

## **Prilog IV.**

### **Znanstveni zaključci**

## Znanstveni zaključci

Tijekom jedinstvene procjene periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUSA) za lijek Lemtrada (EMA/H/C/PSUSA/00010055/201809), pored poznatog sigurnosnog profila alemtuzumaba istaknute su sljedeće nove i ozbiljne zabrinutosti u pogledu sigurnosti za koje Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC) smatra da su vrlo zabrinjavajući:

- smrtni slučajevi: tijekom PSUSA postupka utvrđeno je nekoliko smrtnih slučajeva koji ukazuju na to da bi postojeće preporuke za praćenje mogle biti nedostatne.
- kardiovaskularni štetni događaji u bliskoj vremenskoj povezanosti s infuzijama lijeka Lemtrada (npr. srčana ishemija i infarkt miokarda, ishemijski i hemoragijski moždani udar, arterijska disekcija, plućno krvarenje i embolija, vaskulitis i trombocitopenija), uključujući mogući mehanistički odnos s tim štetnim događajima.
- imunosno posredovane bolesti kao što je autoimuni hepatitis, oštećenje jetre, bolesti središnjeg živčanog sustava posredovane autoimunim poremećajima i Guillain-Barréov sindrom.

Ograničene informacije, uključujući nedostatak detaljnih informacija o pojedinačnim slučajevima, onemogućile su temeljitu procjenu njihovog utjecaja na omjer rizika i koristi lijeka Lemtrada s obzirom na vremensko ograničenje za ocjenu u okviru PSUSA postupka.

Na temelju prethodno navedenog, Europska komisija pokrenula je 11. travnja 2019. postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 i od Agencije zatražila ocjenjivanje navedenih zabrinutosti u pogledu sigurnosti i njihovog utjecaja na omjer koristi i rizika za lijek Lemtrada odobren centraliziranim postupkom. Europska komisija zatražila je od Agencije da iznese svoje mišljenje o tome treba li odobrenje za stavljanje u promet ovog lijeka zadržati, izmijeniti, obustaviti ili opozvati.

Osim toga, Europska komisija zatražila je da Agencija što je prije moguće iznese svoje mišljenje o potrebi uvođenja privremenih mjera kako bi se zajamčila sigurna i učinkovita primjena ovog lijeka.

Sadašnja se preporuka odnosi samo na privremenu mjeru koju preporučuje PRAC za lijek Lemtrada na temelju trenutno dostupnih preliminarnih podataka. Tim privremenim mjerama ne dovodi se u pitanje ishod pregleda na temelju postupka iz članka 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004, koji je u tijeku.

## Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

Lijek Lemtrada (alemtuzumab) indiciran je za odrasle bolesnike s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom (RRMS) koji imaju aktivnu bolest definiranu kliničkim značajkama ili značajkama vidljivima u pretragama oslikavanja. Multipla skleroza (MS) upalna je i neurodegenerativna bolest središnjeg živčanog sustava koju obilježavaju upala, demijelinizacija i gubitak neurona. U patogenezu multiple skleroze uključeni su T i B limfociti. Alemtuzumab se veže na CD52, antigen na površini stanice prisutan u visokim koncentracijama na T i B limfocitima i u nižim koncentracijama na NK stanicama, monocitima i makrofagima. CD52 nije uopće prisutan ili je prisutan u vrlo niskim koncentracijama na neutrofilima, stanicama plazme ili matičnim stanicama u koštanoj srži. Alemtuzumab djeluje putem stanične citolize ovisne o protutijelima i lize posredovane komplementom, nakon vezivanja na T i B limfocite na površini stanice. Mehanizam kojim alemtuzumab ostvaruje svoje terapijske učinke u multiploj sklerozi nije poznat, no mogao bi uključivati imunomodulatorno djelovanje putem deplecije i repopulacije limfocita.

Tijekom postupka jedinstvene procjene periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUSA) za lijek Lemtrada u razdoblju od 13. rujna 2017. do 12. rujna 2018. bile su dostupne ograničene informacije o novim i ozbiljnim zabrinutostima u pogledu sigurnosti, uključujući nedostatak detaljnih informacija o

pojedinačnim slučajevima, što je onemogućilo temeljitu procjenu. Te zabrinutosti u pogledu sigurnosti odnose se na:

*kardiovaskularne reakcije (uključujući cerebrovaskularne događaje) koje su vremenski povezane s primjenom alemtuzumaba*

Utvrđeno je nekoliko slučajeva s različitim kardiovaskularnim reakcijama u uskoj vremenskoj povezanosti s primjenom alemtuzumaba. Mnogi su bili opasni po život ili su imali smrtni ishod.

Uska vremenska povezanost s infuzijom alemtuzumaba zajednička je tim kardiovaskularnim reakcijama jer je većina slučajeva nastupila tijekom liječenja ili unutar jednog do tri dana od posljednje infuzije. Ta vremenska povezanost s infuzijama alemtuzumaba upućuje na uzročnu povezanost.

Uočeno je da je u nekim slučajevima zabilježen porast krvnog tlaka. Prema postojećim preporukama, promatranje reakcija povezanih s infuzijom treba provoditi tijekom infuzije i dva sata nakon infuzije. Unatoč tim preporukama, u većini slučajeva nije bilo moguće predvidjeti te kardiovaskularne reakcije prije otpusta iz bolnice, a reakcije su nastupile izvan bolnice. Stoga se postavlja pitanje mogu li postojeće mjere svođenja rizika na najmanju moguću mjeru ublažiti rizik od pojave tih kardiovaskularnih reakcija.

*imunosno posredovane reakcije*

Autoimuni poremećaji važan su utvrđen rizik pri primjeni alemtuzumaba. Utvrđene su nove, po život opasne i potencijalno smrtonosne imunosno posredovane reakcije.

Utvrđeni su slučajevi hemofagocitne limfohistiocitoze (HLH). HLH je po život opasno stanje teške hiperinflamacije uzrokovane nekontroliranim širenjem aktiviranih limfocita i makrofaga. Vrijeme nastupanja odgovaralo je vremenu rekonstitucije imunosnog sustava nakon deplecije B i T limfocita nakon liječenja lijekom Lemtrada.

Osim toga, prijavljeno je nekoliko slučajeva autoimunog hepatitisa (AIH) uključujući smrtnu slučajevu.

Slučajevi hemofagocitne limfohistiocitoze i autoimunog hepatitisa upućuju na to da unatoč preporukama za intenzivno praćenje i oprez u pogledu imunosno posredovanih reakcija do 48 mjeseci nakon posljednjeg ciklusa liječenja nije bilo moguće poduzeti odgovarajuće mjere za njihovo pravovremeno otkrivanje. Stoga se postavlja pitanje jesu li postojeće mjere svođenja rizika na najmanju moguću mjeru učinkovite.

U izvješćima iz literature<sup>1, 2, 3</sup> istaknute su lezije središnjeg živčanog sustava posredovane B limfocitima s vremenom nastupa od šest mjeseci nakon infuzije alemtuzumaba. Te su slučajeve obilježile specifične lezije utvrđene oslikavanjem magnetskom rezonancijom i neočekivano visok ukupan broj B limfocita, što može ukazivati na aktivaciju bolesti posredovanu B limfocitima. Na temelju toga autori navedenih radova pretpostavljaju da bi autoimuna reakcija u rijetkim slučajevima mogla biti usmjerena na središnji živčani sustav.

---

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

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

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

### *smrtni slučajevi*

Nekoliko ozbiljnih rizika u vezi s primjenom alemtuzumaba rezultiralo je smrtnim ishodom unatoč praćenju bolesnika i pridržavanju postojećih mjera svođenja rizika na najmanju moguću mjeru, kao što je premedikacija.

Iako je djelotvornost alemtuzumaba u bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom provjerena, te nove i ozbiljne zabrinutosti u pogledu sigurnosti mogu utjecati na omjer koristi i rizika lijeka Lemtrada. Osim toga, postoje ozbiljne sumnje u pogledu toga jesu li postojeće mjere svođenja rizika na najmanju moguću mjeru dostatne za odgovarajuće upravljanje rizicima povezanim s alemtuzumabom u postojećoj ciljnoj populaciji.

S obzirom na ozbiljnost primijećenih događaja te dok se ne dovrši detaljan pregled podataka, potrebno je ograničiti izloženost novih bolesnika alemtuzumabu uvođenjem izmjena u informacije o lijeku.

Stoga je PRAC preporučio da se novo liječenje lijekom Lemtrada može započeti samo u odraslih bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom u kojih je bolest visoko aktivna usprkos potpunom i odgovarajućem ciklusu liječenja barem dvjema terapijama koje mijenjaju tijekom bolesti, ili u odraslih bolesnika s visoko aktivnom relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom u kojih su sve druge terapije koje mijenjaju tijekom bolesti kontraindicirane ili su iz drugih razloga neprikladne.

PRAC je nadalje smatrao važnim i da se mjere svođenja rizika na najmanju moguću mjeru koje se preporučuju u procjeni u okviru trenutnog PSUSA postupka provode zajedno s privremenim mjerama. PRAC je u okviru PSUSA postupka preporučio dodavanje upozorenja u vezi s ozbiljnim reakcijama koje su vremenski povezane s infuzijom alemtuzumaba, uključujući plućno alveolarno krvarenje, infarkt miokarda, moždani udar (uključujući ishemijski i hemoragijski moždani udar), disekciju kraniocervikalnih arterija (npr. vertebralnu ili karotidnu arterijsku disekciju). Dodana su i nova upozorenja koja se odnose na autoimuni hepatitis, oštećenje jetre i hemofagocitnu limfocitocitozu. Nadalje, dodaju se nove nuspojave: plućno alveolarno krvarenje, hemofagocitna limfocitocitoza, infarkt miokarda, moždani udar (uključujući ishemijski i hemoragijski moždani udar), disekcija kraniocervikalnih arterija i neutropenija.

### **Razlozi za preporuku PRAC-a**

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak temeljem članka 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 koji je proizašao iz podataka o farmakovigilanciji za lijek Lemtrada, posebno u pogledu potrebe donošenja privremenih mjera u skladu s člankom 20. stavkom 3. Uredbe (EZ) br. 726/2004, uzimajući u obzir osnove utvrđene u članku 116. Direktive 2001/83/EZ.
- PRAC je pregledao dostupne podatke o kardiovaskularnim reakcijama, uključujući podatke koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u okviru PSUSA postupka. Utvrđeno je nekoliko slučajeva s različitim kardiovaskularnim reakcijama, uključujući plućno alveolarno krvarenje, infarkt miokarda, ishemijski i hemoragijski moždani udar te arterijsku disekciju. Mnogi od tih slučajeva bili su opasni po život ili su imali smrtni ishod. Uska vremenska povezanost s infuzijom alemtuzumaba zajednička je tim kardiovaskularnim reakcijama, što upućuje na uzročnu povezanost.
- PRAC je pregledao i dostupne podatke o imunosno posredovanim štetnim događajima, uključujući podatke koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u okviru

PSUSA postupka. Utvrđene su nove po život opasne i potencijalno smrtonosne imunosno posredovane nuspojave, uključujući hemofagocitnu limfohistiocitozu i autoimuni hepatitis. PRAC je također uočio da su u nedavno objavljenim izvješćima iz literature istaknute lezije središnjeg živčanog sustava posredovane B limfocitima s vremenom nastupanja od šest mjeseci nakon infuzije alemtuzumaba.

- Osim toga, nekoliko smrtnih slučajeva utvrđeno je u literaturi i u bazi podataka Eudravigilance. Informacije o nekim smrtnim slučajevima ukazuju na to da bi postojeće preporuke za praćenje mogle biti nedostatne.
- Iako je djelotvornost alemtuzumaba u bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom provjerena, PRAC je zamijetio da te nove i ozbiljne zabrinutosti u pogledu sigurnosti mogu utjecati na omjer koristi i rizika lijeka Lemtrada te je kao privremenu mjeru potrebno ograničiti izloženost bolesnika alemtuzumabu dok se ne dovrši detaljan pregled podataka. S obzirom na ozbiljnost primijećenih događaja, PRAC je stoga preporučio privremene izmjene informacija o lijeku kako bi se u novih bolesnika ograničila primjena alemtuzumaba na odrasle osobe s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom u kojih je bolest visoko aktivna usprkos potpunom i odgovarajućem ciklusu liječenja barem dvjema terapijama koje mijenjaju tijekom bolesti, ili na odrasle osobe s visoko aktivnom relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom u kojih su sve druge terapije koje mijenjaju tijekom bolesti kontraindicirane ili su iz drugih razloga neprikladne.
- PRAC je nadalje smatrao važnim i da se mjere svođenja rizika na najmanju moguću mjeru koje se preporučuju u procjeni u okviru trenutnog PSUSA postupka provode zajedno s privremenim mjerama. PRAC je u okviru PSUSA postupka preporučio dodavanje upozorenja u vezi s ozbiljnim reakcijama koje su vremenski povezane s infuzijom alemtuzumaba, uključujući plućno alveolarno krvarenje, infarkt miokarda, moždani udar (uključujući ishemijski i hemoragijski moždani udar), disekciju kraniocervikalnih arterija (npr. vertebralnu ili karotidnu arterijsku disekciju). Dodana su i nova upozorenja koja se odnose na autoimuni hepatitis, oštećenje jetre i hemofagocitnu limfohistiocitozu. Nadalje, dodaju se nove nuspojave: plućno alveolarno krvarenje, hemofagocitna limfohistiocitoza, infarkt miokarda, moždani udar (uključujući ishemijski i hemoragijski moždani udar), disekcija kraniocervikalnih arterija i neutropenija.

S obzirom na prethodno navedeno, Odbor smatra da omjer koristi i rizika za lijek Lemtrada (alemtuzumab) ostaje povoljan uz uvjet dogovorenih privremenih izmjena informacija o lijeku. Posljedično tomu, Odbor preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijeka Lemtrada (alemtuzumab).

Ova preporuka ne dovodi u pitanje konačne zaključke postupka koji je u tijeku temeljem članaka 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004.