

## **Příloha IV**

### **Vědecké závěry**

## Vědecké závěry

### Podkladové informace

Během posuzování pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUSA) pro přípravek Lemtrada (EMA/H/C/PSUSA/00010055/201809) bylo vedle známého bezpečnostního profilu alemtuzumabu poukázáno na nově se objevující závažné obavy týkající se bezpečnosti, což vedlo k významným obavám Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv (PRAC):

- Smrtelné případy: Během postupu PSUSA bylo zjištěno několik smrtelných případů, což naznačuje, že stávající doporučení ohledně sledování mohou být nedostatečná.
- Nežádoucí kardiovaskulární příhody v úzké časové souvislosti s infuzemi přípravku Lemtrada (např. ischemie myokardu a infarkt myokardu, ischemická a hemoragická mozková příhoda, arteriální disekce, plicní krvácení a embolie, vaskulitida a trombocytopenie), včetně možné mechanické souvislosti s těmito nežádoucími příhodami.
- Imunitně zprostředkovaná onemocnění, jako je autoimunitní hepatitida, poškození jater, autoimunitní onemocnění centrální nervové soustavy a Guillainův-Barrého syndrom (GBS).

Během posuzování PSUSA, které předcházelo důkladnému hodnocení, bylo ohledně těchto obav k dispozici omezené množství informací a také nedostatečné množství informací o jednotlivých případech.

Dne 10. dubna 2019 proto Evropská komise zahájila na základě farmakovigilančních údajů postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 a požádala výbor PRAC o hodnocení výše uvedených obav ohledně bezpečnosti a jejich dopadu na poměr přínosů a rizik přípravku Lemtrada a o vydání doporučení, zda by mělo být příslušné rozhodnutí o registraci zachováno, pozastaveno nebo zrušeno.

Při zahájení postupu byla zavedena dočasná opatření na ochranu pacientů během probíhajícího podrobného hodnocení. Jako dočasné opatření bylo proto doporučeno, aby byla *léčba přípravkem Lemtrada nově zahájena pouze u dospělých pacientů, u nichž relabující-remitující roztroušená skleróza zůstává vysoce aktivní navzdory úplnému a odpovídajícímu cyklu léčby alespoň dvěma jinými přípravky ke zmírnění onemocnění, nebo u dospělých pacientů s vysoce aktivní relabující-remitující roztroušenou sklerózou, u nichž jsou všechny ostatní přípravky ke zmírnění onemocnění kontraindikovány nebo jsou z jiných důvodů nevhodné.*

### Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Účinnost alemtuzumabu u pacientů s relabující-remitující roztroušenou sklerózou je u řady parametrů onemocnění důkladně prokázána a zachovávána během dlouhodobého sledování. Tato úroveň účinnosti je přítomná u širokého spektra populací pacientů, jak dokazuje konzistentnost zjištění napříč různými podskupinami účastníků v klinických studiích alemtuzumabu.

V rámci současného přezkumu bylo posuzováno velké množství závažných rizik ohrožujících život a poškozujících zdraví spojených s přípravkem Lemtrada. Mezi rizika zjištěná v úzké časové souvislosti s infuzí alemtuzumabu patří akutní koronární syndrom a cerebrovaskulární příhody včetně arteriální disekce, hemoragické mozkové příhody, plicního krvácení a přechodné trombocytopenie. Tato rizika

jsou pokládána za související se syndromem uvolnění cytokinů, který byl popsán v literatuře pro alemtuzumab<sup>1,2</sup>

Po provedení přezkumu bylo znovu potvrzeno, že přípravek Lemtrada způsobuje sekundární autoimunitní onemocnění včetně autoimunitní hepatitidy, thyroditidy, imunitní trombocytopenické purpury, získané hemofilie typu A, různých druhů nefropatie a cytopenie a závažných imunitních reakcí, jako je např. hemofagocytická lymfohistiocytóza. Byly rovněž zjištěny případy vícečetných autoimunitních reakcí spojených s přípravkem Lemtrada.

Během uvedeného postupu byly nově zjištěny další nežádoucí účinky, které jsou rovněž pokládány za související s přípravkem Lemtrada, jako je například reaktivace viru Epstein-Barrův.

Jednou z obecných charakteristik alemtuzumabu, která má dopad na jeho bezpečnostní profil a na řízení rizik, je velmi dlouhý léčebný účinek a tím i málo častý režim podávání. Kvůli dlouhodobému účinku alemtuzumabu má tak přerušeni léčby omezenou hodnotu z hlediska řízení rizik.

Nebyl zjištěn žádný náhradní ani biologický marker pro pacienty, u nichž existuje riziko závažného uvolnění cytokinů nebo autoimunitní reakce. Mnohá z nově zjištěných rizik spojených s přípravkem Lemtrada jsou proto nepředvídatelná a do velké míry jim nelze zabránit. Za takových okolností je nezbytné omezit použití alemtuzumabu na pacienty, kteří mohou mít z léčby největší užitek a kteří mohou být připraveni přijmout závažná rizika spojená s léčbou. To zahrnuje nejen omezenou léčebnou indikaci, ale i kontraindikace v dílčích populacích, u nichž je vzhledem k rizikovým faktorům předpokládáno vyšší riziko rozvoje závažných nežádoucích účinků.

V této souvislosti, a také při zohlednění sdělení vědeckých poradenských skupin (SAG) dospěl výbor PRAC k závěru, že přípravek Lemtrada by měl být indikován jako monoterapeutický přípravek ke zmírnění onemocnění určený pro léčbu dospělých s vysoce aktivní relabující-remitující roztroušenou sklerózou (RRMS) pro následující skupiny pacientů:

- pacienti s vysoce aktivním onemocněním navzdory úplnému a vhodnému průběhu léčby, kterým je podáván alespoň jeden přípravek zmírňující onemocnění (DMT), nebo
- pacienti s rychle se rozvíjející relabující-remitující roztroušenou sklerózou definovanou dvěma či více zdravými poškozujícími relapsy během jednoho roku a 1 nebo více lézemi zvýrazněnými gadolinem při magnetické rezonanci mozku nebo významným nárůstem přítomnosti lézí typu T2 v porovnání s předcházející magnetickou rezonancí provedenou v nedávné době.

Tímto závěrem výbor PRAC uznává, že brzké zahájení léčby vysoce účinnými přípravky zmírňujícími onemocnění u pacientů s vysoce aktivní (agresivní) nebo rychle se rozvíjející relabující-remitující roztroušenou sklerózou je v rostoucí míře vnímáno jako strategie umožňující zamezit nevratnému poškození, k němuž dochází v rané fázi průběhu onemocnění, případně jej oddálit<sup>3</sup>. Nedávné studie relabující-remitující roztroušené sklerózy s dlouhodobým sledováním ukázaly, že léčba přípravky zmírňujícími onemocnění snižuje podíl pacientů, u nichž dochází k rozvoji sekundární progresivní roztroušené sklerózy, oproti neléčeným pacientům, u nichž dochází ke stejnému rozvoji.

Dále by při výběru nevhodnější a nejúčinnější léčby pro pacienta měl být také zvažován bezpečnostní profil a možnost účinného řízení rizik. Měly by být kontraindikovány zranitelné skupiny pacientů, například pacienti se závažnými aktivními infekcemi do jejich kompletního vyřešení, nekontrolovanou

---

<sup>1</sup> 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

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> 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.

hypertenzí, s anamnézou zahrnující arteriální disekci cervikocefalických arterií, mozkovou příhodu, anginu pectoris nebo infarkt myokardu a pacienti se známou koagulopatií či pacienti procházející protidestičkovou nebo protisrážlivou léčbou. V zájmu minimalizace rizika rozvoje dalších autoimunitních poruch by měli být kontraindikováni i pacienti s jinými doprovodnými autoimunitními onemocněními (kromě roztroušené sklerózy).

Aby bylo možné zajistit náležité sledování pacientů před, během a po infuzi alemtuzumabu, stejně jako rychlou diagnózu a okamžitou a vhodnou léčbu výše uvedených rizik, měla by infuze alemtuzumabu probíhat v nemocnici s dostupností odborníků a náležitým vybavením pro řízení rizik. Držitel rozhodnutí o registraci navrhl zahrnout také specializovaná infuzní centra se snadným přístupem k intenzivní péči. Přítomnost specialistů z jiných lékařských oborů (např. kardiologů) a vybavení pro včasnou diagnózu a řízení nepříznivých účinků však podle názoru výboru PRAC vyžaduje nemocniční prostředí. Výbor PRAC zvažoval doporučení ohledně delšího období sledování v nemocnici (po dobu až 5 dní po poslední infuzi), které by umožnilo okamžitou identifikaci a řízení případných nežádoucích účinků. Nakonec však bylo vzato v potaz, že takto dlouhá hospitalizace by nebyla vhodná, a že, jak zdůraznil držitel rozhodnutí o registraci, je k dispozici omezené množství údajů k určení toho, zda bude mít významný dopad na řízení nežádoucích účinků po infuzi.

Jsou rovněž navrženy nové pokyny ohledně infuze, které umožní brzkou identifikaci a řízení závažných nežádoucích účinků dočasně spojených s infuzí. Kromě důkladného sledování kardiovaskulární funkce před, během a po infuzi zahrnují také nové doporučení ohledně měření počtu krevních destiček během infuzního cyklu a po infuzi během testování jaterní transaminázy.

V současnosti je doporučeno bezpečnostní sledování pacientů od zahájení průběhu první léčby až do uplynutí 48 měsíců po skončení průběhu poslední léčby. V individuálních případech však mohou autoimunitní reakce nastat nebo být diagnostikovány později, a tak by si zdravotničtí pracovníci měli být této skutečnosti vědomi.

Byly hlášeny případy plicní embolie, vaskulitidy, autoimunitního onemocnění centrální nervové soustavy a Guillainova-Barrého syndromu (GBS). Současné důkazy nedostačují pro stanovení příčinné souvislosti s přípravkem Lemtrada. Existují nejistoty ohledně potenciální příčinné souvislosti s řadou dalších autoimunitních nežádoucích účinků hlášených v časové souvislosti s přípravkem Lemtrada, a ty bude v budoucnu třeba nadále bedlivě sledovat.

V budoucích zprávách PSUR by měl držitel rozhodnutí o registraci předložit souhrnné přezkumy a prodiskutovat následující bezpečnostní obavy: vaskulitidu, zánět centrální nervové soustavy, Guillainův-Barrého syndrom, diabetes 1. typu, myastenický syndrom, myositidu, sarkoidózu, pneumonitidu a hepatitidu EBV.

Znepokojující skutečností je hlášení míry úmrtí po uvedení přípravku na trh, včetně těch s krátkou latencí po infuzi alemtuzumabu. Pozornost je věnována i relativně nízkému věku pacientů, kteří zemřeli během krátké doby (30 dní) po léčbě přípravkem Lemtrada. Je nutné provést peregistrační studii bezpečnosti, která se těmito obavami bude zabývat.

Rovněž je zapotřebí studie k posouzení opatření zaměřených na minimalizaci rizik, která byla přijata během tohoto přezkumu. Vzhledem k závažné a nepředvídatelné povaze nově zjištěných nežádoucích účinků je důležité porozumět tomu, zda jsou nově zavedená opatření v souladu s klinickou praxí.

Držitel rozhodnutí o registraci pro přípravek Lemtrada také rozešle informační dopis pro zdravotnické pracovníky (DHPC), jehož prostřednictvím bude zdravotnické pracovníky informovat o výsledku tohoto přezkumu, a bude aktualizován vzdělávací materiál pro zdravotnické pracovníky i pacienty.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Lemtrada zůstává příznivý, pokud dojde ke změnám informací o přípravku, vzdělávacích

materiálů a dalších výše popsaných farmakovigilančních činností. Výbor PRAC proto doporučuje změnu v registraci přípravku Lemtrada.

### **Zdůvodnění doporučení výboru PRAC**

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor PRAC zvážil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 pro přípravek Lemtrada.
- Výbor PRAC přezkoumal údaje, které jsou v současnosti dostupné po uvedení přípravku na trh a z klinických studií o smrtelných případech, nežádoucích kardiovaskulárních příhodách v úzké časové souvislosti s infuzemi přípravku Lemtrada a onemocněních souvisejících s imunitou, včetně údajů poskytnutých písemně a při ústním vysvětlení. Výbor PRAC také zvážil názory vyjádřené poradní vědeckou skupinou v oboru neurologie.
- Výbor PRAC došel k závěru, že k ischemii myokardu, infarktu myokardu, ischemické a hemoragické mozkové příhodě, disekci cervikocofalických arterií, plicnímu alveolárnímu krvácení a trombocytopenii může docházet v úzké časové souvislosti s infuzí přípravku Lemtrada. Výbor PRAC také došel k závěru, že alemtuzumab je spojen s imunitně zprostředkovanými onemocněními, jako je například autoimunitní hepatitida, hemofilie typu A a hemofagocytická lymfocytóza (HLH), která se mohou projevit s odstupem měsíců až let po podání poslední léčby. Výbor PRAC upozornil, že tato rizika, která jsou závažná a mohou mít v některých případech smrtelné následky, jsou do velké míry nepředvídatelná.
- V důsledku toho výbor PRAC doporučil, aby léčba přípravkem Lemtrada byla omezena na pacienty s vysoce aktivní relabující-remitující roztroušenou sklerózou u následujících skupin pacientů:
  - pacienti s vysoce aktivním onemocněním navzdory úplnému a vhodnému průběhu léčby, kterým je podáván alespoň jeden přípravek zmírňující onemocnění, nebo
  - pacienti s rychle se rozvíjející relabující-remitující roztroušenou sklerózou definovanou dvěma či více zdraví poškozujícími relapsy během jednoho roku a 1 nebo více lézemi zvýrazněnými gadoliniem při magnetické rezonanci mozku nebo významným nárůstem přítomnosti lézí typu T2 v porovnání s předcházející magnetickou rezonancí provedenou v nedávné době.
- Přípravek Lemtrada by měl být také kontraindikován u pacientů:
  - se závažnými aktivními infekcemi do jejich úplného vyřešení,
  - s nekontrolovanou hypertenzí,
  - s anamnézou zahrnující arteriální disekci cervikocofalických arterií,
  - s anamnézou zahrnující mozkovou příhodu,
  - s anamnézou zahrnující anginu pectoris nebo infarkt myokardu,
  - trpících koagulopatií, případně procházejících protidestičkovou nebo protisrážlivou léčbou,
  - trpících doprovodnými autoimunitními onemocněními kromě roztroušené sklerózy.
- Dále výbor PRAC doporučil, aby byl přípravek Lemtrada podáván pouze v nemocničním prostředí se snadným přístupem k intenzivní péči.

- Výbor PRAC také vydal další doporučení ohledně sledování pacientů před, během a po infuzi, které zajistí včasnou diagnózu a řízení nepříznivých účinků.
- Výbor PRAC usoudil, že vzhledem k závažné a nepředvídatelné povaze rizik a ke skutečnosti, že účinná minimalizace rizik je klíčová pro podporu příznivého poměru přínosů a rizik, je nutné provést studii užívání léku za účelem posouzení účinnosti opatření pro minimalizaci rizik.
- Výbor PRAC také usoudil, že v současnosti dostupné údaje ohledně incidence úmrtnosti jsou omezené, a proto by držitel rozhodnutí o registraci měl prošetřit incidenci úmrtnosti u pacientů léčených přípravkem Lemtrada v porovnání s relevantní populací pacientů.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravku Lemtrada zůstává příznivý, pokud dojde ke změnám informací o přípravku, vzdělávacích materiálů a dalších výše popsanych farmakovigilančních činnostech.

Výbor PRAC proto doporučuje změnu v registraci přípravku Lemtrada.

### **Stanovisko výboru CHMP**

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí výbor CHMP s celkovými závěry a odůvodněním doporučení.