

IV lisa

Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Taustteave

Ravimi Lemtrada perioodilise ohutusaruande menetluses (EMA/H/C/PSUSA/00010055/201809) rõhutati lisaks teadaolevale alemtusumaabi ohutusprofiilile järgmisi uusi ja raskeid ohutusprobleeme, mida ravimiohutuse riskihindamise komitee pidas väga probleemseks:

- Surmlõppega juhtumid – perioodilise ohutusaruande menetluses tuvastati mitu surmlõppega juhtumit, mis viitab, et praegused jälgimissoovitused võivad olla ebapiisavad.
- Kardiovaskulaarsed kõrvalnähud tihedas ajalisel seoses Lemtrada infusioonidega (nt südame isheemia ja müokardiinfarkt, isheemiline ja hemorraagiline insult, arterite dissektsioon, kopsuverejooks ja -emboolia, vaskuliit ja trombotsütopeenia), sh võimalik mehhanistslik seos nende kõrvalnähtudega.
- Immuunogeneesiga haigused, nt autoimmuunne hepatiit, maksakahjustus, autoimmuunse geneesiga kesknärvisüsteemi haigus ja Guillaini-Barré sündroom.

Perioodilise ohutusaruande menetluses oli mainitud probleemide kohta vähe teavet, sealhulgas puudus üksikasjalik teave üksikjuhtumite kohta, mis välistas põhjaliku hindamise.

Neil põhjustel algatas Euroopa Komisjon 10. aprillil 2019 ravimiohutuse järelevalve andmete alusel määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohase menetluse ning palus ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata nimetatud ohutusprobleeme ja nende mõju Lemtrada kasulikkuse ja riski tasakaalule ning soovitada, kas asjakohane müügiluba tuleks säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Menetluse alguses kehtestati patsientide kaitseks ajutised meetmed, samal ajal üksikasjalik hindamine jätkus. Ajutise meetmena soovitati, et uut ravi Lemtradaga tohib alustada üksnes täiskasvanud patsientidel, kellel on väga aktiivne relapseeruv-remiteeruv hulgiskleroos olenemata täielikust ja adekvaatselt ravist vähemalt kahe muu haigust modifitseeriva ravimeetodiga, või relapseeruva-remiteeruva hulgiskleroosiga täiskasvanud patsientidel, kui kõik muud haigust modifitseerivad ravimeetodid on vastunäidustatud või ebasobivad.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Alemtusumaabi efektiivsus relapseeruva-remiteeruva hulgiskleroosiga patsientidel on haiguse mitme parameetri põhjal hästi tõestatud ja säilib pikaajalise jälgimise ajal. Selline efektiivsustase on täheldatav paljudes patsiendirühmades, mida tõendab leidude järjepidevus alemtusumaabi kliinilistes uuringutes osalejate alarühmades.

Menetluse osana hinnati mitut Lemtradaga kaasnevat rasket, eluohtlikku ja invaliidistavat riski. Äge koronaarsündroom ja tserebrovaskulaarsed sündmused (sh arterite dissektsioon ja hemorraagiline insult, kopsuverejooks ja mööduv trombotsütopeenia) tuvastati riskidena, mis on tihedas ajalisel seoses alemtusumaabi infusiooniga. Neid riske seostatakse tsütokiinide vabanemise sündroomiga, mida on erialakirjanduses kirjeldatud alemtusumaabi kontekstis^{1,2}.

Pärast andmete läbivaatamist kinnitati uuesti, et Lemtrada põhjustab sekundaarset autoimmuunhaigust, sealhulgas autoimmuunset hepatiiti, türeoidiiti, immuunset trombotsütopeenilist purpurit, omandatud A-hemofiiliat, nefropaatiat, tsütopeeniaid ja raskeid immunoloogilisi reaktsioone,

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

näiteks hemofagotsüütilist lümfohistiotsütoosi. Samuti tuvastati Lemtradaga seotud polüautoimmuunsuse juhtumid.

Menetluse käigus tuvastati muid uusi kõrvaltoimeid, mida seostatakse samuti Lemtradaga, näiteks Epsteini-Barri viiruse taasaktiveerimine.

Üks alemtusumaabi üldomadus, mis mõjutab ohutusprofiili ja riskijuhtimist, on väga pikk ravitoime ja seega ka harv manustamine. Seega on alemtusumaabi pikaajalise toime tõttu ravi katkestamisel riskijuhtimisele piiratud väärtus.

Tsütokiinide vabanemise või autoimmuunsuse suure riskiga patsientidel surrogaate ega biomarkereid ei tuvastatud. Seega on paljud Lemtradaga kaasnevad äsja tuvastatud riskid ettearvamatud ja suuresti vältimatud. Sellises olukorras on vaja piirata alemtusumaabi kasutamist ainult patsientidega, kellele võib selline ravi olla kõige rohkem kasulik ja kellele võivad raviga kaasnevad suured riskid olla vastuvõetavad. Peale piiratud terapeutilise näidustuse hõlmab see ka vastunäidustusi alampopulatsioonides, kellel riskitegurite tõttu eeldatavasti on raskete kõrvaltoimete tekke suurem risk.

Selles kontekstis ja ka teadusnõuanderühma nõuandeid arvestades järeltas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et Lemtrada tuleb näidustada üksikut haigust modifitseeriva ravimeetodina väga aktiivse relapseeruva-remiteeruva hulgiskleroosiga täiskasvanute järgmistes patsiendirühmades:

- patsiendid, kellel on väga aktiivne haigus olenemata täielikust ja adekvaatses ravist vähemalt ühe haigust modifitseeriva ravimeetodiga, või
- patsiendid, kellel on kiiresti arenev raske relapseeruv-remiteeruv hulgiskleroos, mis on määratletud kahe või enama invaliidistava relapsina ühe aasta jooksul, ja vähemalt üks gadoliiniumiga kontrasteeruv kolle aju MRT-uuringus või T2 kahjustuskollete oluliselt suurenenud arv võrreldes viimase hiljutise MRT-uuringuga.

Selle järeltasega tunnistab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et üliaktiivse (agressiivne) või kiiresti areneva relapseeruva-remiteeruva hulgiskleroosiga patsientide haigust modifitseeriva suure efektiivsusega ravi varajast alustamist peetakse üha enam heaks strateegiaks, et ennetada või edasi lükata haiguse varases staadiumis tekkivaid pöördumatuid kahjustusi³. Pikaajalise järelkontrolliga hiljutised relapseeruva-remiteeruva hulgiskleroosi uuringutes on selgunud, et haigust modifitseerivad ravimeetodid aitavad vähendada nende patsientide arvu, kellel areneb välja sekundaarne progresseeruv hulgiskleroos, võrreldes ravimata patsientide arvuga.

Lisaks tuleb patsiendi jaoks kõige sobivama ja efektiivsema ravi valimisel arvestada ka ohutusprofiili ja riskide efektiivse juhtimise võimalust. Ravi peab olema vastunäidustatud haavatavatel patsiendirühmadel, näiteks raskete aktiivsete infektsioonidega patsiendid (kuni sümptomite täieliku taandumiseni), ohjamata hüpertensiooniga patsiendid, patsiendid, kellel on anamneesis lüliarterite lõhenemine, insult, stenokardia või müokardiinfarkt, teadaoleva koagulopaatiaga patsiendid ja trombotsüütide- või koagulatsioonivastast ravi saavad patsiendid. Vastunäidustatud peavad olema ka muude kaasuvate autoimmuunhaigustega (v.a hulgiskleroos) patsiendid, et vähendada täiendavate autoimmuunsete häirete tekkeriski.

Et tagada patsientide piisav jälgimine alemtusumaabi infusiooni eel, ajal ja järel, kiire diagnoosimine ning ülalnimetatud riskide kiire ja adekvaatne ravi, peab alemtusumaabi infusioon toimuma haiglas, kus on riskide haldamiseks olemas eksperdid ja adekvaatsed seadmed. Müügiloa hoidja tegi ettepaneku kaasata ka spetsiaalsed infusioonikeskused, kus on lihtne juurdepääs intensiivravile. Ravimiohutuse riskihindamise komitee hinnangul on haiglateskkonda vaja teiste meditsiinivaldkondade

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.

spetsialistide (nt kardioloogide) kaasamiseks ja seadmetele juurdepääsu tagamiseks, et oleks võimalik kõrvaltoimete õigeaegne diagnoosimine ja ravi. Komitee kaalutles soovitus võtta kasutusele pikemaajalisem jälgimisperiod haiglas (kuni 5 päeva pärast viimast infusiooni), mis võimaldaks kiiresti tuvastada ja ravida võimalikke raskeid kõrvaltoimeid. Lõpuks leiti siiski, et selline pikk haiglaravi ei pruugi olla teostatav, ja nagu teadusnõuanderühm rõhutas, viitab selle olulist mõju infusioonijärgsete kõrvaltoimete ravile ainult vähe andmeid.

Samuti pakutakse uusi infusioonijuhiseid, et saaks vara tuvastada ja hallata raskeid kõrvaltoimeid, mis on ajaliselt seotud infusiooniga. Lisaks südame-veresoonkonna funktsiooni hoolikale jälgimisele infusiooni eel, ajal ja järel hõlmavad juhised ka uusi soovitusi trombotsüütide sisalduse mõõtmiseks infusioonitsükli ajal ja infusioonijärgseks maksa transaminaaside igakuisteks analüüsideks.

Praegu soovitatakse ohutuse tagamiseks patsientide jälgimist alates esimese ravikuuri algusest kuni 48 kuud pärast viimast ravikuuri. Üksikjuhtudel võivad siiski tekkida autoimmuunhaigused või need diagnoositakse hiljem, mis võimalust peavad tervishoiutöötajad teadma.

Teatatud on kopsuemboolia, vaskuliidi, kesknärvisüsteemi autoimmuunhaiguse ja Guillaini-Barré sündroomi juhtudest. Praegused tõendid ei kinnita põhjuslikku seost Lemtradaga. Võimalik põhjuslik seos mitme muu autoimmuunse kõrvaltoimega, millest on teatatud ajalises seoses Lemtradaga, on ebaselge ning selliseid kõrvaltoimeid tuleb ka edaspidi hoolikalt jälgida.

Tulevastes perioodilistes ohutusaruannetes peab müügiloa hoidja esitama kumulatiivsed ülevaated ning käsitlema järgmisi ohutusprobleeme: vaskuliit, kesknärvisüsteemi põletik, Guillaini-Barré sündroom, 1. tüüpi diabeet, müasteeniline sündroom, müosiit, sarkoidoos, pneumoniit ja Epsteini-Barri viirusest tingitud hepatiit.

Ettevaatlikkust tekitab turustamisjärgsete, pärast alemtusumaabi infusiooni esinenud surmajuhtumite, sealhulgas lühikese peiteajaga surmajuhtumite arv. Samuti märgitakse, et varsti (30 päeva) pärast Lemtrada-ravi surnud patsiendid olid suhteliselt noored. Nende probleemide lahendamiseks on vaja müügiloajärgset ohutusuuringut.

Uuringut on vaja ka menetluse käigus võetud riskivähendusmeetmete efektiivsuse hindamiseks. Äsja tuvastatud kõrvaltoimete raskuse ja ettearvamatus tõttu on oluline mõista, kas uusi meetmeid järgitakse kliinilises praktikas.

Lemtrada müügiloa hoidja teatab menetluse tulemused tervishoiutöötajatele tervishoiutöötajate teabekirjaga ning ajakohastatakse tervishoiutöötajate ja patsientide teabematerjale.

Kõige eeltoodu põhjal järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et Lemtrada kasulikkuse ja riski tasakaal jääb soodsaks, kui ravimiteabesse, teabematerjalidesse ja täiendavatesse ravimiohutuse järelevalve tegevustesse tehakse eespool nimetatud muudatused. Seega soovib ravimiohutuse riskihindamise komitee muuta Lemtrada müügiloa tingimusi.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitus alused

Arvestades, et

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohast menetlust Lemtrada kohta.
- Komitee vaatas läbi praegused müügiloajärgsed andmed ja surmlõppega juhtumite kliinilistest uuringutest saadud andmed, Lemtrada infusioonidega tihedas ajalises seoses esinenud kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete ja immuungeneesiga haigustega seotud kliiniliste uuringute andmed, sealhulgas kirjalikult ja suulise selgitusega esitatud andmed. Komitee arutas ka neuroloogia teadusnõuanderühma seisukohti,

- järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et müokardi isheemia, müokardiinfarkt, hemorraagiline insult, lüliarterite lõhenemine, alveolaarne kopsuverejooks ja trombotsütopeenia võivad tekkida Lemtrada infusiooniga tihedas ajalisel seoses. Samuti järeldas komitee, et alemtusumaab on seotud immuungeneesiga haiguste, näiteks autoimmuunse hepatiidi, A-hemofiilia ja hemofagotsüütilise lümfohistiotsütoosiga, mis võivad pärast viimast ravi tekkida kuude kuni aastate pärast. Komitee märkis, et need rasked ja mõnikord surmlõppega riskid on suuresti ettearvamatud.
- Seega soovitas komitee, et ravi Lemtradaga peab piirduma väga aktiivse relapseeruva-remiteeruva hulgiskleroosiga patsientidega järgmistes patsiendirühmades:
 - patsiendid, kellel on väga aktiivne haigus olenemata täielikust ja adekvaatselt ravist vähemalt ühe haigust modifitseeriva ravimeetodiga, või
 - patsiendid, kellel on kiiresti arenev raske relapseeruv-remiteeruv hulgiskleroos, mis on määratletud kahe või enama invaliidistava relapsina ühe aasta jooksul, ja vähemalt üks gadoliiniumiga kontrasteeruv kolle aju MRT-uuringus või T2 kahjustuskollete oluliselt suurenenud arv võrreldes viimase hiljutise MRT-uuringuga.
- Lemtrada peab olema vastunäidustatud ka patsientidele,
 - kellel on rasked aktiivsed infektsioonid kuni täieliku taandumiseni,
 - kellel on ohjamata hüpertensioon,
 - kellel on anamneesis lüliarterite lõhenemine,
 - kellel on anamneesis insult,
 - kellel on anamneesis stenokardia või müokardiinfarkt,
 - kes saavad koagulopaatia, trombotsüütide- või koagulatsioonivastast ravi,
 - kellel on muu kaasuv autoimmuunhaigus kui hulgiskleroos.
- Lisaks soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et Lemtradat tohib manustada ainult intensiivravivõimalustega haiglas.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee andis ka täiendavaid soovitusi patsientide jälgimiseks infusiooni eel, ajal ja järel, et tagada kõrvaltoimete õigeaegne diagnoosimine ja ravi.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee leidis, et riskide raskuse ja ettearvamatusel ning selle tõttu, et riskide efektiivne vähendamine on kasulikkuse ja riski positiivse tasakaalu saavutamiseks hädavajalik, on riskivähendusmeetmete efektiivsuse hindamiseks vaja ravimikasutamisuuringut.
- Samuti leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et praegu kättesaadavad suremuse andmed on piiratud, mistõttu peab müügiloa hoidja uurima Lemtradaga ravitud patsientide suremust võrreldes asjakohase patsiendipopulatsiooniga.

Kõige eeltoodu põhjal järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et Lemtrada kasulikkuse ja riski tasakaal jääb soodsaks, kui ravimiteabesse, teabematerjalidesse ja täiendavatesse ravimiohutuse järelevalve tegevustesse tehakse eespool nimetatud muudatused.

Seega soovitab ravimiohutuse riskihindamise komitee muuta Lemtrada müügiloa tingimusi.

Inimravimite komitee arvamus

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusel põhjustega.