

Приложение IV

Научни заключения

Научни заключения

Основна информация

По време на единната оценка на периодичния актуализиран доклад за безопасност (PSUSA) за Lemtrada (EMA/H/C/PSUSA/00010055/201809), в допълнение към известния профил на безопасност на алемтузумаб са изтъкнати следните възникващи нови и сериозни опасения във връзка с безопасността, които предизвикаха значителна загриженост у Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC):

- Смъртни случаи: По време на процедурата по PSUSA са идентифицирани няколко случая с летален изход, които показват, 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 дисекция, белодробен кръвоизлив и емболизъм, васкулит и тромбоцитопения), включително възможна връзка на механизмите с тези нежелани събития.
- Имуномедиирани заболявания като автоимунен хепатит, чернодробно увреждане, автоимунно медирано заболяване на централната нервна система и синдром на Guillain-Barre (GBS).

Има ограничена информация, включително липса на подробна информация за отделните случаи, което възпрепятства провеждането на задълбочена оценка на тези опасения по време на оценката по PSUSA.

На 10 април 2019 г. Европейската комисия (ЕК) започна процедура по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 във връзка с данните за проследяване на лекарствената безопасност и поиска от PRAC да оцени горепосочените опасения за безопасността и тяхното влияние върху съотношението полза/риск на Lemtrada, и да издаде препоръка относно това дали съответните разрешения за употреба трябва да бъдат запазени, променени, временно спрени или оттеглени.

При стартирането на процедурата са въведени временни мерки за защита на пациентите, докато тече подробната оценка. В качеството на временна мярка се препоръчва *ново лечение с Lemtrada да се започва само при възрастни пациенти с високоактивна пристъпно-ремитентна множествена склероза въпреки пълния и подходящ курс на лечение с поне две други болест-модифициращи терапии или при възрастни пациенти с високоактивна пристъпно-ремитентна множествена склероза, когато всички други болест-модифициращи лечения са противопоказани или по друг начин неподходящи.*

Общо резюме на научната оценка на PRAC

Ефикасността на алемтузумаб при пациенти с пристъпно-ремитентна множествена склероза по отношение на многобройни параметри на болестта е добре установена и се поддържа по време на дългосрочното проследяване. Това ниво на ефикасност е налице сред широк диапазон на популации от пациенти, както се доказва от съответствието на находките в различни подгрупи на участници в клинични проучвания на алемтузумаб.

Като част от настоящото преразглеждане са оценени редица сериозни, животозастрашаващи и инвалидизиращи рискове, свързани с Lemtrada. Като рискове в тясна времева връзка с инфузията на алемтузумаб са идентифицирани остър коронарен синдром и мозъчносъдови събития, включително артериална дисекция и хеморагичен инсулт, белодробен кръвоизлив и емболизъм и

преходна тромбоцитопения. Счита се, че тези рискове са свързани със синдром на освобождаване на цитокини, какъвто се описва в литературата за алектумумаб^{1,2}.

След преразглеждането се потвърждава отново, че Lemtrada причинява вторично аутоимунно заболяване, включително аутоимунен хепатит, тиреоидит, имунна тромбоцитопенична пурпура, придобита хемофилия А, нефропатии, цитопении и сериозни имунни реакции като хемофагоцитна лимфохистиоцитоза. Идентифицирани са също случаи на полиаутоимунитет при Lemtrada.

По време на процедурата са идентифицирани други нови нежелани реакции, за които също се счита, че са свързани с Lemtrada, като реактивация на вируса на Епщайн-Бар.

Една от общите характеристики на алектумумаб, която оказва влияние на неговия профил на безопасност и управлението на риска, е изключително дългосрочният ефект на лечението, който води до схема на рядко приложение. По този начин поради дългосрочния ефект на алектумумаб, преустановяването на лечението има ограничена стойност от гледна точка на перспективата за управление на риска.

Не е идентифициран сурогат или биомаркер за пациенти с риск от сериозно освобождаване на цитокини или аутоимунитет. Следователно повечето от новите идентифицирани рискове, свързани с Lemtrada, са непредвидими и в голяма степен неизбежни. При тези обстоятелства е необходимо да се ограничи употребата на алектумумаб до пациенти, които може да се възползват в най-голяма степен от лечението и които може да са готови да приемат сериозните рискове, свързани с лечението. Това включва не само ограничено терапевтично показание, но и противопоказания за субпопулациите, поради рискови фактори, за които се очаква да са с по-висок риск от развитие на сериозните нежелани реакции.

В този контекст, и вземайки също така предвид препоръката на SAG, PRAC заключи, че Lemtrada трябва да е показана като отделна болест-модифицираща терапия при възрастни с високоактивна пристъпно-ремитентна множествена склероза (ПМС) за следните групи пациенти:

- Пациенти с високоактивно заболяване въпреки пълния и подходящ курс на лечение с поне една болест-модифицираща терапия (БМТ) или
- Пациенти с бързо прогресираща тежка пристъпно-ремитентна множествена склероза, определена от 2 или повече инвалидизиращи рецидива за една година, и с 1 или повече фиксирана от гадолиний лезия при ЯМР на мозъка или значително увеличение на натоварването на Т2 лезия в сравнение с извършено скоро преди това изследване с ЯМР.

С това заключение PRAC приема, че ранното започване на високоефикасна БМТ при пациенти с високоактивна (агресивна) или бързо прогресираща ПМС все повече се разглежда като стратегия за предотвратяване или забавяне на необратимо увреждане, което възниква на ранен етап на болестта³. Последните проучвания на ПМС с дългосрочно проследяване показват, че болест-модифициращите терапии (БМТ) намаляват дела на пациентите, които прогресират до вторично прогресираща множествена склероза (ВПМС) в сравнение с дела на нелекуваните пациенти с прогресия.

Освен това при избор на най-подходящото и ефективно лечение за пациента трябва да се вземат предвид профилът на безопасност и възможността за ефективно управление на рисковете. За

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.

уязвимите групи пациенти, като пациенти с тежки активни инфекции преди пълното им отшумяване, неконтролирана хипертония, анамнеза за артериална церфикоцефална артериална дисекация, инсулт, ангина пекторис или инфаркт на миокарда и пациенти с известна коагулопатия, които са на антитромбоцитна или антикоагулантна терапия, трябва да има противопоказание. За пациентите с други съпътстващи аутоимунни заболявания (освен МС) също трябва да има противопоказание, за да се сведе до минимум рискът от развитие на допълнителни аутоимунни заболявания.

За да се гарантира подходящо наблюдение на пациентите преди, по време на и след инфузията на алектумаб, бързото диагностициране и своевременното и подходящо лечение трябва да се извършват в болница, която разполага със специалисти и подходящо оборудване за управление на рисковете. ПРУ предложи също да се включат специализирани центрове за инфузии с наличен достъп до интензивни грижи. За специалисти от други медицински дисциплини (напр. кардиолози) и за оборудване за своевременно диагностициране и овладяване на нежелани реакции обаче се изисква болнична среда според мнението на PRAC. PRAC обмисли препоръка за по-дълъг период на проследяване в болница (до 5 дни след последната инфузия), за да се позволи своевременно идентифициране и лечение на сериозни нежелани реакции, каквито може да възникнат. В крайна сметка обаче се счита, че такава дълга хоспитализация може да не е възможна и, както подчерта SAG, има ограничени данни за това, че тя ще има значително въздействие върху овладяването на нежеланите реакции след инфузия.

Предложени са също нови инструкции за извършването на инфузия, които да позволят ранно идентифициране и овладяване на сериозни нежелани реакции, свързани във времето с инфузията. Освен наблюдение отблизо на сърдечносъдовата функция преди, по време на и след инфузията те включват също нови препоръки за измерване на броя на тромбоцитите по време на цикъла на инфузия и ежемесечно изследване на нивата на чернодробни трансаминази след инфузия.

Понастоящем се препоръчва проследяване на безопасността на пациентите от започването на първия курс на лечение до 48 месеца след последния курс на лечение. Въпреки това в отделни случаи може да възникнат или да бъдат диагностицирани по-късно аутоимунни заболявания, така че медицинските специалисти трябва да са информирани за тази възможност.

Съобщава се за случаи на белодробен емболизъм, васкулит, аутоимунно заболяване на централната нервна система и синдром на Guillain-Barre (GBS). Понастоящем доказателствата не са достатъчни, за да се направи заключение за причинно-следствена връзка с Lemtrada. Съществува несигурност относно наличието на потенциална причинно-следствена връзка между редица други аутоимунни нежелани събития, съобщени във времева връзка с Lemtrada, и тяхното наблюдение отблизо трябва да продължи в бъдещето.

В бъдещите ПАДБ се очаква ПРУ да представи кумулативни прегледи и да обсъди следните опасения във връзка с безопасността: васкулит, възпаление на ЦНС, GBS, диабет тип 1, миастеничен синдром, миозит, саркоидоза, GBS, пневмонит и EBV хепатит.

Повод за тревога е и съобщеният процент на смъртни случаи след пускането на пазара, включително на тези с кратък латентен период след инфузия на алектумаб. Отбелязва се също относително младата възраст на пациентите, които са починали в рамките на кратък период (30 дни) след лечение с Lemtrada. Необходимо е проучване на безопасността след получаване на разрешение за употреба, за да се разгледат тези опасения.

Необходимо е също проучване за оценка на ефективността на мерките за свеждане на риска до минимум, приети по време на това преразглеждане. С оглед на сериозния и непредвидим

характер на новите идентифицирани нежелани реакции е важно да се разбере дали новите въведени мерки се спазват в клиничната практика.

ПРУ на Lemtrada трябва също така да разпространи пряко съобщение до медицинските специалисти (DHPC) относно резултата от това преразглеждане и образователните материали за медицинските специалисти и пациенти ще се актуализират.

С оглед на изложеното по-горе PRAC заключава, че съотношението полза/риск на Lemtrada остава положително при промените в продуктова информация, образователните материали и допълнителните дейности за проследяване на лекарствената безопасност, както са описани по-горе. В резултат на това PRAC препоръчва изменение на условията на разрешението за употреба на Lemtrada.

Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че:

- PRAC разгледа процедурата по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 за Lemtrada.
- PRAC преразглежда наличните понастоящем данни за смъртни случаи, сърдечносъдови нежелани събития в тясна времева връзка с инфузии на Lemtrada и имуномедиирани заболявания след пускането на пазара и от клинични изпитвания, включително предоставените данни в писмена и устна форма. PRAC освен това разгледа мненията, изразени от научната консултативна група по неврология.
- PRAC заключи, че може да възникне миокардна исхемия, инфаркт на миокарда, хеморагичен инсулт, цервикоцефална артериална дисекция, белодробен алвеоларен кръвоизлив и тромбозитопения в тясна времева връзка с инфузията на Lemtrada. PRAC освен това заключи, че алемтузумаб се свързва с имуномедиирани заболявания, като аутоимунен хепатит, хемофилия А и хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (ХЛХ), която може да се появи със закъснение от месеци до години след последното лечение. PRAC отбелязва, че тези рискове, които са сериозни и може в някои случаи да са с летален изход, са в голяма степен непредвидими.
- В резултат на това PRAC препоръчва лечението с Lemtrada да се ограничи до пациенти с високоактивна пристъпно-ремитентна множествена склероза за следните групи пациенти:
 - пациенти с високоактивно заболяване въпреки пълния и подходящ курс на лечение с поне една болест-модифицираща терапия или
 - пациенти с бързо прогресираща тежка пристъпно-ремитентна множествена склероза, определена от 2 или повече инвалидизиращи рецидива за една година, и с 1 или повече фиксирана от гадолиний лезия при ЯМР на мозъка или значително увеличение на натоварването на T2 лезия в сравнение с извършено скоро преди това изследване с ЯМР.
- Lemtrada трябва също така да е противопоказан за пациенти със:
 - тежки активни инфекции преди пълното им отшумяване,
 - неконтролирана хипертония,
 - анамнеза за цервикоцефална артериална дисекция,
 - анамнеза за инсулт,
 - анамнеза за ангина пекторис или инфаркт на миокарда,

- коагулопатия, които са на антитромбоцитна или антикоагулантна терапия,
- съпътстващи автоимунни заболявания, различни от множествена склероза.
- Освен това PRAC препоръчва Lemtrada да се прилага само в болнична среда с наличен достъп до интензивни грижи.
- PRAC също така направи допълнителни препоръки за наблюдение на пациентите преди, по време на и след инфузия, за да се гарантира своевременно диагностициране и лечение на нежеланите реакции.
- PRAC счита, че предвид сериозния и непредвидим характер на рисковете, както и предвид това, че ефективното свеждане на риска до минимум е от ключово значение за поддържане на положително съотношение полза/риск, е необходимо проучване на употребата на лекарството, за да оцени ефективността на мерките за свеждане на риска до минимум.
- PRAC също така счита, че наличните понастоящем данни за честотата на смъртност са ограничени и поради това ПРУ трябва да изследва честотата на смъртност при пациенти, лекувани с Lemtrada, в сравнение с подходяща популация пациенти.

С оглед на изложеното по-горе PRAC заключава, че съотношението полза/риск на Lemtrada остава положително при промените в продуктова информация, образователните материали и допълнителните дейности за проследяване на лекарствената безопасност, както са описани по-горе.

В резултат на това PRAC препоръчва изменение на условията на разрешението за употреба на Lemtrada.

Становище на CHMP

След като разгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с цялостните научни заключения и основания за препоръката на PRAC.