

IV. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

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 komoly aggályokat vetettek fel a farmakovigilanciai kockázatfelmérési bizottságban (PRAC):

- Halálos kimenetelű esetek: A PSUSA eljárása során több halálos kimenetelű esetet azonosítottak, amelyek azt jelzik, hogy a jelenlegi monitorozási ajánlások elégtelennek bizonyulhatnak.
- Szív- és érrendszeri nemkívánatos események és a Lemtrada infúzió (pl. iszkémiás szívbetegség és miokardiális infarktus, iszkémiás és vérzéses stroke, artéria disszekció, tüdővérzés és -embólia, vaszkulitisz és trombocitopénia) szoros időbeli társulása, beleértve a nemkívánatos események és a hatásmechanizmus közötti lehetséges kapcsolatot.
- Immunmediált betegségek, mint az autoimmun hepatitisz, májkárosodás, autoimmun eredetű központi idegrendszeri betegség és Guillain-Barré-szindróma.

Tekintettel a PSUSA általi értékelés időbeli korlátaira, a korlátozott információk, többek között az egyedi esetekre vonatkozó részletes információk hiánya miatt nem volt lehetséges a Lemtrada előny-kockázat profiljára kifejtett hatásuk alapos értékelése.

A fentiek alapján az Európai Bizottság (EB) 2019. április 11-én a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárást kezdeményezett, és felkérte az Ügynökséget, hogy értékelje a fenti biztonsági problémákat és azoknak a központilag engedélyezett Lemtrada gyógyszerkészítmény előny-kockázat profiljára gyakorolt hatását. Az Európai Bizottság kikérte az Ügynökség véleményét arra vonatkozóan, hogy a jelen készítmény forgalombahozatali engedélyét fenn kell-e tartani, módosítani kell-e, fel kell-e függeszteni, vagy vissza kell-e vonni.

Az Európai Bizottság továbbá felkérte az Ügynökséget, hogy a lehető legrövidebb időn belül véleményezze, szükség van-e átmeneti intézkedésekre a szóban forgó gyógyszerkészítmény biztonságos és hatásos alkalmazásának biztosítása érdekében.

A jelenlegi ajánlás csupán a PRAC által a jelenleg rendelkezésre álló, előzetes adatok alapján a Lemtrada-ra vonatkozóan ajánlott, átmeneti intézkedésekre vonatkozik. Ezek az átmeneti intézkedések nem sértik a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárás részeként folyamatban lévő felülvizsgálat kimenetelét.

A PRAC általi tudományos értékelés átfogó összefoglalása

A Lemtrada (alemtuzumab) a relapszáló-remittáló szklerózis multiplexben (RMS) szenvedő, a klinikai vagy képalkotó jellemzők által meghatározott aktív betegségben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallt. A szklerózis multiplex a központi idegrendszer gyulladásos és neurodegeneratív betegsége, amelyet gyulladás, a mielinhüvely leépülése és az idegsejtek elhalása jellemez. Mind a T-, mind a B-limfociták érintettek a szklerózis multiplex kórfejlődésében. Az alemtuzumab a CD52-höz, egy sejtfelszíni antigénhez kötődik, amely nagy koncentrációban van jelen a T- és B-limfocitákon, és kisebb koncentrációban van jelen természetes ölősejteken, monocitákon és makrofágokon. Neutrofileken, plazmasejteken és csontvelői őssejteken csak nagyon kis számban vagy egyáltalán nem mutatható ki CD52. Az alemtuzumab antitestfüggő celluláris citolízis és komplement-mediált lízis révén fejt ki hatását, a T- és B-limfociták sejtfelszínéhez történő kötődés után. Még nem teljesen tisztázott, hogy az alemtuzumab milyen mechanizmus útján fejt ki terápiás hatását a szklerózis multiplex esetén,

azonban immunmoduláns hatások valószínűsíthetőek a limfociták számának csökkenése és repopulációja révén.

A 2017. szeptember 13. és 2018. szeptember 12. közötti időszakra vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentés (PSUSA) értékelési eljárása során a Lemtrada-t illetően korlátozott információ állt rendelkezésre az újonnan felmerülő és súlyos biztonsági problémákról, beleértve az egyedi esetekre vonatkozó részletes információk hiányát, ami eleve kizárja az alapos értékelést. Ezek a biztonsági problémák a következőkhöz kapcsolódnak:

Az alemtuzumab használatához kapcsolódó átmeneti szív- és érrendszeri (beleértve a agyérrendszeri) reakciók

Számos olyan szív- és érrendszeri reakcióval járó esetet azonosítottak, amelyek szoros időbeli kapcsolatot mutattak az alemtuzumab alkalmazásával. Ezek sok esetben életveszélyesek vagy halálos kimenetelűek voltak.

Az ilyen szív- és érrendszeri reakciók közös tulajdonsága volt, hogy szoros időbeli összefüggést mutattak az alemtuzumab-infúzióval, mivel az esetek többségében az utolsó infúziót követő 1–3 napon belül fordultak elő. Az alemtuzumab-infúziókkal való időbeli kapcsolat az ok-okozati összefüggésre utal. Meg kell jegyezni, hogy egyes esetekben vérnyomás-emelkedést dokumentáltak. A meglévő ajánlások szerint az infúzióhoz kapcsolódó reakciók (ún. IAR-ok) megfigyelését az infúzió alatt és az azt követő két órában kell végezni. Ezen ajánlások ellenére az esetek többségében nem lehetett előre megjósolni ezeket a szív- és érrendszeri reakciókat a kórházi elbocsátást megelőzően, és a reakciók kórházi környezeten kívül jelentkeztek. Ezért kérdéses, hogy a kockázat minimalizálására irányuló jelenlegi intézkedések képesek-e csökkenteni a szív- és érrendszeri reakciók előfordulásának kockázatát.

Immunmediált reakciók

Az autoimmun rendellenességek az alemtuzumab egyik legfőbb azonosított kockázatai közé tartoznak. Új, életveszélyes és potenciálisan halálos kimenetelű, immunmediált reakciókat azonosítottak.

Hemofagocitászindrómás (HLH) eseteket azonosítottak. A HLH az aktivált limfociták és makrofágok ellenőrizetlen szaporodása által létrejövő, súlyos fokozott gyulladás életveszélyes állapota. Időbeli kialakulása megfelel a Lemtrada-kezelés utáni B- és T-limfocita csökkenést követő immunrendszer helyreállítás időbeli lefutásának.

Emellett az autoimmun hepatitisz (AIH) számos esetéről, beleértve halálos kimenetelekről, számoltak be.

A HLH és AIH esetek arra utalnak, hogy azon javaslatok ellenére, melyek szerint az utolsó kezelés után 48 hónapig intenzív monitorozás és az immunmediált reakciókra történő fokozott odafigyelés ajánlott, nem lehetett megfelelő intézkedéseket hozni, mellyel azok elég korán kimutathatók. Ezért kérdéses, hogy a jelenlegi kockázatminimalizáló intézkedések hatékonyak-e.

A szakirodalmi adatok^{1, 2, 3} rávilágítottak a B-sejt által közvetített, központi idegrendszeri (CNS) léziókra, amelyek 6 hónappal az alemtuzumab-infúzió beadását követően kezdődtek. Ezeket az eseteket az MRI-vizsgálattal kimutatott léziók és a váratlanul magas abszolút B-sejtszám jellemzi,

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

mely a betegség B-sejtek által közvetített aktiválására utalhat. Ez alapján a cikkek szerzői azt feltételezik, hogy ritka esetekben autoimmun reakció irányulhat a központi idegrendszer ellen.

Halálos kimenetelű esetek

Az alemtuzumabbal kapcsolatos számos komoly kockázat a betegek monitorozása és a jelenlegi kockázatminimalizáló intézkedések – például a premedikáció – ellenére halálos kimeneteket eredményezett.

Bár az RRMS betegeknél az alemtuzumab hatásossága jól megalapozott, ezek az új és súlyos biztonsági problémák hatással lehetnek a Lemtrada előny-kockázat profiljára. Emellett komoly kétségek merülnek fel azzal kapcsolatban, hogy a jelenleg alkalmazott kockázatminimalizáló intézkedések elégségesek-e a jelenlegi célpopuláción belüli, alemtuzumabbal kapcsolatos kockázatok megfelelő kezeléséhez.

Tekintettel a megfigyelt események súlyosságára, valamint az adatok alapos felülvizsgálatának véglegesítéséig, helyénvaló az új betegek alemtuzumabbal való kitettségének korlátozása a termékismertető módosításainak bevezetésével.

Ezért a PRAC azt javasolta, hogy a Lemtrada-val történő új kezelést csak olyan, erősen aktív, relapszáló szklerózis multiplexben szenvedő, felnőtt betegeknél lehessen kezdeményezni, akik a teljes és megfelelő kezelés ellenére legalább két másik betegségmódosító kezeléssel esnek át, vagy olyan, erősen aktív, relapszáló szklerózis multiplexben szenvedő felnőtteknél, akiknél minden más betegségmódosító kezelés ellenjavallt vagy más módon alkalmatlan.

A PRAC továbbá fontosnak tartotta, hogy az ideiglenes intézkedésekkel együtt hajtsák végre a jelenlegi PSUSA eljárás értékelése során ajánlott kockázatminimalizáló intézkedéseket is. A PSUSA eljárás keretében a PRAC javasolta az alemtuzumab-infúzióhoz átmenetileg társuló súlyos reakciókhoz, többek között pulmonális alveoláris vérzés, miokardiális infarktus, stroke (beleértve az ischaemiás és a vérzéses stroke-t), nyaki és feji (pl. gerinc, nyaki verőér) koszorúér disszekció, kapcsolódó figyelmeztetések hozzáadását. Az autoimmun hepatitisről, a májkárosodásról és a hemofagocitás limfohisztocitózisról szóló figyelmeztetések szintén hozzáadásra kerülnek. Továbbá az alábbi új mellékhatásokkal egészül ki: pulmonalis alveolaris haemorrhagia, hemofagocitás limfohisztocitózis, miokardiális infarktus, stroke (beleértve az ischaemiás és a vérzéses stroke-t), nyaki és feji koszorúér disszekció és neutropenia.

A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a Lemtrada-ra vonatkozóan a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerint indított, a farmakovigilanciai adatokon alapuló eljárást, különösen az átmeneti intézkedések szükségével kapcsolatosan a 726/2004/EK rendelet 20. cikke (3) bekezdésének megfelelően, a 2001/83/EK irányelv 116. cikkében megfogalmazott elvek figyelembevételével.
- A PRAC áttekintette a kardiovaszkuláris reakciók rendelkezésre álló adatait, beleértve a forgalombahozatali engedély jogosultja által a PSUSA-eljárás keretében szolgáltatott adatokat is. Több kardiovaszkuláris reakciót mutató esetet azonosítottak, köztük a pulmonális alveoláris vérzést, a miokardiális infarktust, valamint az ischaemiás és a vérzéses stroke-ot, és a koszorúér disszekciót. Sok esetben életveszélyesek vagy halálosak voltak. A kardiovaszkuláris

reakciók közös jellemzője, hogy szoros időbeli összefüggés áll fenn az alemtuzumab infúzióval kapcsolatban, amely ok-okozati összefüggésre utal.

- A PRAC továbbá áttekintette az immunmediált nemkívánatos eseményekre vonatkozóan rendelkezésre álló adatokat, beleértve a forgalombahozatali engedély jogosultja által a PSUSA eljárás keretében szolgáltatott adatokat is. Új, életveszélyes és potenciálisan halálos kimenetelű, immunmediált reakciókat azonosítottak, például hemofagocitás limfohisztiocitózis és autoimmun hepatitis. A PRAC azt is megjegyezte, hogy a legfrissebb szakirodalmi adatok rávilágítottak a B-sejt által közvetített, központi idegrendszeri (CNS) léziókra, amelyek 6 hónappal az alemtuzumab infúzió beadását követően kezdődtek.
- Emellett mind a szakirodalomban, mind az EudraVigilance adatbázisban számos halálos kimenetelű esetet azonosítottak. Néhány halálos esetből származó információ azt jelzi, hogy a jelenlegi nyomonkövetési ajánlások elégtelennek bizonyulhatnak.
- A PRAC megjegyezte, hogy bár az alemtuzumab hatásossága a szklerózis multiplexben szenvedő betegek esetében jól megalapozott, ezek a felmerülő és súlyos biztonsági aggályok hatással lehetnek a Lemtrada előny-kockázat profiljára, és hogy az alapos felülvizsgálat befejezéséig helyénvaló átmeneti intézkedésként korlátozni az alemtuzumabbal kezelt betegek számát. Ezért a megfigyelt események súlyossága miatt a PRAC a terméktájékoztató ideiglenes módosításait javasolta annak érdekében, hogy a kezelést csak olyan, erősen aktív, relapszáló szklerózis multiplexben szenvedő, felnőtt betegekre korlátozzák, akik a teljes és megfelelő kezelés ellenére legalább két másik betegségmódosító kezelésen esnek át, vagy olyan, erősen aktív, relapszáló szklerózis multiplexben szenvedő felnőttekre, akiknél minden más betegségmódosító kezelés ellenjavallt vagy más módon alkalmatlan.
- A PRAC továbbá fontosnak tartotta, hogy az ideiglenes intézkedésekkel együtt hajtsák végre a jelenlegi PSUSA eljárás értékelése során ajánlott kockázatminimalizáló intézkedéseket is. A PSUSA eljárás keretében a PRAC javasolta az alemtuzumab-infúzióhoz átmenetileg társuló súlyos reakciókhoz, többek között pulmonális alveoláris vérzés, miokardiális infarktus, stroke (beleértve az ischaemiás és a vérzéses stroke-t), nyaki és feji (pl. gerinc, nyaki verőér) koszorúér disszekció, kapcsolódó figyelmeztetések hozzáadását. Az autoimmun hepatitisről, a májkárosodásról és a hemofagocitás limfohisztiocitózisról szóló figyelmeztetések szintén hozzáadásra kerülnek. Továbbá az alábbi új mellékhatásokkal egészül ki: pulmonalis alveolaris haemorrhagia, hemofagocitás limfohisztiocitózis, miokardiális infarktus, stroke (beleértve az ischaemiás és a vérzéses stroke-t), nyaki és feji koszorúér disszekció és neutropenia.

A fentiek tekintetében a bizottság úgy véli, hogy a Lemtrada (alemtuzumab) előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok megegyezés szerinti, átmeneti módosításai mellett. A bizottság ennek következményeként a Lemtrada (alemtuzumab) forgalombahozatali engedélyének feltételeit érintő módosításokat javasolt.

Ez az ajánlás nem sérti a folyamatban lévő, a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárás végleges következtetéseit.