAC att bedöma de ovanstående farhågornas påverkan på Lemtradas nytta-riskförhållande, samt att utfärda en rekommendation om huruvida de relevanta godkännandena för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

Tillfälliga åtgärder infördes i början av förfarandet för att skydda patienter medan den detaljerade utvärderingen pågick. Som tillfällig åtgärd rekommenderades det 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.*

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Effekten av alemtuzumab hos patienter med skovvis förlöpande multipel skleros avseende flera sjukdomsparametrar är väl etablerad och kvarstår under långtidsuppföljning. Effektnivån föreligger i ett brett urval av patientpopulationer, vilket har belagts genom konsekventa resultat i olika undergrupper av deltagare i kliniska studier av alemtuzumab.

Som en del av den aktuella granskningen har ett antal allvarliga, livshotande och funktionsnedsättande risker med Lemtrada bedömts. Akut koronarsyndrom och cerebrovaskulära händelser inklusive arteriell dissektion och hemorragisk stroke, lungblödning och transient trombocytopeni har identifierats som risker med nära tidsmässigt samband med infusion av alemtuzumab. Dessa risker anses ha samband med cytokinfrisättningsyndrom, vilket finns beskrivet i litteraturen för alemtuzumab^{1,2}.

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

Efter granskningen har det återigen bekräftats att Lemtrada orsakar sekundär autoimmun sjukdom inklusive autoimmun hepatit, tyroidit, idiopatisk trombocytopen purpura, förvärvad hemofili A, nefropatier, cytopenier och allvarliga immunologiska reaktioner såsom hemofagocytisk lymfohistiocytos. Fall av polyautoimmunitet har också observerats i samband med Lemtrada.

Under förfarandet har nya biverkningar observerats som också anses ha samband med Lemtrada, bland annat återaktivering av Epstein-Barrvirus.

En allmän egenskap hos alemtuzumab som påverkar dess säkerhetsprofil och riskhantering är den mycket långa behandlingseffekten och de långa mellanrum i doseringsregimen som följer av den. På grund av långtidseffekten av alemtuzumab har behandlingsavbrott begränsat värde ur riskhanteringsperspektiv.

Ingen ersättning eller biomarkör för patienter som löper risk för allvarlig cytokinfrisättning eller autoimmunitet har identifierats. Därför är många av de nyidentifierade riskerna i samband med Lemtrada oförsägbara och till stor del oundvikliga. Under dessa omständigheter måste användningen av alemtuzumab begränsas till de patienter som kan ha störst nytta av behandlingen och som kan vara redo att godta de allvarliga risker som är förknippade med den. Detta innefattar inte bara en begränsad behandlingsindikation, dessutom förväntas kontraindikationer för subpopulationer som på grund av riskfaktorer kan löpa högre risk att utveckla de allvarliga biverkningarna.

I detta sammanhang, och med hänsyn även till råd från den vetenskapliga rådgivande gruppen, beslutade PRAC att Lemtrada ska vara indicerat som enda sjukdomsmodifierande behandling hos vuxna med högaktiv skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS) för följande patientgrupper:

- Patienter med högaktiv sjukdom trots en fullständig och adekvat behandlingskur med minst en sjukdomsmodifierande behandling (DMT).
- Patienter med svår skovvis förlöpande multipel skleros som snabbt utvecklas, som kännetecknas av två eller fler funktionsnedsättande skov under ett år och med en eller flera gadoliniumförstärkta lesioner i hjärnan vid magnetresonansavbildning (MR) eller en signifikant ökning av T2-lesionsbördan jämfört med tidigare nyligen gjord MR.

Samtidigt med den slutsatsen bekräftar PRAC att tidig insättning av högeffektiva sjukdomsmodifierande behandlingar hos patienter med RRMS som är högaktiv (aggressiv) eller utvecklas snabbt i allt högre grad ses som en strategi för att förhindra eller fördröja irreversibel skada som inträffar tidigt i sjukdomsförloppet³. Nyligen gjorda studier av RRMS med långtidsuppföljning har visat att sjukdomsmodifierande behandlingar (DMT) minskar andelen patienter som utvecklar sekundär progressiv MS (SPMS) jämfört med andelen obehandlade patienter som gör det.

Vid val av den lämpligaste och effektivaste behandlingen för patienten bör hänsyn även tas till säkerhetsprofilen och möjligheten att hantera risker. Sårbara patientgrupper, bland annat patienter med svåra aktiva infektioner fram till fullständig resolution, okontrollerad hypertoni, anamnes med cervikal arteriell dissektion, stroke, angina pectoris eller hjärtinfarkt och patienter med känd blodkoagulationssjukdom som behandlas med trombocythämmare eller antikoagulans, ska vara kontraindicerade. Även patienter med andra samtidiga autoimmuna sjukdomar (utöver MS) ska vara kontraindicerade för att minimera risken för att ytterligare sjukdomar utvecklas.

För att säkerställa adekvat övervakning av patienter före, under och efter infusionen med alemtuzumab, samt snabb diagnos och snabbt insatt adekvat behandling av ovannämnda risker, bör infusion av alemtuzumab äga rum på ett sjukhus med tillgång till experter och lämplig utrustning för att hantera riskerna. Innehavaren av godkännande för försäljning föreslog att även specialiserade

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.

infusionscenter där det finns snabb tillgång till intensivvård skulle tas med. Enligt PRAC:s förmenande innebär dock kravet på att det ska finnas tillgång till specialister från andra medicinska områden (t.ex. kardiologer) och utrustning för snabb diagnos och hantering av biverkningar att endast sjukhus kan komma i fråga. PRAC övervägde en rekommendation om en längre uppföljningsperiod på sjukhus (upp till 5 dagar efter den senaste infusionen) för snabb identifiering och hantering av allvarliga biverkningar som kan uppträda. Man kom dock slutligen fram till att det kanske inte är genomförbart med en så lång sjukhusvistelse och, vilket betonades av den vetenskapliga rådgivande gruppen, att det finns begränsat med data som visar att en sådan skulle ha betydande inverkan på hanteringen av biverkningar efter infusion.

Även nya infusionsanvisningar föreslogs för att ge förutsättningar för tidig identifiering och hantering av allvarliga biverkningar med tidsmässigt samband med infusion. Utöver en noggrann övervakning av hjärt-kärlfunktionen före, under och efter infusionen innefattar detta även nya rekommendationer för mätning av trombocytantal under infusionscykeln och för månatlig testning av levertransaminaser efter infusion.

Den nuvarande rekommendationen för säkerhetsuppföljning av patienter är från att den första behandlingsskuren inleds till 48 timmar efter den sista behandlingsskuren. Enskilda fall av autoimmuna sjukdomar kan dock uppträda eller diagnostiseras senare, och sjukvårdspersonal bör vara medvetna om den risken.

Fall av lungembolism, vaskulit, autoimmun sjukdom i centrala nervsystemet och Guillain-Barré syndrom (GBS) har rapporterats. Aktuell evidens räcker inte för att fastställa ett orsakssamband med Lemtrada. Det råder osäkerhet om ett potentiellt orsakssamband med ett antal andra autoimmuna oönskade händelser som rapporterats med tidsmässigt samband med Lemtrada, och dessa måste fortsatt övervakas noga i framtiden.

För framtida periodiska säkerhetsrapporter förväntas innehavaren av godkännande för försäljning lämna in kumulativa översyner och diskutera följande farhågor: vaskulit, CNS-inflammation, GBS, typ 1-diabetes, Eaton-Lamberts syndrom, myosit, sarkoidos, pneumonit och EBV-hepatit.

En betänklighet gäller den rapporterade frekvensen dödsfall enligt rapporteringen efter godkännande för försäljning, inklusive dödsfall kort tid efter infusion med alemtuzumab. Även den relativt unga åldern hos patienter som avled inom kort tid (30 dagar) efter Lemtradabehandling noteras. Detta kräver en säkerhetsstudie efter att produkten godkänts.

Det behövs också en studie för att bedöma effektiviteten hos riskminimeringsåtgärder som antas under denna granskning. Med tanke på att de nyidentifierade biverkningarna är allvarliga och svåröversägbare är det viktigt att klarlägga om de nyinförda åtgärderna tillämpas i klinisk praxis.

Innehavaren av godkännande för försäljning av Lemtrada kommer även att skicka ut ett informationsbrev till sjukvårdspersonal (DHPC) om resultatet av denna granskning, och utbildningsmaterialet för både sjukvårdspersonal och patienter kommer att uppdateras.

Med tanke på ovanstående drog PRAC slutsatsen att nytta-riskförhållandet för Lemtrada fortfarande är gynnsamt förutsatt att ändringarna enligt ovan införs i produktinformationen och utbildningsmaterialen samt att de ytterligare farmakovigilansaktiviteter som beskrivs ovan vidtas. PRAC rekommenderade därför ändring av villkoren för godkännandet för försäljning av Lemtrada.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är följande:

- Kommittén har beaktat förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 för Lemtrada.
- PRAC granskade aktuella data från efter godkännandet för försäljning och från kliniska prövningar om dödsfall, hjärt-kärlbiverkningar med nära tidsmässigt samband med infusioner med Lemtrada och immunmedierade sjukdomar. Granskningen omfattade data som lämnats både skriftligen och vid en muntlig förklaring. PRAC beaktade även synpunkter från den vetenskapliga rådgivande gruppen för neurologi.
- PRAC drog slutsatsen att myokardischemi, hjärtinfarkt, hemorragisk stroke, cervikal arteriell dissektion, lungblödning och trombocytopeni kan uppträda i nära tidsmässigt samband med infusion med Lemtrada. PRAC drog också slutsatsen att alemtuzumab är förknippat med immunmedierade sjukdomar som autoimmun hepatit, hemofili A och hemofagocytisk lymfocytos (HLH), som kan uppträda med en fördröjning på månader till år efter den senaste behandlingen. PRAC noterade att dessa risker, som är allvarliga och i vissa fall kan ha dödlig utgång, i stor utsträckning är oförutsägbara.
- PRAC rekommenderar därför att behandling med Lemtrada bör begränsas till patienter med högaktiv skovvis förlöpande multipel skleros (RRMS) för följande patientgrupper:
 - Patienter med högaktiv sjukdom trots en fullständig och adekvat behandlingskur med minst en sjukdomsmodifierande behandling (DMT).
 - Patienter med svår skovvis förlöpande multipel skleros som snabbt utvecklas, som kännetecknas av två eller fler funktionsnedsättande skov under ett år och med en eller fler gadoliniumförstärkta lesioner i hjärnan vid magnetresonansavbildning (MR) eller en signifikant ökning av T2-lesionsbördan jämfört med tidigare nyligen gjord MR.
- Lemtrada bör även vara kontraindicerad hos patienter med
 - svår aktiv infektion till fullständig resolution,
 - okontrollerad hypertoni,
 - anamnes med cervikal arteriell dissektion,
 - anamnes med stroke,
 - anamnes med angina pectoris eller hjärtinfarkt,
 - blodkoagulationssjukdom, som behandlas med trombocythämmare eller antikoagulans,
 - samtidiga autoimmuna sjukdomar utöver multipel skleros.
- Vidare rekommenderade PRAC att Lemtrada endast bör administreras på sjukhus med snabb tillgång till intensivvård.
- PRAC gjorde även flera rekommendationer om övervakning av patienter före, under och efter infusion för att säkerställa snabb diagnos och hantering av biverkningar.
- PRAC ansåg att en studie av läkemedelsanvändning krävs för att bedöma effekten av riskminimeringsåtgärderna, med tanke på att riskerna är allvarliga och oförutsägbara och att effektiv riskminimering är en förutsättning för ett positivt nytta-riskförhållande.
- PRAC ansåg även att data som hittills har framkommit om mortalitetsincidensen är begränsade och att innehavaren av godkännande för försäljning därför ska utreda mortalitetsincidensen hos patienter som fått behandling med Lemtrada jämfört med en relevant patientpopulation.

Med tanke på ovanstående drog PRAC slutsatsen att nytta-riskförhållandet för Lemtrada fortfarande är gynnsamt förutsatt att ändringarna enligt ovan införs i produktinformationen och utbildningsmaterialen samt att de ytterligare farmakovigilansaktiviteter som beskrivs ovan vidtas.

PRAC rekommenderade därför ändring av villkoren för godkännandet för försäljning av Lemtrada.

CHMP:s yttrande

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.