

## **Anhang IV**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Im Rahmen der Beurteilung des regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsberichts (PSUSA) für Lemtrada (EMA/H/C/PSUSA/00010055/201809) wurden zusätzlich zum bekannten Sicherheitsprofil von Alemtuzumab die nachstehenden neu auftretenden und schwerwiegenden Sicherheitsbedenken hervorgehoben, die beim beratenden Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) schwerwiegende Bedenken hervorriefen:

- Todesfälle: Im Rahmen des PSUSA-Verfahrens wurden mehrere Todesfälle identifiziert, die darauf hinweisen, dass die aktuellen Empfehlungen für eine Überwachung gegebenenfalls nicht hinreichend sind.

- Kardiovaskuläre Nebenwirkungen in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit Lemtrada-Infusionen (z. B. ischämische Herzerkrankung und Myokardinfarkt, ischämische und hämorrhagische Schlaganfälle, arterielle Dissektion, Lungenblutungen und -embolie, Vaskulitis und Thrombozytopenie), einschließlich einer möglichen mechanistischen Beziehung zu diesen Nebenwirkungen.

- Immunvermittelte Erkrankungen wie autoimmune Hepatitis, Leberschäden, autoimmunvermittelte Erkrankungen des zentralen Nervensystems und das Guillain-Barré-Syndrom.

Aufgrund von begrenzten Informationen, einschließlich eines Mangels an ausführlichen Informationen zu den einzelnen Fällen, war angesichts des Zeitdrucks im Zusammenhang mit der PSUSA-Beurteilung eine gründliche Beurteilung der Auswirkung auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Lemtrada ausgeschlossen.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Punkte leitete die Europäische Kommission am 11. April 2019 ein Verfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ein und beauftragte die Agentur mit der Prüfung der oben genannten Sicherheitsbedenken und ihren Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis des zentral zugelassenen Arzneimittels Lemtrada. Die Europäische Kommission beauftragte die Agentur mit einer Stellungnahme dazu, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen dieses Produkts aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden soll.

Darüber hinaus ersuchte die Europäische Kommission die Agentur um eine möglichst baldige Stellungnahme bezüglich der Frage, ob vorläufige Maßnahmen notwendig seien, um die sichere und wirksame Anwendung dieses Arzneimittels zu gewährleisten.

Die derzeitige Empfehlung bezieht sich nur auf die vorläufigen Maßnahmen, die vom PRAC für Lemtrada auf Grundlage der derzeit verfügbaren vorläufigen Daten empfohlen wurden. Diese vorläufigen Maßnahmen greifen dem Ausgang der laufenden Prüfung gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 nicht vor.

## **Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC**

Lemtrada (Alemtuzumab) ist für erwachsene Patienten mit schubweise verlaufender multipler Sklerose mit Remissionen (RRMS) mit einer gemäß klinischen oder bildgebenden Maßnahmen fortschreitenden Erkrankung indiziert. Multiple Sklerose (MS) ist eine entzündliche und neurodegenerative Erkrankung des zentralen Nervensystems, die durch Entzündung, Demyelinisierung und Neuronalverlust gekennzeichnet ist. An der Pathogenese von MS sind sowohl T- als auch B-Lymphozyten beteiligt. Alemtuzumab bindet an CD52, ein Antigen auf der Zelloberfläche, das bei einer hohen Konzentration von T- und B-Lymphozyten und einer geringeren Konzentration von Killerzellen, Monozyten und Makrophagen vorhanden ist. Auf Neutrophilen, Plasmazellen oder Knochenmarkstammzellen wird wenig oder kein CD52 entdeckt. Alemtuzumab wirkt über eine antikörperabhängige zelluläre Zytolyse

und eine komplementvermittelte Lyse, nachdem die Zelloberfläche an die T- und B-Lymphozyten gebunden hat. Der Mechanismus, über den Alemtuzumab bei MS seine therapeutische Wirkung ausübt, ist unbekannt, kann jedoch eine Immunmodulation über die Dezimierung und die Repopulation von Lymphozyten umfassen.

Während des Beurteilungsverfahrens für den regelmäßigen aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht (PSUSA) für Lemtrada für den Zeitraum zwischen dem 13. September 2017 bis zum 12. September 2018 waren begrenzte Informationen über neu auftretende und schwerwiegende Sicherheitsbedenken verfügbar, einschließlich eines Mangels an ausführlichen Informationen zu den einzelnen Fällen, sodass keine gründliche Beurteilung erfolgen konnte. Diese Sicherheitsbedenken bestehen im Hinblick auf:

*Mit der Verabreichung von Alemtuzumab zeitlich verbundene kardiovaskuläre (einschließlich zerebrovaskulärer) Reaktionen*

Es wurden mehrere Fälle mit verschiedenen kardiovaskulären Reaktionen identifiziert, die einen engen zeitlichen Bezug zu der Verabreichung von Alemtuzumab aufwiesen. Zahlreiche dieser Fälle waren lebensbedrohlich oder tödlich.

Diese kardiovaskulären Reaktionen hatten einen engen zeitlichen Bezug zu der Alemtuzumab-Infusion gemeinsam, da die Mehrheit der Fälle im Rahmen des Behandlungszyklus oder innerhalb von 1-3 Tagen nach der letzten Infusion auftrat. Dieser zeitliche Bezug zu Alemtuzumab-Infusionen legt einen Kausalzusammenhang nahe. Es sei darauf hingewiesen, dass in bestimmten Fällen ein Anstieg des Blutdrucks dokumentiert wurde. Gemäß den bestehenden Empfehlungen sollte während der Infusion sowie im Zeitraum von zwei Stunden nach der Infusion eine Beobachtung im Hinblick auf Reaktionen erfolgen, die mit der Infusion verbunden sind. Ungeachtet dieser Empfehlungen war es in der Mehrheit der Fälle nicht möglich, diese kardiovaskulären Reaktionen vor der Entlassung aus dem Krankenhaus vorherzusagen, wobei die Reaktionen außerhalb des Krankenhauses erfolgten. Es ist daher fraglich, ob die aktuellen Maßnahmen zur Risikominimierung in der Lage sind, das Risiko eines Auftretens dieser kardiovaskulären Reaktionen abzuschwächen.

*Immunvermittelte Reaktionen*

Autoimmunstörungen stellen im Zusammenhang mit Alemtuzumab ein wichtiges identifiziertes Risiko dar. Neue lebensbedrohliche und potenziell tödliche immunvermittelte Reaktionen wurden identifiziert.

Fälle von hämophagozytischer Lymphohistiozytose (HLH) wurden identifiziert. HLH ist eine lebensbedrohliche Erkrankung, bei der aufgrund einer unkontrollierten Proliferation aktivierter Lymphozyten und Makrophagen eine schwere Hyperinflammation verursacht wird. Das zeitliche Einsetzen entsprach dem Zeitraum für die Rekonstituierung des Immunsystems nach der Dezimierung von B- und T-Lymphozyten infolge der Behandlung mit Lemtrada.

Zusätzlich wurden mehrere Fälle von autoimmuner Hepatitis (AIH) einschließlich von Todesfällen berichtet.

Die Fälle von HLH und AIH legen nahe, dass es ungeachtet der Empfehlungen bezüglich einer intensiven Überwachung und Aufmerksamkeit im Hinblick auf immunvermittelte Reaktionen bis zu 48 Monate im Anschluss an den letzten Behandlungszyklus nicht möglich war, angemessene Maßnahmen zu einer hinreichend frühzeitigen Entdeckung zu ergreifen. Daher stellt sich die Frage, ob die aktuellen Maßnahmen zur Risikominimierung wirksam sind.

In Berichten in der Literatur<sup>1, 2, 3</sup> werden B-zellvermittelte Läsionen des zentralen Nervensystems (ZNS) mit einem Auftreten innerhalb eines Zeitraums von 6 Monaten nach der letzten Infusion von

---

1 Haghikia A et al. Severe B-cell-mediated CNS disease secondary to alemtuzumab therapy. Lancet Neurol. 2017 Feb; 16(2):104-106

Alemtuzumab hervorgehoben. Diese Fälle zeichnen sich durch spezifische MRT-Läsionen und eine unerwartet hohe Gesamtkonzentration an B-Zellen aus, die gegebenenfalls eine B-zellvermittelte Aktivierung der Erkrankung nahelegen. Auf dieser Grundlage erstellen die Autoren der Berichte die Hypothese, dass in seltenen Fällen eine auf das ZNS ausgerichtete Autoimmunreaktion erfolgen könnte.

#### *Todesfälle*

Mehrere der schweren Risiken im Zusammenhang mit Alemtuzumab führten zu Todesfällen, ungeachtet der Patientenüberwachung und der Einhaltung der derzeitigen Maßnahmen zur Risikominimierung wie eine Prämedikation.

Obwohl die Wirksamkeit von Alemtuzumab bei RRMS-Patienten gut etabliert ist, können sich diese neu auftretenden und schwerwiegenden Sicherheitsbedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Lemtrada auswirken. Zudem bestehen ernsthafte Zweifel daran, dass die aktuell eingesetzten Maßnahmen zur Risikominimierung hinreichend sind, um die mit Alemtuzumab bei der aktuellen Zielgruppe verbundenen Risiken angemessen zu bewältigen.

Angesichts der Schwere der beobachteten Ereignisse und bis zum Abschluss einer sorgfältigen Prüfung der Daten ist es angemessen, die Exposition neuer Patienten gegenüber Alemtuzumab durch die Einführung von Änderungen in die Produktinformation zu beschränken.

Daher empfahl der PRAC, dass eine neue Behandlung mit Lemtrada nur bei erwachsenen Patienten mit schnell fortschreitender, schubweise verlaufender multipler Sklerose mit Remissionen, die einen vollständigen und angemessenen Behandlungszyklus mit mindestens zwei anderen krankheitsmodifizierenden Medikamenten durchlaufen haben, oder bei erwachsenen Patienten mit schnell fortschreitender, schubweise verlaufender multipler Sklerose mit Remissionen, für die alle anderen krankheitsmodifizierenden Medikamente kontraindiziert oder anderweitig nicht geeignet sind, eingeleitet werden sollte.

Zudem hielt es der PRAC für wichtig, dass die im Rahmen des aktuellen PSUSA-Verfahrens empfohlenen Maßnahmen zur Risikominimierung zusammen mit den vorläufigen Maßnahmen ebenfalls umgesetzt werden. Der PRAC empfahl als Bestandteil des PSUSA-Verfahrens, Warnungen im Hinblick auf schwere Nebenwirkungen, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Alemtuzumab-Infusion stehen, einschließlich alveolärer Lungenblutungen, Myokardinfarkt, Schlaganfall (einschließlich ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfälle) und zervikozephalischer (z. B. vertebraler, karotider) arterieller Dissektion, hinzuzufügen. Neue Warnungen im Hinblick auf autoimmune Hepatitis, Leberschäden und hämophagozytische Lymphohistiozytose werden ebenfalls hinzugefügt. Zudem werden die folgenden neuen Nebenwirkungen hinzugefügt: alveoläre Lungenblutungen, hämophagozytische Lymphohistiozytose, Myokardinfarkt (einschließlich ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfälle), zervikozephalische arterielle Dissektion und Neutropenie.

#### **Gründe für die Empfehlung des PRAC**

In Erwägung nachstehender Gründe:

---

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

- Der PRAC prüfte das Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, das aufgrund von Pharmakovigilanzdaten für Lemtrada eingeleitet worden war, insbesondere im Hinblick auf die Erforderlichkeit vorläufiger Maßnahmen gemäß Artikel 20 Absatz 3 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 und unter Berücksichtigung der in Artikel 116 der Richtlinie 2001/83/EG dargelegten Gründe.
- Der PRAC überprüfte die verfügbaren Daten im Hinblick auf kardiovaskuläre Reaktionen, einschließlich der Daten, die durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Zusammenhang mit dem PSUSA-Verfahren bereitgestellt worden waren. Mehrere Fälle mit verschiedenen kardiovaskulären Reaktionen wurden identifiziert, einschließlich alveolärer Lungenblutungen, Myokardinfarkt, ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfälle und arterieller Dissektion. Zahlreiche dieser Fälle waren lebensbedrohlich oder tödlich. Diese kardiovaskulären Reaktionen hatten einen engen zeitlichen Bezug zu der Alemtuzumab-Infusion gemeinsam, was einen Kausalzusammenhang nahelegt.
- Der PRAC überprüfte ebenfalls die verfügbaren Daten im Hinblick auf immunvermittelte Nebenwirkungen, einschließlich der Daten, die durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Zusammenhang mit dem PSUSA-Verfahren bereitgestellt worden waren. Neue lebensbedrohliche und potenziell tödliche immunvermittelte Nebenwirkungen wurden identifiziert, einschließlich hämophagozytischer Lymphohistiozytose und autoimmuner Hepatitis. Der PRAC stellte ebenfalls fest, dass in Berichten in der Literatur B-zellvermittelte Läsionen des zentralen Nervensystems (ZNS) mit einem Auftreten innerhalb eines Zeitraums von 6 Monaten nach der letzten Infusion von Alemtuzumab hervorgehoben werden.
- Zusätzlich werden sowohl in der Literatur als auch in der EudraVigilance-Datenbank verschiedene Todesfälle identifiziert. Die Informationen über bestimmte Todesfälle weisen darauf hin, dass die aktuellen Empfehlungen für eine Überwachung gegebenenfalls nicht hinreichend sind.
- Der PRAC stellte fest, dass ungeachtet der gut etablierten Wirksamkeit von Alemtuzumab bei Patienten mit schubweise verlaufender multipler Sklerose mit Remissionen diese neu auftretenden und schweren Sicherheitsbedenken sich auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Lemtrada auswirken können und dass es bis zum Abschluss einer sorgfältigen Prüfung als vorübergehende Maßnahme angemessen wäre, die Exposition von Patienten gegenüber Alemtuzumab zu begrenzen. Angesichts der Schwere der beobachteten Ereignisse empfahl der PRAC vorübergehende Änderungen der Produktinformation, um die Anwendung von Alemtuzumab bei erwachsenen Patienten mit schnell fortschreitender, schubweise verlaufender multipler Sklerose mit Remissionen, die einen vollständigen und angemessenen Behandlungszyklus mit mindestens zwei anderen krankheitsmodifizierenden Medikamenten durchlaufen haben, oder bei erwachsenen Patienten mit schnell fortschreitender, schubweise verlaufender multipler Sklerose mit Remissionen, für die alle anderen krankheitsmodifizierenden Medikamente kontraindiziert oder anderweitig nicht geeignet sind, zu beschränken.
- Zudem hielt es der PRAC für wichtig, dass die im Rahmen des aktuellen PSUSA-Verfahrens empfohlenen Maßnahmen zur Risikominimierung zusammen mit den vorläufigen Maßnahmen ebenfalls umgesetzt werden. Der PRAC empfahl als Bestandteil des PSUSA-Verfahrens, Warnungen im Hinblick auf schwere Nebenwirkungen, die in einem zeitlichen Zusammenhang mit der Alemtuzumab-Infusion stehen, einschließlich alveolärer Lungenblutungen, Myokardinfarkt, Schlaganfall (einschließlich ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfälle) und zervikozephalischer (z. B. vertebraler, karotider) arterieller Dissektion, hinzuzufügen. Neue Warnungen im Hinblick auf autoimmune Hepatitis, Leberschäden und hämophagozytische

Lymphohistiozytose werden ebenfalls hinzugefügt. Zudem werden die folgenden neuen Nebenwirkungen hinzugefügt: alveoläre Lungenblutungen, hämophagozytische Lymphohistiozytose, Myokardinfarkt (einschließlich ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfälle), zervikozephalische arterielle Dissektion und Neutropenie.

gelangte der Ausschuss angesichts der oben genannten Punkte zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Lemtrada (Alemtuzumab) vorbehaltlich der vereinbarten vorläufigen Änderungen an den Produktinformationen weiterhin positiv ist. Daher spricht der Ausschuss eine Empfehlung für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Lemtrada (Alemtuzumab) aus.

Diese Empfehlung hat keine Auswirkungen auf die endgültigen Schlussfolgerungen des derzeit laufenden Verfahrens gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004.