

IV. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

Háttér-információ

A Lemtrada-ra vonatkozó (EMA/H/C/PSUSA/00010055/201809) időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés (PSUSA) értékelése során a következő új és komoly biztonsági aggályok merültek fel az alemtuzumab ismert biztonságossági profilja mellett, amelyek súlyos aggályokat vetettek fel a farmakovigilanciái kockázatfelmérési bizottságban (PRAC):

- Halálos kimenetelű esetek: A PSUSA eljárása során több halálos kimenetelű esetet azonosítottak, ami azt jelzi, hogy a jelenlegi monitorozási ajánlások elégtelenek lehetnek.
- Szív- és érrendszeri nemkívánatos események (például ischaemiás szívbetegség és myocardialis infarctus, ischaemiás és vérzéses stroke, artériás dissectio, tüdővérzés és -embólia, vasculitis és thrombocytopenia) és a Lemtrada infúzió beadásának szoros időbeli összefüggése, beleértve a nemkívánatos események és a hatásmechanizmus közötti lehetséges kapcsolatot.
- Immunmediált betegségek, mint az autoimmun hepatitis, májkárosodás, autoimmun eredetű központi idegrendszeri betegség és Guillain-Barré-szindróma (GBS).

A PSUSA értékelés során korlátozott információk álltak rendelkezésre, beleértve az egyes esetekkel kapcsolatos, részletes adatok hiányát, ami megakadályozta az alapos értékelést.

2019. április 10-én az Európai Bizottság ezért a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti, farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást kezdeményezett, és felkérte a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a fenti biztonságossági aggályok hatását a Lemtrada előny-kockázat profiljára, és fogalmazzon meg ajánlást arra vonatkozóan, hogy a vonatkozó forgalombahozatali engedélyt fenntartsák, módosítsák, felfüggeszték vagy visszavonják-e.

Az eljárás kezdetén ideiglenes intézkedéseket vezettek be a betegek védelme érdekében, amíg a részletes értékelés tartott. Ideiglenes intézkedésként azt javasolták, hogy *új Lemtrada-kezelést csak olyan, relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben szenvedő felnőtt betegeknél lehessen megkezdni, akiknek a betegsége a legalább két másik betegségmódosító gyógyszerrel végzett, teljes és megfelelő kezelés ellenére magas aktivitású, illetve olyan, magas aktivitású, relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben szenvedő felnőtteknél, akiknél minden más betegségmódosító kezelés ellenjavallt vagy más módon nem megfelelő.*

A PRAC általi tudományos értékelés átfogó összegzése

Az alemtuzumab hatékonysága a relapszáló-remittáló sclerosis multiplex esetében megalapozott és hosszú távon igazolt a betegség számos különböző paramétere vonatkozásában. Ez a hatékonysági szint számos betegpopulációban kimutatható, amit az alemtuzumab klinikai vizsgálataiban a résztvevők különböző alcsoportjaiban kapott eredmények konzisztenciája is bizonyít.

A jelen felülvizsgálat részeként a Lemtrada-val kapcsolatosan több súlyos, életveszélyes és a beteg aktivitását korlátozó kockázatot vizsgáltak. Az akut coronaria szindrómát és a cerebrovasculáris eseményeket, beleértve az artériás dissectiót és a vérzéses stroke-ot, a tüdővérzést és az átmeneti thrombocytopeniát, az alemtuzumab-infúzió beadásával szoros időbeli összefüggést mutató

kockázatként azonosították. Úgy vélték, hogy ezek a kockázatok a citokinfelszabadulási szindrómával kapcsolatosak, amelyről az alemtuzumab kapcsán beszámoltak a szakirodalomban^{1,2}.

A felülvizsgálatot követően ismét megerősítették, hogy a Lemtrada szekunder autoimmun betegségeket vált ki, beleértve az autoimmun hepatitiszt, thyroiditist, immun thrombocytopeniás purpurát, szerzett hemophilia A-t, nephropathiákat, cytopeniákat és olyan súlyos immunológiai reakciókat, mint a haemophagocytás lymphohistiocytosis. A Lemtrada alkalmazásával kapcsolatosan poliautoimmunitás eseteiről is beszámoltak.

Az eljárás során egyéb új mellékhatásokat is azonosítottak, amelyekről szintén úgy gondolják, hogy összefüggnek a Lemtrada-val, mint például az Epstein-Barr vírus reaktivációja.

Az alemtuzumab egyik általános jellemzője, amely befolyásolja a biztonságossági profilját és a kockázatkezelést, a nagyon hosszú terápiás hatás és ennek köszönhetően a kevésbé gyakori adagolás. Az alemtuzumab hosszan tartó hatása miatt ezért a kezelés felfüggesztése kockázatkezelési szempontból korlátozott értéket képvisel.

Még nem azonosítottak helyettesítő vagy biológiai markert a súlyos citokinfelszabadulás vagy az autoimmunitás kockázatának kitett betegek vonatkozásában. Ezért a Lemtrada-val kapcsolatosan újonnan azonosított kockázatok közül számos nem előrejelezhető és többségében elkerülhetetlen. Ilyen körülmények között az alemtuzumab alkalmazását olyan betegekre kell korlátozni, akik számára a legelőnyösebb lenne a kezelés, és akik készek lennének elfogadni a kezeléssel társuló súlyos kockázatokat. Nem csupán a terápiás javallatok korlátozása tartozik ide, hanem az ellenjavallatok kiterjesztése is azokra az alpopulációkra, akiknél – kockázati tényezők miatt – várhatóan magasabb a súlyos mellékhatások kialakulásának kockázata.

Ebben a kontextusban, illetve figyelembe véve a tudományos tanácsadó csoport tanácsát, a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a Lemtrada egyetlen betegségmódosító kezelésként a magas aktivitású relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben (RRMS) szenvedő felnőtteknél az alábbi betegcsoportoknál legyen javallott:

- legalább egy betegségmódosító gyógyszerrel végzett, teljes és megfelelő kezelés ellenére magas aktivitású betegségben szenvedő betegek, illetve
- gyorsan kialakuló, súlyos relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben szenvedő betegek, akiknél egy év alatt legalább 2, a beteg aktivitását korlátozó relapszus jelentkezik, és a koponya MRI vizsgálat legalább 1 gadolínium-halmozó gócot, vagy az előző MRI vizsgálathoz képest a T2 gócok számának szignifikáns növekedését mutatja.

Ezzel a következtetéssel a PRAC elismeri, hogy a magas hatékonyságú betegségmódosító kezelések korai bevezetését a magas aktivitású (agresszív) vagy gyorsan kialakuló RRMS-ben szenvedő betegeknél egyre inkább stratégiaként tekintik az olyan irreverzibilis károsodás megelőzésére vagy késleltetésére, amely a betegség lefolyása során korán jelentkezik³. Az RRMS hosszú távú utánkövetésére irányuló újabb vizsgálatok azt mutatták, hogy a betegségmódosító kezelések csökkentik azon betegek arányát, akiknél a betegség SPMS-sé progrediált, a kezelésben nem részesülő betegek progressziót mutató hányadához képest.

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.

Továbbá a beteg számára a legmegfelelőbb és leghatásosabb kezelés kiválasztásánál figyelembe kell venni a biztonságossági profilt és a kockázatok hatékony kezelésének lehetőségét. A sebezhető betegcsoportoknál, mint például a teljes gyógyulásig a súlyos aktív fertőzésben szenvedő betegek, a nem kezelt hipertóniás betegek, azok, akiknek a kórelőzményében a nyaki és koponyaúri artériák dissectiója, stroke, angina pectoris vagy myocardialis infarctus szerepelt, valamint ismert coagulopathiás, illetve thrombocyta-aggregációgátló vagy antikoaguláns kezelésben részesült betegek, a kezelést ellenjavallttá kell tenni. A (sclerosis multiplex mellett) egyidejűleg más autoimmun betegségekben szenvedő betegek kezelését szintén kontraindikáltnak kell tenni a további autoimmun betegségek kialakulási kockázatának csökkentése érdekében.

Az alemtuzumab-infúzió előtt, alatt és után a betegek megfelelő monitorozásának biztosítása, a fent említett kockázatok gyors diagnózisa, valamint azonnali és megfelelő kezelése érdekében az alemtuzumab-infúziót olyan kórházban kell beadni, ahol rendelkezésre állnak szakemberek és megfelelő felszerelés a kockázatok kezeléséhez. A forgalombahozatali engedély jogosultja olyan specializálódott infúziós centrumok bevonását javasolta, ahol könnyen hozzáférhető az intenzív ellátás. Ugyanakkor a PRAC meglátása szerint az egyéb szakterületű szakemberek (például kardiológusok) és a mellékhatások időben történő diagnosztizálásához és kezeléséhez szükséges felszerelések kórházi körülményeket igényelnek. A PRAC megvizsgálta a hosszabb ideig (az utolsó infúzió beadása után akár 5 napig) tartó kórházi megfigyelésre vonatkozó ajánlást, amely lehetővé tenné az esetleg fellépő, súlyos mellékhatások azonnali felismerését és kezelését. Végül soron azonban úgy vélték, hogy a hosszú kórházi tartózkodás nem feltétlenül megvalósítható, valamint – ahogy a tudományos tanácsadó csoport is hangsúlyozta – korlátozottak azok az adatok, amelyek arra utalnak, hogy ez jelentős hatással lenne az infúzió után jelentkező mellékhatások kezelésére.

Az infúzió beadására vonatkozó, új instrukciókat is javasoltak, amelyek lehetővé tennék az infúzióval időbeli összefüggést mutató, súlyos mellékhatások korai felismerését és kezelését. Az infúzió előtt, alatt és után a cardiovascularis funkció szoros monitorozása mellett ez tartalmaz még az infúziós ciklus alatt a vérlemezkeszám meghatározására és az infúzió beadását követően havonta végzett májtranszamináz-vizsgálatokra vonatkozó, új javaslatokat is.

Jelenleg a betegek biztonságossági követése javasolt az első kezelés megkezdésétől az utolsó kezelés beadását követő 48 hónapig. Ugyanakkor egyes autoimmun állapotok később is jelentkezhetnek, illetve kerülhetnek diagnosztizálásra, így az egészségügyi szakembereknek tisztában kell lenniük ezzel a lehetőséggel.

Tüdőemboliáról, vasculitusról, központi idegrendszeri autoimmun betegségről és Guillain-Barre-szindrómáról (GBS) számoltak be. A jelenlegi bizonyítékok nem elégségesek ahhoz, hogy a Lemtrada oki szerepére lehessen következtetni. Bizonytalanságok állnak fenn a Lemtrada-val időbeli összefüggésben jelentett, számos egyéb autoimmun nemkívánatos esemény lehetséges ok-okozati kapcsolatát illetően, és ezeket a jövőben továbbra is szorosan monitorozni kell.

A későbbi PSUR-okban a forgalombahozatali engedély jogosultja várhatóan kumulatív áttekintéseket nyújt be és tárgyalja a következő biztonságossági aggályokat: vasculitis, központi idegrendszeri gyulladás, GBS, 1-es típusú diabetes mellitus, myastheniás szindróma, myositis, sarcoidosis, GBS, pneumonitis és EBV hepatitis.

Aggályos a forgalomba hozatal után jelentett halálesetek gyakorisága, beleértve az alemtuzumab-infúzió után rövid idővel bekövetkezett eseteket. Kiemelték a Lemtrada-kezelés után rövid időn (30 napon) belül elhalálozott betegek viszonylag fiatal életkorát is. Egy engedélyezés utáni gyógyszerbiztonsági vizsgálatra van szükség ezen aggályok feloldásához.

A jelen felülvizsgálat során elfogadott kockázatminimalizáló intézkedések hatékonyságát meghatározó vizsgálat is szükséges. Az újonnan azonosított mellékhatások súlyos és nem előrejelezhető jellege miatt fontos megérteni, hogy a klinikai gyakorlatban betartják-e az újonnan bevezetett intézkedéseket.

A Lemtrada forgalombahozatali engedélyének jogosultja az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen tájékoztatást fog szétküldeni, amelyben tájékoztatja az egészségügyi szakembereket a jelen felülvizsgálat eredményéről, és frissíteni fogja az egészségügyi szakembereknek és betegeknek szóló oktatóanyagot.

A fentiek alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a Lemtrada előny-kockázat profilja kedvező marad a fentiekben leírtak szerint a kísérőiratok és az oktatóanyagok módosítása, valamint a kiegészítő farmakovigilanciai tevékenységek mellett. A bizottság ennek következményeként a Lemtrada forgalombahozatali engedélyének feltételeit érintő módosításokat javasolt.

A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a Lemtrada-ra vonatkozóan a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerint indított eljárást.
- A PRAC áttekintette a Lemtrada-infúziókkal szoros időbeli összefüggést mutató, halálos kimenetelű esetekkel, cardiovascularis eseményekkel, valamint immunmediált betegségekkel kapcsolatosan jelenleg a forgalomba hozatalt követően, illetve a klinikai vizsgálatokból rendelkezésre álló adatokat, beleértve az írásban és a szóbeli magyarázat során benyújtott adatokat. A PRAC továbbá megvizsgálta a neurológiai tudományos tanácsadó csoport által kifejtett szempontokat.
- A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a Lemtrada-infúzióval szoros időbeli összefüggésben myocardialis ischaemia, myocardialis infarctus, vérzéses stroke, a nyaki és koponyaűri artériák dissectiója, pulmonalis alveolaris vérzés és thrombocytopenia jelentkezhet. A PRAC továbbá arra a következtetésre jutott, hogy az alemtuzumab immunmediált betegségekkel, például autoimmun hepatitiszsel, hemophilia A-val és haemophagocytás lymphohistiocytosisal (HLH) mutat összefüggést, amelyek az utolsó kezelés után hónapokkal-évekkel később is kialakulhatnak. A PRAC megjegyezte, hogy ezek a súlyos és egyes esetekben akár halálos kimenetelű kockázatok nagyrészt nem előrejelezhetők.
- Ennek következtében a PRAC azt javasolta, hogy a Lemtrada-kezelést a magas aktivitású relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben szenvedő, alábbi betegcsoportokra kell korlátozni:
 - legalább egy betegségmódosító gyógyszerrel végzett, teljes és megfelelő kezelés ellenére magas aktivitású betegségben szenvedő betegek, illetve
 - gyorsan kialakuló, súlyos relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben szenvedő betegek, akiknél egy év alatt legalább 2, a beteg aktivitását korlátozó relapszus jelentkezik, és a koponya MRI vizsgálat legalább 1 gadolínium-halmozó gócot, vagy az előző MRI vizsgálathoz képest a T2 gócok számának szignifikáns növekedését mutatja.
- A Lemtrada továbbá legyen ellenjavallt az alábbi betegeknél:
 - súlyos aktív fertőzések a teljes gyógyulásig;
 - nem kezelt hypertensio;
 - kórelőzményben a nyaki és koponyaűri artériák dissectiója;

- kórelőzményben stroke;
- kórelőzményben angina pectoris vagy myocardialis infarctus;
- coagulopathia, thrombocyta-aggregációgátló vagy antikoaguláns kezelés;
- egyidejűleg fennálló, egyéb autoimmun betegség a sclerosis multiplex mellett.
- Továbbá a PRAC azt javasolta, hogy a Lemtrada-t kizárólag kórházi körülmények között adják be, ahol könnyen hozzáférhető az intenzív ellátás.
- A PRAC további ajánlásokat is tett az infúzió előtt, alatt és után a betegek monitorozására vonatkozóan a mellékhatások időben történő felismerésének és kezelésének biztosítása érdekében.
- A PRAC úgy vélte, hogy a kockázatok súlyos és nem előrejelezhető jellege miatt, és mivel a hatékony kockázatminimalizálás kulcsfontosságú a pozitív előny-kockázat profil alátámasztásához, gyógyszerhasználati esettanulmányra van szükség a kockázatminimalizáló intézkedések hatékonyságának megállapítása érdekében.
- A PRAC továbbá úgy ítélte meg, hogy a mortalitási gyakorisággal kapcsolatos adatok jelenleg korlátozottak, ezért a forgalombahozatali engedély jogosultjának vizsgálnia kell a Lemtrada-val kezelt betegek mortalitási gyakoriságát a releváns betegpopulációhoz képest.

A fentiek alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a Lemtrada előny-kockázat profilja kedvező marad a fentiekben leírtak szerint a kísérőiratok és az oktatóanyagok módosítása, valamint a kiegészítő farmakovigilanciái tevékenységek mellett.

A bizottság ennek következményeként a Lemtrada forgalombahozatali engedélyének feltételeit érintő módosításokat javasolt.

A CHMP véleménye

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.