

Liite IV

Tieteelliset johtopäätökset

Tieteelliset johtopäätökset

Lemtradan määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (PSUSA) (EMA/H/C/PSUSA/00010055/201809) arvioinnissa korostettiin alemtutsumabin tiedossa olevan turvallisuusprofiiliin lisäksi seuraavia uusia ja vakavia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita, jotka herättivät suurta huolta lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) keskuudessa:

- Kuolemantapaukset: PSUSA-menettelyn aikana havaittiin useita kuolemantapauksia, mikä osoittaa, että nykyiset tarkkailusuositukset saattavat olla riittämättömiä.
- Haitalliset vaikutukset sydämeen ja verisuonistoon läheisessä ajallisessa suhteessa Lemtrada-infuusioihin (esim. sydänlihaksen iskemia ja sydäninfarkti, iskeeminen aivohalvaus ja verenvuodon aiheuttama aivohalvaus, valtimon dissekatio, keuhkoverenvuoto ja keuhkoveritulppa, verisuonitulehdus ja trombosytopenia) sekä mahdollinen mekanistinen suhde näihin haittavaikutuksiin.
- Immuunivälitteiset sairaudet, kuten autoimmuunimaksatulehdus, maksavaurio, autoimmuunivälitteinen keskushermoston sairaus ja Guillain-Barren oireyhtymä.

Rajoitetut tiedot, kuten yksittäisiä tapauksia koskevien yksityiskohtaisten tietojen puuttuminen, estävät huolenaiheiden vaikutuksen tarkan arvioinnin Lemtradan riski-hyötysuhteeseen PSUSA-arvioinnin aikarajoitukset huomioon ottaen.

Edellä esitetyn perusteella Euroopan komissio aloitti 11. huhtikuuta 2019 asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn ja pyysi virastoa arvioimaan edellä mainitut turvallisuuteen liittyvät huolenaiheet ja niiden mahdollisen vaikutuksen luvan saaneen Lemtrada-valmisteen riski-hyötysuhteeseen. Euroopan komissio pyysi virastoa antamaan lausunnon siitä, onko kyseisen tuotteen myyntilupa pidettävä voimassa, keskeytettävä vai peruutettava vai onko sitä muutettava.

Euroopan komissio pyysi lisäksi Euroopan lääkevirastoa antamaan mahdollisimman pian lausunnon siitä, edellyttääkö kyseisen lääkkeen turvallisen ja tehokkaan käytön varmistaminen väliaikaisia toimenpiteitä.

Tämä suositus liittyy ainoastaan Lemtradaa koskeviin väliaikaisiin toimiin, joita PRAC suosittelee tällä hetkellä saatavissa olevien alustavien tietojen perusteella. Nämä väliaikaiset toimet eivät vaikuta asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn käynnissä olevan arvioinnin tulokseen.

Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Lemtrada (alemtutsumabi) on tarkoitettu aaltomaista (relapsoivaa-remittoivaa, RRMS) MS-tautia sairastaville aikuisille potilaille, joilla on aktiivinen tauti kliinisen taudinkuvan tai kuvantamislöydösten perusteella määriteltynä. MS-tauti on keskushermoston tulehduksellinen ja neurodegeneratiivinen sairaus, jolle tyypillistä ovat tulehdukset, demyelinaatio ja hermosolujen kato. MS-taudin patogeneesiin osallistuvat sekä T- että B-lymfosyytit. Alemtutsumabi sitoutuu solun CD52-pinta-antigeeniin, jota on suuria pitoisuuksia T- ja B-lymfosyyteissä sekä pienempiä pitoisuuksia luonnollisissa tappajasoluissa, monosyyteissä ja makrofageissa. CD52:ta esiintyy vähän tai ei lainkaan neutrofiileissa, plasmasoluissa tai luuytimen kantasoluissa. Alemtutsumabi vaikuttaa sekä vasta-aineriippuvaisen että komplementtivälitteisen solujen hajottamisen kautta sitouduttuaan T- ja B-lymfosyyttien pintaan. Mekanismia, jolla alemtutsumabi vaikuttaa MS-taudissa, ei ole tiedossa, mutta sillä saattaa olla immuunivastetta muuntavia (immunomodulatorisia) vaikutuksia lymfosyyttikadon ja -populaation uudelleen muodostumisen kautta.

Lemtradan määräaikaisen turvallisuuskatsauksen (PSUSA) arviointimenettelyn aikana 13. syyskuuta 2017 ja 12. syyskuuta 2018 välisenä aikana uusista ja vakavista turvallisuuteen liittyvistä

huolenaiheista oli saatavilla tietoja vain rajallisesti ja yksittäisiä tapauksia koskevia yksityiskohtaisia tietoja puuttui, mikä esti perusteellisen arvioinnin. Turvallisuuteen liittyvät huolenaiheet koskevat seuraavia:

Sydämeen ja verisuonistoon (myös aivoverisuoniin) liittyvät reaktiot läheisessä ajallisessa suhteessa alemtutsumabin antoon

Havaittiin useita sydämeen ja verisuonistoon liittyviä reaktioita, jotka ovat läheisessä ajallisessa suhteessa alemtutsumabin antoon. Näistä useat olivat hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia.

Yhteistä näille sydämeen ja verisuonistoon liittyville reaktioille oli niiden läheinen ajallinen suhde alemtutsumabi-infuusioon, sillä suurin osa tapauksista esiintyi hoitajakson aikana tai 1–3 päivän sisällä viimeisestä infuusiosta. Tämä ajallinen suhde alemtutsumabi-infuusioihin viittaa syy-yhteyteen. On pantu merkille, että joissakin tapauksissa dokumentoitiin verenpaineen nousua. Voimassa olevien suositusten mukaisesti infuusioon liittyviä reaktioita on tarkkailtava infuusion aikana ja kaksi tuntia sen jälkeen. Suosituksista huolimatta suurimmassa osassa tapauksista sydämeen ja verisuonistoon liittyvien reaktioiden ennakoiminen oli mahdotonta ennen sairaalasta kotiuttamista, ja reaktiot ilmenivät sairaalaympäristön ulkopuolella. Sen vuoksi on kyseenalaista, voidaanko nykyisillä riskien minimointitoimenpiteillä lieventää tällaisten sydämeen ja verisuonistoon liittyvien reaktioiden riskiä.

Immuunivälitteiset reaktiot

Autoimmuunisairaudet ovat alemtutsumabin tärkeä tunnistettu riski. Havaittiin uusia hengenvaarallisia ja mahdollisesti kuolemaan johtavia immuunivälitteisiä reaktioita.

Havaittiin hemofagosyyttisen lymfohistiosytoosin (HLH) tapauksia. HLH on hengenvaarallinen vakava hyperinflammatorinen tila, jonka aiheuttaa aktivoitujen lymfosyyttien ja makrofagien hallitsematon lisääntyminen. Ajallisesti taudin puhkeaminen liittyi immuunijärjestelmän palauttamiseen B- ja T-lymfosyyttikadon ja Lemtrada-hoidon jälkeen.

Lisäksi raportoitiin useista autoimmuunimaksatulehdustapauksista (AIH) ja niihin liittyvistä kuolemantapauksista.

HLH- ja AIH-tapaukset osoittavat, että vaikka immuunivälitteisiä reaktioita suositellaan seuraamaan ja niiden osalta suositellaan valppauteen 48 kuukauden ajan viimeisen hoitajakson jälkeen, niiden havaitseminen tarpeeksi aikaisin ei ole ollut mahdollista. Sen vuoksi on kyseenalaista, ovatko nykyiset riskien minimointitoimenpiteet riittäviä.

Kirjallisuusraporteissa^{1, 2, 3} on painotettu B-soluvälitteisiä keskushermoston leesioita, jotka ovat puhjenneet kuuden kuukauden kuluttua alemtutsumabi-infuusiosta. Tapauksille ominaisia ovat olleet erityiset MRI-leesiot ja odottamattoman suuri B-solujen määrä, mikä voi olla merkki taudin B-soluvälitteisestä aktivoitumisesta. Tältä pohjalta raporteissa on esitetty hypoteesi siitä, että joissakin harvoissa tapauksissa autoimmuunireaktio voi kohdistua keskushermostoon.

Kuolemantapaukset

Useat alemtutsumabiin liittyvät vakavat riskit johtivat kuolemantapauksiin, vaikka potilaita valvottiin ja nykyisiä riskien minimointitoimenpiteitä, kuten esilääkitystä, noudatettiin.

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

2 Wehrum et al., Activation of disease during therapy with alemtuzumab in 3 patients with multiple sclerosis. *Neurology.* helmikuu 2018; 90(7): e601–e605

3 Willis M et al., An observational study of alemtuzumab following fingolimod for multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* tammikuu 2017; 4(2): e320

Vaikka alemtutsumabin teho RRMS-potilailla on täysin määritetty, nämä uudet ja vakavat turvallisuuteen liittyvät huolenaiheet voivat vaikuttaa Lemtradan riski-hyötysuhteeseen. Tämän lisäksi epäillään vakavasti sitä, ovatko nykyisin käytössä olevat riskien minimointitoimenpiteet riittäviä, jotta alemtutsumabiin liittyviä riskejä voidaan hallinnoida asianmukaisesti kohdeväestössä.

Todettujen tapahtumien vakavuus huomioiden ja kunnes tietojen perusteellinen arviointi on saatu päätökseen uusien potilaiden altistumista alemtutsumabille on tarpeen rajoittaa muuttamalla valmisteyhteenvetoa.

Tästä johtuen PRAC suositteli, että uusi Lemtrada-hoito olisi aloitettava ainoastaan aikuisilla potilailla, joilla on erittäin aktiivinen aaltomainen MS-tauti, vaikka heillä on ollut täysi ja riittävä hoitajakso vähintään kahdella muulla taudin etenemiseen ja uusimiseen vaikuttavalla hoidolla, tai aikuisilla potilailla, joilla on erittäin aktiivinen aaltomainen MS-tauti ja joilla kaikki muut taudin etenemiseen ja uusimiseen vaikuttavat hoidot ovat vasta-aiheisia tai muuten sopimattomia.

PRAC katsoi lisäksi tärkeäksi sen, että PSUSA-menettelyn arvioinnissa suositeltuja riskien minimointitoimenpiteitä toteutetaan myös yhdessä väliaikaisten toimien kanssa. PRAC suositteli osana PSUSA-menettelyä, että alemtutsumabi-infuusion suhteen ajallisesti läheisiä vakavia reaktioita, kuten alveolaarista keuhkoverenvuotoa, sydäninfarktia, aivohalvausta (myös iskeemistä aivohalvausta ja verenvuodon aiheuttamaa aivohalvausta) sekä pään ja niskan alueen (esim. nikama- tai kaula)valtimon dissekaatiota, koskevat varoitukset on lisättävä valmisteyhteenvetoon. Autoimmuunimaksatulehdusta, maksavauriota ja hemofagosyyttistä lymfohistiosytoosia koskevat uudet varoitukset on myös lisättävä. Valmisteyhteenvetoon lisätään myös seuraavat haittavaikutukset: alveolaarinen keuhkoverenvuoto, hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi, sydäninfarkti, aivohalvaus (myös iskeeminen aivohalvaus ja verenvuodon aiheuttama aivohalvaus), pään ja niskan alueen valtimon dissekaatio ja neutropenia.

PRAC:n suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lemtradan lääkevalvontatietojen vuoksi PRAC arvioi menettelyä asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisesti ja erityisesti asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan 3 kohdan mukaisten väliaikaisten toimenpiteiden tarvetta. Arvioinnissa huomioitiin direktiivin 2001/83/EY 116 artiklassa määritetyt perusteet.
- PRAC arvioi käytettävissä olevia sydämeen ja verisuonistoon liittyviä reaktioita koskevia tietoja ja myyntiluvan haltijan toimittamia tietoja PSUSA-menettelyn yhteydessä. Havaittiin useita sydämeen ja verisuonistoon liittyviä vakavia reaktioita, kuten alveolaarinen keuhkoverenvuoto, sydäninfarkti, iskeeminen aivohalvaus ja verenvuodon aiheuttama aivohalvaus sekä valtimon dissekaatio. Useat tapauksista olivat hengenvaarallisia tai kuolemaan johtavia. Yhteistä näille sydämeen ja verisuonistoon liittyville reaktioille oli läheinen ajallinen suhde alemtutsumabi-infuusion, mikä viittaa syy-yhteyteen.
- PRAC arvioi PSUSA-menettelyn yhteydessä myös käytettävissä olevia immuunivälitteisiin haittavaikutuksiin liittyviä reaktioita koskevia tietoja ja myyntiluvan haltijan toimittamia tietoja. Havaittiin uusia hengenvaarallisia ja mahdollisesti kuolemaan johtavia immuunivälitteisiä haittavaikutuksia, kuten hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi ja autoimmuunimaksatulehdus. PRAC totesi lisäksi, että tuoreissa kirjallisuusraporteissa on

painotettu B-soluvälitteisiä keskushermoston leesioita, jotka ovat puhjenneet kuuden kuukauden kuluttua alemtutsumabi-infuusiosta.

- Useita kuolemaan johtaneita tapauksia todettiin myös kirjallisuudessa sekä Eudravigilance-tietokannassa. Joitakin kuolemantapauksia koskevista tiedoista on käynyt ilmi, että nykyiset tarkkailusuositukset saattavat olla riittämättömiä.
- PRAC totesi, että vaikka alemtutsumabin tehokkuus aaltomaista MS-tautia sairastavilla potilailla on täysin määritetty, nämä uudet ja vakavat turvallisuuteen liittyvät huolenaiheet voivat vaikuttaa Lemtradan riski-hyötysuhteeseen, ja että väliaikaisena toimenpiteenä olisi tarpeen rajoittaa alemtutsumabille altistuvien potilaiden määrää, kunnes tarkka arvio on saatu tehtyä. Edellä esitettyjen tapausten vakavuudesta johtuen PRAC suositteli väliaikaisia muutoksia valmisteyhteenvetoon, jotta rajoitettaisiin alemtutsumabin käyttö uusilla potilailla aikuisiin potilaisiin, joilla on erittäin aktiivinen aaltomainen MS-tauti, vaikka heillä on ollut täysi ja riittävä hoitojakso vähintään kahdella muulla taudin etenemiseen ja uusimiseen vaikuttavalla hoidolla, tai aikuisiin potilaisiin, joilla on erittäin aktiivinen aaltomainen MS-tauti ja joille kaikki muut taudin etenemiseen ja uusimiseen vaikuttavat hoidot ovat vasta-aiheisia tai muuten sopimattomia.
- PRAC katsoi lisäksi tärkeäksi sen, että PSUSA-menettelyn arvioinnissa suositeltuja riskien minimointitoimenpiteitä toteutetaan myös yhdessä väliaikaisten toimien kanssa. PRAC suositteli osana PSUSA-menettelyä, että alemtutsumabi-infuusion suhteen ajallisesti läheisiä vakavia reaktioita, kuten alveolaarista keuhkoverenvuotoa, sydäninfarktia, aivohalvausta (myös iskeemistä aivohalvausta ja verenvuodon aiheuttamaa aivohalvausta) sekä pään ja niskan alueen (esim. nikama- tai kaula)valtimon dissekaatiota, koskevat varoitukset on lisättävä valmisteyhteenvetoon. Autoimmuunimaksatulehdusta, maksavauriota ja hemofagosyyttistä lymfohistiosytoosia koskevat uudet varoitukset on myös lisättävä. Valmisteyhteenvetoon lisätään myös seuraavat haittavaikutukset: alveolaarinen keuhkoverenvuoto, hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi, sydäninfarkti, aivohalvaus (myös iskeeminen aivohalvaus ja verenvuodon aiheuttama aivohalvaus), pään ja niskan alueen valtimon dissekaatio ja neutropenia.

Komitea katsoi edellä esitetyn perusteella, että Lemtradan (alemtutsumabi) hyöty-riskisuhde on yhä suotuisa, kunhan valmisteyhteenvetoon tehdään sovitut muutokset. Näin ollen komitea suosittelee, että Lemtradan (alemtutsumabi) myyntilupien ehtoja muutetaan.

Tämä suositus ei vaikuta asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen käynnissä olevan menettelyn lopullisiin johtopäätöksiin.