Приложение IV

Научни заключения

Научни заключения

По време на оценката на периодичния доклад за безопасност (PSUSA) за Lemtrada (EMEA/H/C/PSUSA/00010055/201809), в допълнение към известния профил на безопасност на алемтузумаб, са изтъкнати следните нововъзникващи и сериозни проблеми във връзка с безопасността, което доведе до значителните опасения, представени пред Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC):

- Смъртни случаи: по време на процедурата по PSUSA са отбелязани няколко фатални случая, което показва, че настоящите препоръки за проследяване може да не са достатъчни.

- Сърдечносъдови нежелани събития в тясна времева връзка с инфузиите на Lemtrada (напр. сърдечна исхемия и инфаркт на миокарда, исхемичен и хеморагичен инсулт, артериална дисекация, белодробен кръвоизлив и емболия, васкулит и тромбоцитопения), включително възможна връзка на механизмите с тези нежелани събития.

- Имуномедиирани заболявания като автоимунен хепатит, чернодробно увреждане, автоимунно медиирано заболяване на централната нервна система и синдром на Guillain-Barre.

Ограничената информация, включително липсата на подробна информация за отделните случаи, възпрепятства задълбочената оценка на тяхното въздействие върху съотношението полза/риск за Lemtrada с оглед на ограниченията във времето за оценката на PSUSA.

С оглед на гореизложеното, на 11 април 2019 г. Европейската комисия (ЕК) започна процедура по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 и поиска от Агенцията да оцени горепосочените опасения за безопасността и тяхното въздействие върху съотношението полза/риск за лекарствения продукт Lemtrada, разрешен за употреба по централизирана процедура. ЕК поиска от Агенцията да изготви становище относно това дали разрешението за употреба на този продукт трябва да бъде запазено, изменено, спряно или оттеглено.

Освен това ЕК поиска от Агенцията да изготви становище във възможно най-кратък срок относно необходимостта от временни мерки, за да се гарантира безопасната и ефективна употреба на този лекарствен продукт.

Настоящата препоръка е свързана само с временните мерки, препоръчани от PRAC относно Lemtrada, въз основа на предварителните данни, налични към тогавашния момент. Тези временни мерки не засягат резултатите от текущото преразглеждане съгласно член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004.

Общо резюме на научната оценка на PRAC

Lemtrada (alemtuzumab) е показан за употреба при възрастни пациенти с пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза с активно заболяване, дефинирано по клинични или образни характеристики. Множествената склероза (МС) е възпалително и невродегенеративно заболяване на централната нервна система, което се характеризира с възпаление, демиелинизация и загуба на неврони. В патогенезата на МС участват както Т, така и В лимфоцитите. Алемтузумаб се свързва със CD52, повърхностен клетъчен антиген, който се открива във високи нива върху Т и В лимфоцитите и в по-ниски нива върху естествените клетки-убийци, моноцитите и макрофагите. CD52 се открива в малки количества или не се открива върху неутрофилите, плазматичните клетки и стволовите клетки от костния мозък. Алемтузумаб действа чрез антитяло-зависима клетъчна цитолиза и комплемент-медиирана лиза след свързване с клетъчната повърхност на Т и В лимфоцитите. Механизмът на действие, по който алемтузумаб осъществява терапевтичния си

ефект при МС, не е известен, но може да включва имуномодулация чрез изчерпване и възстановяване на лимфоцитите.

По време на процедурата за оценка на периодичния доклад за безопасност (PSUSA) за Lemtrada, обхващащ периода между 13 септември 2017 г. и 12 септември 2018 г., е имало ограничена информация за нововъзникващите и сериозни проблеми във връзка с безопасността, включително липса на подробна информация за отделните случаи, което възпрепятства задълбочената оценка. Тези опасения за безопасността са свързани със:

Сърдечносъдови (вкл. цереброваскуларни) реакции, времево свързани с прилагането на алемтузумаб

Отбелязани са няколко случая с различни сърдечносъдови реакции с тясна времева връзка с приложението на алемтузумаб. Много от тях са животозастрашаващи или фатални.

Често срещана при тези сърдечносъдови реакции е тясна времева връзка с инфузията на алемтузумаб, тъй като по-голямата част от случаите настъпват по време на курса на лечение или в рамките на 1—3 дни след последната инфузия. Тази времева връзка с инфузиите на алемтузумаб предполага наличието на причинно-следствена връзка. Отбелязано е, че в някои случаи е документирано повишаване на кръвното налягане. Съгласно съществуващите препоръки трябва да се извърши наблюдение за реакции, свързани с инфузията (IARs), по време на инфузията и два часа след нея. Въпреки тези препоръки в по-голямата част от случаите не е било възможно сърдечносъдовите реакции да се предвидят преди изписване от болницата и реакциите са настъпили извън болничната обстановка. Поради това се поставя под въпрос дали настоящите мерки за свеждане на риска до минимум са в състояние да намалят риска от възникване на тези сърдечносъдови реакции.

Имуномедиирани реакции

Автоимунните нарушения са важен идентифициран риск за алемтузумаб. Отбелязани са нови животозастрашаващи и потенциално фатални имуномедиирани реакции.

Отбелязани са случаи на хемофагоцитна лимфохистоцитоза (ХЛХ). ХЛХ е животозастрашаващо заболяване, протичащо с тежко хипервъзпаление, причинено от неконтролирана пролиферация на активирани лимфоцити и макрофаги. Времето на начало съответства на времето за възстановяване на имунната система след изчерпване на В- и Т-лимфоцитите след лечение с Lemtrada.

Освен това са съобщени няколко случая на автоимунен хепатит (АИХ), включително смъртни случаи.

Случаите на ХЛХ и АИХ показват, че въпреки препоръките за интензивно проследяване и повишено внимание към имуномедиираните реакции до 48 месеца след последния курс на лечение, не е било възможно да се предприемат адекватни мерки за откриването им достатъчно рано. Това поставя под въпрос ефективността на настоящите мерки за свеждане на риска до минимум.

Докладите[1, 2, 3] от литературата показват В-клетъчно медиирани лезии на централната нервна система (ЦНС) с времево начало 6 месеца след инфузия на алемтузумаб. Тези случаи се

---

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

характеризират със специфични лезии при изследване с ЯМР и неочаквано висок общ брой на В-клетките, което може да предполага В-клетъчно-медиирано активиране на заболяването. На тази основа авторите на статиите изказват хипотезата, че в редки случаи към ЦНС може да бъде насочена автоимунна реакция.

Смъртни случаи

Някои от сериозните рискове, свързани с алемтузумаб, водят до фатални изходи въпреки проследяването на пациентите и спазването на настоящите мерки за свеждане на риска до минимум, например премедикация.

Въпреки че ефикасността на алемтузумаб при пациентите с ПРМС е добре установена, тези възникващи и сериозни проблеми във връзка с безопасността могат да повлияят на съотношението полза/риск за Lemtrada. Освен това съществуват сериозни съмнения дали прилаганите понастоящем мерки за свеждане на риска до минимум са достатъчни за адекватно управление на рисковете, свързани с алемтузумаб в настоящата целева група.

С оглед на сериозността на наблюдаваните събития и до приключване на цялостното преглеждане на данните е целесъобразно да се ограничи експозицията на нови пациенти на алемтузумаб чрез въвеждане на изменения в информацията за продукта.

Поради това PRAC препоръчва лечението с Lemtrada да се започва само при възрастни пациенти с високо активна пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза, въпреки пълния и адекватен курс на лечение с най-малко две други лечения, модифициращи хода на заболяването, или при възрастни пациенти с високо активна пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза, при които всички други лечения, модифициращи хода на заболяването, са противопоказани или неподходящи.

Освен това PRAC счита, че е важно мерките за свеждане на риска до минимум, препоръчани в рамките на оценката на настоящата процедура по PSUSA, да се прилагат заедно с временни мерки. Като част от процедурата по PSUSA, PRAC препоръчва добавянето на предупреждения, свързани със сериозни реакции, времево свързани с инфузия на алемтузумаб, включително белодробен алвеоларен кръвоизлив, инфаркт на миокарда, инсулт (вкл. исхемичен и хеморагичен инсулт), цервикоцефална (напр. вертебрална, каротидна) артериална дисекация. Добавени са също нови предупреждения за автоимунен хепатит, чернодробно увреждане и хемофагоцитна лимфохистиоцитоза. Освен това са добавени следните нови нежелани реакции: белодробен алвеоларен кръвоизлив, хемофагоцитна лимфохистиоцитоза, миокарден инфаркт, инсулт (вкл. исхемичен и хеморагичен инсулт), цервикоцефална артериална дисекация и неутропения.

Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че:

- PRAC разгледа процедурата по член 20 на Регламент (ЕО) № 726/2004, вследствие на данните за проследяване на лекарствената безопасност за Lemtrada, и по-конкретно относно необходимостта от временни мерки в съответствие с член 20, параграф 3 от Регламент (ЕО) № 726/2004, като се вземат предвид основанията, посочени в член 116 от Директива 2001/83/ЕО.

- PRAC преразгледа наличните данни за сърдечносъдови реакции, включително данни, представени от притежателя на разрешението за употреба в рамките на процедурата по PSUSA. Отбелязани са няколко случая с различни сърдечносъдови реакции, включително белодробен алвеоларен кръвоизлив, миокарден инфаркт, исхемичен и хеморагичен инсулт, както и артериална дисекция. Много от тези случаи са животозастрашаващи или фатални. Често срещано при тези сърдечносъдови реакции е тясна времева връзка с инфузията с алемтузумаб, което предполага наличието на причинно-следствена връзка.
- PRAC преразгледа също наличните данни за имуномедиираните нежелани събития, включително данни, представени от притежателя на разрешението за употреба в рамките на процедурата по PSUSA. Отбелязани са нови животозастрашаващи и потенциално фатални имуномедиирани нежелани реакции, включително хемофагоцитна лимфохистоцитоза и автоимунен хепатит. PRAC отбеляза също, че последните съобщения от литературата подчертават В-клетъчно медиирани лезии на централната нервна система (ЦНС) с времево начало 6 месеца след инфузия на алемтузумаб.
- Освен това в литературата и в базата данни Eudravigilance са отбелязани няколко фатални случая. Информацията от някои фатални случая показва, че настоящите препоръки за проследяване може да са недостатъчни.
- PRAC отбеляза, че въпреки добре установената ефикасност на алемтузумаб при пациенти с пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза, тези възникващи и сериозни проблеми във връзка с безопасността могат да повлияят на съотношението полза/риск за Lemtrada и че до приключване на цялостното преразглеждане ще бъде подходящо като временна мярка да се ограничи експозицията на пациентите на алемтузумаб. Поради това, предвид сериозността на наблюдаваните събития, PRAC препоръча временни изменения на информацията за продукта, за да се ограничи употребата на алемтузумаб при нови пациенти до възрастни с високо активна пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза, въпреки пълния и адекватен курс на лечение с най-малко две други лечения, модифициращи хода на заболяването, или при възрастни с високо активна пристъпно-ремитентна форма на множествена склероза, при които всички други лечения, модифициращи хода на заболяването, са противопоказани или неподходящи.
- Освен това PRAC счита, че е важно мерките за свеждане на риска до минимум, препоръчани в рамките на оценката на настоящата процедура по PSUSA, да се прилагат заедно с временни мерки. Като част от процедурата по PSUSA, PRAC препоръчва добавянето на предупреждения, свързани със сериозни реакции, времево свързани с инфузия на алемтузумаб, включително белодробен алвеоларен кръвоизлив, инфаркт на миокарда, инсулт (вкл. исхемичен и хеморагичен инсулт), цервикоцефална (напр. вертебрална, каротидна) артериална дисекация. Добавени са също нови предупреждения за автоимунен хепатит, чернодробно увреждане и хемофагоцитна лимфохистиоцитоза. Освен това са добавени следните нови нежелани реакции: белодробен алвеоларен кръвоизлив, хемофагоцитна лимфохистиоцитоза, миокарден инфаркт, инсулт (вкл. исхемичен и хеморагичен инсулт), цервикоцефална артериална дисекация и неутропения.

С оглед на гореизложеното Комитетът счита, че съотношението полза/риск за Lemtrada (alemtuzumab) остава благоприятно, при условие че бъдат въведени съгласуваните временни промени в информацията за продукта. В резултат, Комитетът препоръчва изменение на условията на разрешението за употреба за Lemtrada (alemtuzumab).

Настоящата препоръка не засяга окончателните заключения на текущата процедура по член 20 на Регламент (ЕО) № 726/2004.