

Liite IV

Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Taustatietoa

Lemtradan määräämisen turvallisuuskatsauksen (PSUSA) (EMA/H/C/PSUSA/00010055/201809) arvioinnissa tuotiin esiin alemtutsumabin tiedossa olevan turvallisuusprofiilin lisäksi seuraavia uusia ja vakavia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita, jotka herättivät suurta huolta lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteassa (PRAC):

- Kuolemantapaukset: PSUSA-menettelyn aikana havaittiin useita kuolemantapauksia, mikä osoittaa, että nykyiset seurantasuosituksukset saattavat olla riittämättömiä.
- Sydämeen ja verisuonistoon kohdistuvat haittavaikutukset, joilla on läheinen ajallinen yhteys Lemtrada-infusioihin (esim. sydänlihaksen iskemia ja sydäninfarkti, iskeeminen aivohalvaus ja verenvuodon aiheuttama aivohalvaus, valtimon dissekoituma, keuhkoverenvuoto ja keuhkoembolia, verisuonitulehdus ja trombosytopenia) sekä mahdollinen mekanistinen suhde näihin haittavaikutuksiin.
- Immuunivälitteiset sairaudet, kuten autoimmuunihepatiitti, maksavaurio, autoimmuunivälitteinen keskushermoston sairaus ja Guillain-Barrén oireyhtymä.

Määräaikaisten turvallisuuskatsausten arvioinnin aikana näistä huolenaiheista oli saatavilla niukasti tietoa, eikä yksittäisistä tapauksista ollut tarkkoja tietoja. Näin ollen perinpohjaista arviointia ei voitu tehdä.

Tämän vuoksi Euroopan komissio aloitti lääketurvallisuutta koskevien tietojen perusteella asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn 10. huhtikuuta 2019 ja pyysi lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRAC) arvioimaan edellä mainittuja huolenaiheita ja niiden vaikutusta Lemtradan hyöty-riskisuhteeseen ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö asianomaiset myyntiluvat säilyttää, pitäisikö niitä muuttaa vai pitäisikö ne peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan.

Menettelyn alussa käyttöön otettiin varotoimia, joiden tarkoituksena oli suojata potilaita yksityiskohtaisen arvioinnin ajan. Varotoimenä suositeltiin, että *uuden Lemtrada-hoidon saa aloittaa ainoastaan aikuisille potilaille, joilla on erittäin aktiivinen aaltomainen MS-tauti siitä huolimatta, että heillä on ollut täysi ja asianmukainen hoitajakso vähintään kahdella muulla taudin kulkuun vaikuttavalla lääkkeellä, tai aikuisilla potilailla, joilla on erittäin aktiivinen aaltomainen MS-tauti ja joilla kaikki muut taudin kulkuun vaikuttavat lääkkeet ovat vasta-aiheisia tai muuten sopimattomia.*

Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Alemtutsumabin teho aaltomaista MS-tautia sairastavilla potilailla sairauden moniin parametreihin tunnetaan hyvin, ja pitkäaikaisen seurannan perusteella tehon on todettu säilyvän. Tämän tasoinen teho on todettu hyvin monenlaisissa potilaspopulaatioissa, minkä osoittaa alemtutsumabin kliinisissä tutkimuksissa tehtyjen havaintojen yhtenäisyys tutkimuspotilaiden eri alaryhmissä.

Osana tätä arviointia on arvioitu useita Lemtradaan liittyviä vakavia, hengenvaarallisia ja toimintakykyä heikentäviä riskejä. Äkillinen sepelvaltimo-oireyhtymä ja aivoverenkiertoon liittyvät tapahtumat, myös valtimon dissekoituma ja verenvuodon aiheuttama aivohalvaus, keuhkoverenvuoto ja ohimenevä trombosytopenia, on tunnistettu riskeiksi, joilla on läheinen ajallinen yhteys

alemtutsumabi-infuusioon. Näiden riskien katsotaan liittyvän sytokiinien vapautumisoireyhtymään, jota on kuvattu alemtutsumabia koskevassa kirjallisuudessa^{1,2}.

Arvioinnin perusteella on vahvistettu, että Lemtrada aiheuttaa sekundaarisia autoimmuunisairauksia, kuten autoimmuunihepatiittia, kilpirauhastulehdusta, immuunivälitteistä trombosytopeenistä purppuraa, hankinnaista hemofilia A:ta, munuaistulehduksia, sytopenioita ja vakavia immunologisia reaktioita, kuten hemofagosyyttistä lymfohistiosytoosia. Lisäksi on todettu Lemtradaan liittyviä polyautoimmunitaapauksia.

Menettelyn aikana määritettiin muitakin uusia haittavaikutuksia, joiden katsotaan myös liittyvän Lemtradaan, kuten Epstein-Barrin viruksen uudelleenaktivoituminen.

Yksi alemtutsumabin yleinen ominaisuus, joka vaikuttaa sen turvallisuusprofiiliin ja riskien hallintaan, on hyvin pitkä hoitovaikutus, jonka vuoksi sitä ei tarvitse antaa usein. Alemtutsumabin pitkäkestoisen vaikutuksen vuoksi hoidon keskeyttämisellä ei juuri ole merkitystä riskinhallinnan kannalta.

Potilaille, joilla on vakavan sytokiinien vapautumisen tai autoimmunitaetin riski, ei voitu määrittää surrogaattia tai biologista merkkiainetta. Niinpä monia hiljattain tunnistetuista riskeistä, jotka liittyvät Lemtradaan, ei voida ennakoida eikä juuri välttääkään. Tällaisissa tilanteissa alemtutsumabin käyttö on tarpeen rajoittaa niihin potilaisiin, jotka hyötyvät hoidosta eniten ja jotka voivat olla valmiita hyväksymään hoitoon liittyvät vakavat riskit. Käyttöaiheen rajaamisen lisäksi tähän sisältyvät myös vasta-aiheet, jotka koskevat niitä potilasalaryhmiä, joilla arvioidaan olevan muita suurempi riski vakavien haittavaikutusten kehittymiselle riskitekijöiden vuoksi.

Tässä tilanteessa, ja kun otetaan huomioon myös tieteellisen neuvonnan työryhmän näkemys, PRAC päätti, että Lemtrada on määritettävä taudin kulkuun vaikuttavaksi lääkehoidoksi niiden erittäin aktiivista aaltoilevaa MS-tautia sairastavien aikuisten hoidossa, jotka kuuluvat seuraaviin potilasryhmiin:

- potilaat, joiden sairaus on erittäin aktiivinen huolimatta siitä, että heillä on takanaan täysimittainen ja riittävä hoitajakso vähintään yhdellä sairauden kulkuun vaikuttavalla lääkkeellä, tai
- potilaat, joilla on nopeasti etenevä vaikea aaltomainen MS-tauti (määritelmä: vähintään kaksi toimintakykyä heikentävää relapsia vuodessa ja vähintään yksi gadoliniumilla tehostuva leesio aivojen magneettikuvassa tai T2-leesiokuorman merkittävä lisääntyminen edelliseen magneettikuvaan verrattuna).

Tämän päätelmän osalta PRAC toteaa, että erittäin tehokkaiden sairauden kulkuun vaikuttavien lääkehoitojen varhaista aloittamista potilailla, joilla on erittäin aktiivinen (aggressiivinen) tai nopeasti etenevä aaltomainen MS-tauti, pidetään yhä laajemmin strategiana, jolla ehkäistään tai lykätään peruuttamattomia vaurioita, joita aiheutuu sairauden alkuvaiheessa³. Uusimmat pitkäaikaisen seurantavaiheen sisältävät tutkimukset aaltomaisesta MS-taudista ovat osoittaneet, että sairauden kulkuun vaikuttavilla lääkehoidoilla vähennetään niiden potilaiden määrää, joiden sairaus muuttuu toissijaisesti eteneväksi MS-taudiksi, verrattuna niiden potilaiden määrään, jotka eivät ole saaneet hoitoa ja joiden sairaus etenee.

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.

Kun potilaalle valitaan tarkoituksenmukaisinta ja tehokkainta hoitoa, on otettava huomioon myös turvallisuusprofiili ja se, voidaanko riskejä hallita tehokkaasti. Riskialttiit potilasryhmät, kuten potilaat, joilla on vakava aktiivinen infektio, siihen asti, kunnes infektio on parantunut täysin; potilaat, joilla on kontrolloimaton hypertensio; potilaat, joilla on ollut kaulan ja pään alueen valtimoiden dissekoituma, halvaus, angina pectoris tai sydäninfarkti, sekä koagulopatiaa sairastavat potilaat, jotka saavat verihutaleiden toimintaa estäviä lääkkeitä tai antikoagulantteja, on määritettävä vasta-aiheisiksi. Myös potilaat, joilla on muita samanaikaisia autoimmuunisairauksia (MS-taudin lisäksi), on määritettävä vasta-aiheisiksi, jotta minimoidaan uusien autoimmuunisairauksien kehittymisen riski.

Jotta voitaisiin varmistaa, että potilaita seurataan asianmukaisesti ennen alemtutsumabi-infuusion antamista sekä sen aikana ja sen jälkeen ja että edellä mainitut riskit diagnosoidaan nopeasti ja hoidetaan viipymättä ja asianmukaisesti, alemtutsumabi-infuusio on annettava sairaalassa siten, että käytettävissä on asiantuntijoita ja asianmukaiset laitteet riskien hallitsemiseksi. Myyntiluvan haltija ehdotti, että ehtoihin sisällytettäisiin myös hoidon antaminen siihen erikoistuneissa infuusiokeskuksissa, joista potilaat voitaisiin siirtää nopeasti tehohoitoon. PRAC kuitenkin katsoo, että lääketieteen muiden erikoisalojen asiantuntijoiden (kuten kardiologien) sekä haittavaikutusten nopeassa diagnosoinnissa ja hoidossa tarvittavien laitteiden saatavuus edellyttää sairaalaympäristöä. PRAC arvioi suositusta pidentää potilaan seuranta-aikaa sairaalassa (jopa viiteen vuorokauteen viimeisen infuusion jälkeen), jolloin mahdollisesti kehittyvät vakavat haittavaikutukset voitaisiin tunnistaa ja hoitaa nopeasti. PRAC päätyi kuitenkin siihen, ettei näin pitkä sairaalahoido ole välttämättä toteutettavissa, ja totesi tieteellisen neuvonnan ryhmän tavoin, että sellaisia tietoja, joiden mukaan tämä vaikuttaisi infuusion jälkeisten haittavaikutusten hoitoon merkittävästi, on niukasti.

Lisäksi on ehdotettu uusia infuusio-ohjeita, jotta infuusioon ajallisesti liittyvät vakavat haittavaikutukset voitaisiin tunnistaa ja hoitaa nykyistä aikaisemmin. Sen lisäksi, että sydämen ja verisuonten toimintaa on valvottava tiiviisti ennen infuusiota, sen aikana ja sen jälkeen, on annettu uusi suositus mitata verihutaleiden määrä ennen infuusiojaksoa ja maksan transaminaasiarvot kerran kuukaudessa infuusiojakson jälkeen.

Tällä hetkellä potilaiden turvallisuuden seuranta suositellaan aloitettavan ensimmäisen hoitojakson aikana, ja sitä tulee jatkaa 48 kuukautta viimeisestä hoitojaksosta. Terveystieteiden ammattilaisten on kuitenkin tiedettävä, että yksittäistapauksissa autoimmuunisairauksia voi ilmaantua tai niitä voidaan diagnosoida vielä myöhemminkin.

On ilmoitettu tapauksista, joissa potilaille on kehittynyt keuhkoembolia, verisuonitulehdus, keskushermoston autoimmuunisairaus ja Guillain-Barrén oireyhtymä. Tämänhetkisen näytön perusteella Lemtradaan liittyvää syy-seuraussuhdetta ei voida vahvistaa. Myös monia muita autoimmuunisia haittatapahtumia, jotka liittyvät Lemtradaan ajallisesti läheisesti, on ilmoitettu, mutta mahdolliseen syy-seuraussuhteeseen liittyy epävarmuustekijöitä, ja näiden haittatapahtumien tiivistä seurantaa on jatkettava tulevaisuudessa.

Tulevissa määräämiskäytännöissä turvallisuuskatsauksissa myyntiluvan haltijan odotetaan toimittavan kumulatiivisia katsauksia ja käsittelevän seuraavia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita: verisuonitulehdus, keskushermostoon kohdistuva tulehdus, Guillain-Barrén oireyhtymä, tyypin 1 diabetes, lihasheikkousoireyhtymä, lihastulehdus, sarkoidoosi, keuhkotulehdus ja Epstein-Barr-viruksen aiheuttama hepatiitti.

Huolta aiheuttavat myös markkinoille tulon jälkeen ilmoitettujen kuolemantapausten määrä sekä tapaukset, joissa alemtutsumabi-infuusion jälkeinen latenssiaika on ollut lyhyt. Huomioon on otettava myös se, että potilaat, jotka kuolivat lyhyen ajan (30 päivän) kuluttua Lemtrada-hoidosta, olivat melko nuoria. Näiden huolenaiheiden käsittelemiseksi on tehtävä myyntiluvan myöntämisen jälkeinen turvallisuustutkimus.

Tutkimusta tarvitaan myös siksi, että voidaan arvioida tässä arviointimenettelyssä hyväksytyjen riskiminimointitoimien tehokkuus. Hiljattain tunnistetut haittavaikutukset ovat vakavia eikä niitä voida ennakoida. Siksi on tärkeää tietää, noudatetaanko nyt määrättyjä uusia toimenpiteitä kliinisessä käytännössä.

Lisäksi Lemtradan myyntiluvan haltija lähettää terveydenhuollon ammattilaisille kirjeen, jossa heille tiedotetaan tämän arvioinnin tuloksista. Lisäksi terveydenhuollon ammattilaisten ja potilaiden perehdytysmateriaalit päivitetään.

Kaiken edellä esitetyn perusteella PRAC katsoi, että Lemtradan hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin ja perehdytysmateriaaleihin tehdään edellä kuvatun mukaiset muutokset ja kunhan edellä kuvatut lääketurvatoiminnan lisätoimet toteutetaan. Näin ollen komitea suosittelee, että Lemtradan myyntiluvan ehtoja muutetaan.

PRAC:n suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Komitea aloitti asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen Lemtradaa koskevan menettelyn.
- PRAC arvioi tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot seuraavista seikoista: markkinoille tulon jälkeinen käyttö, kliiniset tutkimukset kuolemantapausten osalta, kardiovaskulaariset haittatapahtumat, joilla on ajallisesti läheinen yhteys Lemtrada-infuusioihin, ja immuunivälitteiset sairaudet. Lisäksi se arvioi kirjallisesti toimitetut ja suullisesti annetut tiedot. PRAC otti huomioon myös neurologian tieteellisen neuvonnan ryhmän esittämät näkemykset.
- PRAC katsoi, että seuraavia haittavaikutuksia voi esiintyä ajallisesti lähellä Lemtrada-infuusiota: sydänlihaskeskemia, sydäninfarkti, verenvuodosta johtuva halvaus, kaulan ja pään alueen valtimoiden dissekoituma, keuhkorakkuloiden verenvuoto ja trombosytopenia. Lisäksi PRAC katsoi, että alemtutsumabiin liittyy immuunivälitteisiä sairauksia, joita ovat esimerkiksi autoimmuunihepatiitti, hemofilia A ja hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi, ja niitä voi ilmentua kuukausia tai jopa vuosia viimeisen hoitokerran jälkeen. PRAC totesi, että näitä riskejä, jotka ovat vakavia ja jotka voivat joissakin tapauksissa johtaa kuolemaan, ei juuri voida ennakoida.
- Tämän vuoksi PRAC suosittelee, että Lemtrada-hoito on rajattava seuraaviin erittäin aktiivista aaltomaista MS-tautia sairastaviin potilasryhmiin:
 - potilaat, joiden sairaus on erittäin aktiivinen huolimatta siitä, että heillä on takanaan täysimittainen ja riittävä hoitajakso vähintään yhdellä sairauden kulkuun vaikuttavalla lääkkeellä, tai
 - potilaat, joilla on nopeasti etenevä vaikea aaltomainen MS-tauti (määritelmä: vähintään kaksi toimintakykyä heikentävää relapsia vuodessa ja vähintään yksi gadoliniumilla tehostuva leesio aivojen magneettikuvassa tai T2-leesiokuorman merkittävä lisääntyminen edelliseen magneettikuvaan verrattuna).
- Lemtrada on määritettävä vasta-aiheiseksi potilaille, joilla on tai on ollut
 - vakava aktiivinen infektio, kunnes se on täysin parantunut
 - kontrolloimaton hypertensio
 - kaulan ja pään alueen valtimoiden dissekoituma

- halvaus
 - angina pectoris tai sydäninfarkti
 - koagulopatia (potilaat, jotka saavat verihutaleiden toimintaa estäviä lääkkeitä tai antikoagulanttilääkitystä)
 - samanaikaisia autoimmuunisairauksia (muuta kuin MS-tauti).
- Lisäksi PRAC suositteli, että Lemtradaa on annettava ainoastaan sairaalassa, jotta potilas voidaan siirtää tarvittaessa nopeasti tehohoitoon.
 - PRAC antoi myös muita suosituksia, joiden mukaan potilaita on seurattava ennen infuusiota, sen aikana ja sen jälkeen, jotta haittavaikutukset voitaisiin diagnosoida ja hoitaa ajoissa.
 - Koska riskit ovat vakavia eikä niitä voida ennakoida ja koska tehokas riskinminimointi on keskeinen suotuisaa hyöty-riskisuhdetta tukeva osatekijä, on tehtävä lääkkeidenkäyttötutkimus, jotta voitaisiin arvioida riskinminimointitoimien tehokkuus.
 - PRAC katsoo myös, että tällä hetkellä tietoa kuolleisuuden ilmaantuvuudesta on vähän. Siksi myyntiluvan haltijan on tutkittava kuolleisuuden ilmaantuvuutta Lemtradalla hoidetuilla potilailla ja verrattava sitä asianmukaiseen potilaspopulaatioon.

Kaiken edellä esitetyn perusteella PRAC katsoi, että Lemtradan hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin ja perehdytysmateriaaleihin tehdään edellä kuvatun mukaiset muutokset ja kunhan edellä kuvatut lääketurvatoiminnan lisätoimet toteutetaan.

Näin ollen komitea suosittelee, että Lemtradan myyntiluvan ehtoja muutetaan.

Lääkevalmistekomitean lausunto

Arvioituaan PRAC:n suosituksen lääkevalmistekomitea hyväksyy PRAC:n yleiset johtopäätökset ja suosituksen perusteet.