

IV priedas

Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Bendroji informacija

Atliekant Lemtrada periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo vertinimą (PSUSA) (EMA/H/C/PSUSA/00010055/201809), be žinomų alemtuzumabo saugumo charakteristikų, atsižvelgta į toliau nurodytus ryškėjančius naujus ir rimtus susirūpinimą dėl saugumo keliančius klausimus, kurie sukėlė didelį Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) susirūpinimą:

- mirtini atvejai – PSUSA procedūros metu nustatyti keli mirtini atvejai, o tai rodo, kad dabartinės rekomendacijos dėl pacientų stebėsenos galimai yra nepakankamos;
- nepalankūs širdies ir kraujagyslių sistemos reiškiniai, laiko požiūriu glaudžiai susiję su Lemtrada infuzijomis (pvz., širdies išemija ir miokardo infarktas, išeminis ir hemoraginis insultas, arterijos disekacija, plaučių hemoragija ir embolija, vaskulitas ir trombocitopenija), įskaitant galimą vaisto veikimo mechanizmo ryšį su šiais nepageidaujamais reiškiniais;
- imuninės sistemos sukeltos ligos, kaip antai autoimuninis hepatitas, kepenų pažeidimas, autoimuninės reakcijos sukelta centrinės nervų sistemos liga ir Giljeno–Baro (Guillain-Barre) sindromas (GBS).

Atliekant PSUSA vertinimą, buvo nepakankamai informacijos apie šiuos susirūpinimą keliančius klausimus ir, be kita ko, trūko išsamios informacijos apie individualius atvejus, todėl nebuvo galimybės išsamiai įvertinti šių klausimų.

2019 m. balandžio 10 d. Europos Komisija (EK), atsižvelgdama į farmakologinio budrumo duomenis, pradėjo Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą ir paprašė Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) įvertinti pirmiau minėtus susirūpinimą keliančius klausimus ir jų poveikį Lemtrada naudos ir rizikos santykiui, taip pat pateikti rekomendaciją dėl poreikio panaikinti atitinkamą registracijos pažymėjimą, sustabdyti jo galiojimą, keisti jo sąlygas arba palikti jį galioti.

Procedūros pradžioje buvo nustatytos laikinosios priemonės, kuriomis numatyta apsaugoti pacientus, kol bus užbaigtas šis išsamus vertinimas. Įgyvendinant laikinąją priemonę, rekomenduota *nustatyti, kad naujas gydymo Lemtrada kursas būtų taikomas tik tiems suaugusiems pacientams, kurie serga labai aktyvia recidyvuojančia–remituojančia išsėtine skleroze, nepaisant to, kad užbaigtas visas ir tinkamas gydymo bent dviem kitais ligos eigą modifikuojančiais vaistais kursas, arba labai aktyvia recidyvuojančia–remituojančia išsėtine skleroze sergantiems suaugusiems pacientams, kurie negali vartoti visų kitų ligos eigą modifikuojančių vaistų arba tie vaistai netinka dėl kitų priežasčių.*

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Alemtuzumabo veiksmingumas gydant recidyvuojančia–remituojančia išsėtine skleroze sergančius pacientus pagal daugelį ligos parametrų plačiai pripažįstamas ir, remiantis ilgalaikio tolesnio stebėjimo laikotarpio duomenimis, vaistas ilgainiui išlieka veiksmingas. Toks vaisto veiksmingumas įrodytas labai įvairiose pacientų populiacijose; tai patvirtina įvairių alemtuzumabo klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų pogrupių tyrimų rezultatų nuoseklumas.

Šios peržiūros procedūros metu buvo vertinami keli su Lemtrada siejami rimti, grėsmę gyvybei keliantys ir negalią sukeltys pavojai. Ūminis koronarinis sindromas ir galvos smegenų kraujagyslių reiškiniai, įskaitant arterijos disekaciją ir hemoraginį insultą, taip pat plaučių hemoragija ir praeinanti trombocitopenija buvo nustatyti kaip pavojai, laiko požiūriu glaudžiai susiję su alemtuzumabo infuzija.

Manoma, kad šie pavojai susiję su citokinų išsiskyrimo sindromu, kuris aprašytas su alemtuzumabu susijusiuose moksliniuose straipsniuose^{1,2}.

Po peržiūros pakartotinai patvirtinta, kad Lemtrada sukelia antrinę autoimuninę ligą, įskaitant autoimuninį hepatitą, tiroiditą, imuninę trombocitopeninę purpurą, įgytąją hemofiliją A, nefropatijas, citopenijas ir rimtas imunologines reakcijas, kaip antai hemofagocitinę limfohistiocitozę. Taip pat nustatyta atvejų, kai tam pačiam pacientui buvo diagnozuoti keli su Lemtrada susiję autoimuniniai sutrikimai.

Šios procedūros metu nustatyta kitų naujų nepageidaujamų reakcijų, kurios taip pat laikomos susijusiomis su Lemtrada, kaip antai Epštein–Baro (Epstein-Barr) viruso suaktyvėjimo atvejų.

Viena bendro pobūdžio alemtuzumabo charakteristika, turinti poveikį šio vaisto saugumui ir rizikos valdymui, yra labai ilgai trunkantis gydymo poveikis, kuris lemia tai, kad šio vaisto nereikia vartoti dažnai. Todėl, dėl ilgalaikio alemtuzumabo poveikio, gydymo nutraukimas nėra labai naudinga rizikos valdymo priemonė.

Pakaitinių duomenų arba biožymenų, pagal kuriuos būtų galima nustatyti pacientus, kuriems kyla rimto citokinų išsiskyrimo sindromo arba autoimuninio sutrikimo pavojus, nenustatyta. Todėl daugelio naujai nustatytų su Lemtrada siejamų pavojų negalima numatyti ir iš esmės negalima išvengti. Tokiomis aplinkybėmis būtina apriboti alemtuzumabo vartojimą, numatant galimybę skirti jį tik tiems pacientams, kurie iš gydymo turėtų daugiausiai naudoti ir galbūt neprieštarautų gydymui šiuo vaistu, nepaisant to, kad jis siejamas su rimta rizika. Šis vartojimo apribojimas apima ne tik apribotą terapinę indikaciją, bet ir kontraindikacijas, susijusias su numatytais populiacijos pogrupiais, kuriems dėl tam tikrų rizikos veiksnių kyla didesnis rimtų nepageidaujamų reakcijų pavojus.

Šiomis aplinkybėmis ir atsižvelgdamas į mokslinių konsultacijų grupės (SAG) rekomendacijas, PRAC priėjo prie išvados, kad Lemtrada, kaip ligos eigą modifikuojantis vaistas, turėtų būti skiriamas vienas šiems labai aktyviai recidyvuojančia–remituojančia išsėtine skleroze (RRIS) sergantiems suaugusiems pacientams:

- pacientams, kurių liga labai aktyvi nepaisant to, kad užbaigtas visas ir tinkamas gydymo bent vienu ligos eigą modifikuojančiu vaistu (LEMV) kursas, arba
- pacientams, sergantiems sparčiai progresuojančia sunkios formos recidyvuojančia–remituojančia išsėtine skleroze, kai per metus pasireiškia 2 arba daugiau negalią sukeliančių recidyvo epizodų arba nustatomas 1 arba daugiau gadoliniu išryškintų židinių galvos smegenų magnetinio rezonanso tomogramoje (MRT) arba reikšmingai daugiau židinių T2 režime, palyginti su neseniai padaryta MRT.

Padarydamas šią išvadą, PRAC pripažįsta, kad ankstyvame etape pradėtas pacientų, kurių RRIS labai aktyvi (agresyvi) arba sparčiai progresuoja, gydymas didelio efektyvumo ligos eigą modifikuojančiais vaistais vis dažniau vertinamas kaip tinkama strategija siekiant išvengti negrįžtamų pažeidimų, kurie pasireiškia ankstyvame šios ligos eigos etape, arba juos atitolinti³. Neseniai atlikti RRIS tyrimai su ilgu tolesnio stebėjimo laikotarpiu atskleidė, kad, taikant gydymą ligos eigą modifikuojančiais vaistais, antrine progresuojančia išsėtine skleroze (APIS) suserga mažiau pacientų, palyginti su negydomais pacientais, kurių liga progresuoja.

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.

Be to, pasirenkant pacientui tinkamiausią ir veiksmingiausią gydymą, taip pat reikėtų atsižvelgti į saugumo charakteristikas ir galimybę veiksmingai valdyti riziką. Į kontraindikacijų sąrašą turėtų būti įtrauktos pažeidžiamos pacientų grupės, kaip antai pacientai, sergantys sunkia aktyvia infekcija (kol visiškai nepasveiko), taip pat pacientai, kurie serga nekontroliuojama hipertenzija, kuriems praeityje buvo diagnozuota galvos ir kaklo arterijos disekacija, kurie praeityje patyrė insultą, krūtinės anginą arba miokardo infarktą, ir pacientai, kuriems nustatyta koagulopatija arba taikomas gydymas trombocitų agregaciją slopinančiais vaistais arba koagulantais. Pacientai, sergantys kitomis autoimuninėmis ligomis (be IS), taip pat turėtų būti įtraukti į kontraindikacijų sąrašą, siekiant sumažinti papildomų autoimuninių sutrikimų išsivystymo riziką.

Siekiant užtikrinti, kad pacientai būtų tinkamai stebimi prieš atliekant alemtuzumabo infuziją, procedūros metu ir po jos, taip pat, kad būtų greitai diagnozuojami ir skubiai bei tinkamai gydomi pirmiau minėti galimi sutrikimai, alemtuzumabo infuzija turėtų būti atliekama ligoninėje, kurioje dirba reikiami ekspertai ir yra tinkama įranga šiai rizikai valdyti. Registruotojas taip pat pasiūlė leisti šio vaisto infuzijas atlikti specializuotuose infuzijos centruose, kuriuose užtikrinta galimybė prireikus pacientui nedelsiant pradėti taikyti intensyviąją priežiūrą. Vis dėlto, PRAC nuomone, Lemtrada infuzija turėtų būti atliekama ligoninėje, nes, siekiant laiku diagnozuoti ir suvaldyti nepageidaujamas reakcijas, reikalingi kitų medicinos sričių specialistai (pvz., kardiologai) ir būtina atitinkama įranga. PRAC apsvairstė rekomendaciją pacientus stebėti ligoninėje ilgesnį laikotarpį (iki 5 parų po paskutinės infuzijos), kad būtų galima greitai nustatyti ir suvaldyti rimtas nepageidaujamas reakcijas, jeigu tokių pasireikštų. Tačiau galiausiai nuspręsta, kad gali būti neįmanoma užtikrinti tokią ilgą hospitalizacijos trukmę ir kad (į tai dėmesį atkreipė SAG) yra nedaug duomenų, kuriais remiantis būtų galima patvirtinti, kad tai turėtų didelę reikšmę siekiant suvaldyti po infuzijos pasireiškiančias nepageidaujamas reakcijas.

Taip pat pasiūlyta parengti naujus nurodymus dėl infuzijos procedūros, kad būtų galima ankstyvame etape nustatyti ir suvaldyti laiko požiūriu su infuzija susijusias rimtas nepageidaujamas reakcijas. Be rekomendacijų dėl atidžios širdies ir kraujagyslių sistemos veiklos stebėsenos prieš atliekant infuziją, procedūros metu ir po jos, taip pat pateiktos rekomendacijos dėl trombocitų skaičiaus tyrimų infuzijų ciklo metu ir dėl kasmėnesinių kepenų fermentų transaminazių tyrimų po infuzijos.

Šiuo metu dėl saugumo pacientus rekomenduojama stebėti nuo pirmo gydymo kurso pradžios iki 48 mėnesių laikotarpio po paskutinio gydymo kurso pabaigos. Tačiau pavieniais atvejais autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti arba būti diagnozuoti vėliau, todėl sveikatos priežiūros specialistai turėtų žinoti apie tokią galimybę.

Gauta pranešimų apie plaučių embolijas, vaskulito, centrinės nervų sistemos autoimuninės ligos ir Giljeno-Baro (Guillain–Barre) sindromo (GBS) atvejus. Šiuo metu turimų įrodymų nepakanka, kad būtų galima padaryti išvadą dėl priežastinio Lemtrada ryšio su šiais nepageidaujamais reiškiniais. Yra neaiškumų dėl galimo priežastinio Lemtrada ryšio su keletu kitų autoimuninių nepageidaujamų reiškinų, laiko požiūriu susijusių su šiuo vaistu, ir juos reikės toliau atidžiai stebėti ateityje.

Būsimoose periodiškai atnaujinamuose saugumo protokoluose registruotojas turėtų pateikti suvestinę apžvalgą ir aptarti šiuos susirūpinimą dėl saugumo keliančius klausimus: vaskulitą, centrinės nervų sistemos uždegimą, GBS, 1 tipo diabetą, miasteninį sindromą, miozită, sarkoidozę, GBS, pneumonitą ir EBV hepatitą.

Susirūpinimą kelia pranešimų apie mirties atvejus dažnumas po vaisto pateikimo rinkai, įskaitant mirties atvejus, kurie užregistruojami praėjus neilgam laikui po alemtuzumabo infuzijos. Taip pat atkreipiamas dėmesys į palyginti jauną pacientų, mirusių per trumpą laikotarpį (30 parų) po Lemtrada infuzijos, amžių. Būtina atlikti poregistracinį saugumo tyrimą šiems susirūpinimą keliantiems klausimams išaiškinti.

Taip pat reikia atlikti tyrimą šios peržiūros procedūros metu priimtų rizikos mažinimo priemonių veiksmingumui įvertinti. Atsižvelgiant į naujai nustatytų nepageidaujamų reakcijų rimtumą ir nenuspėjamumą, svarbu išsiaiškinti, ar klinikinėje praktikoje laikomasi naujai įgyvendintų priemonių.

Lemtrada registruotojas taip pat išplatins tiesioginį pranešimą sveikatos priežiūros specialistams (DHPC), kad informuotų juos apie šios peržiūros procedūros rezultatus, ir bus atnaujinta tiek sveikatos priežiūros specialistams, tiek pacientams skirta mokomoji medžiaga.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, PRAC priėjo prie išvados, kad Lemtrada naudos ir rizikos santykis yra palankus, tačiau turi būti padaryti pirmiau aprašyti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, taip pat parengta nurodyta mokomoji medžiaga ir įgyvendinta minėta papildoma farmakologinio budrumo veikla. Taigi, PRAC rekomendavo keisti Lemtrada registracijos pažymėjimo sąlygas.

Priežastys, kuriomis pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- Komitetas (PRAC) apsvarstė Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą dėl Lemtrada;
- PRAC peržiūrėjo šiuo metu turimus poregistraciniu laikotarpiu ir klinikinių tyrimų metu surinktus duomenis apie mirtinus atvejus, širdies ir kraujagyslių sistemos nepageidaujamus reiškinius ir imuninės sistemos sukeltas liga, įskaitant raštu ir žodinio paaiškinimo metu pateiktus duomenis. PRAC taip pat apsvarstė neurologijos srities mokslinių konsultacijų grupės išreikštas nuomones;
- PRAC priėjo prie išvados, kad praėjus neilgam laikui po Lemtrada infuzijos, gali išsivystyti miokardo išemija, miokardo infarktas, hemoraginis insultas, galvos ir kaklo arterijos disekacija, plaučių alveolių hemoragija ir trombocitopenija. PRAC taip pat priėjo prie išvados, kad alemtuzumabas susijęs su imuninės sistemos sukeliama ligomis, kaip antai autoimuniniu hepatitu, hemofilija A ir hemofagocitine limfocitocitoze, kurie gali išsivystyti uždelstai, praėjus nuo kelių mėnesių iki kelių metų po paskutinės infuzijos. PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad šie pavojingi reiškiniai, kurie yra rimti ir kai kuriais atvejais gali lemti paciento mirtį, yra iš esmės nenuspėjami;
- dėl šių priežasčių PRAC rekomendavo gydymą Lemtrada taikyti tik šiems labai aktyviai recidyvuojančia-remituojančia išsėtine skleroze sergantiems pacientams:
 - pacientams, kurių liga labai aktyvi nepaisant to, kad užbaigtas visas ir tinkamas gydymo bent vienu ligos eigą modifikuojančiu vaistu kursas, arba
 - pacientams, sergantiems sparčiai progresuojančia sunkios formos recidyvuojančia-remituojančia išsėtine skleroze, kai per metus pasireiškia 2 arba daugiau negalia sukeliančių recidyvo epizodų arba nustatomas 1 arba daugiau gadoliniu išryškintų židinių galvos smegenų magnetinio rezonanso tomogramoje (MRT) arba reikšmingai daugiau židinių T2 režime, palyginti su neseniai padaryta MRT;
- taip pat turėtų būti nurodyta, kad Lemtrada negalima skirti pacientams:
 - kurie serga sunkia aktyvia infekcija (kol visiškai nepasveiko),
 - kurie serga nekontroliuojama hipertenzija,
 - kuriems praeityje diagnozuota galvos ir kaklo arterijos disekacija,

- kurie praeityje patyrė insultą,
 - kuriems praeityje diagnozuota krūtinės angina arba miokardo infarktas,
 - nustatyta koagulopatija arba taikomas gydymas trombocitų agregaciją slopinančiais vaistais arba antikoagulantais,
 - kurie serga gretutinėmis autoimuninėmis ligomis (be išsėtinės sklerozės);
- be to, PRAC rekomendavo Lemtrada infuzijas atlikti tik ligoninėse, kuriose užtikrinta galimybė prireikus pacientui nedelsiant pradėti taikyti intensyviąją priežiūrą;
 - PRAC taip pat pateikė papildomas rekomendacijas dėl pacientų stebėsenos prieš atliekant infuziją, procedūros metu ir po jos, siekiant užtikrinti, kad nepageidaujamos reakcijos būtų laiku diagnozuotos ir suvaldytos;
 - PRAC laikėsi nuomonės, kad atsižvelgiant į šios rizikos rimtumą ir nuspėjamumą ir į tai, kad veiksmingas rizikos mažinimas yra svarbiausias veiksnys siekiant pagrįsti teigiamą naudą ir rizikos santykį, būtina atlikti vaisto vartojimo tyrimą, kad būtų galima įvertinti rizikos mažinimo priemonių veiksmingumą;
 - taip pat PRAC laikėsi nuomonės, kad šiuo metu yra pernelyg mažai duomenų apie Lemtrada gydytų pacientų mirties atvejų skaičių, todėl registruotojas privalo ištirti mirtingumą šiuo vaistu gydomų pacientų grupėje, ją lyginant su atitinkama pacientų populiacija,

atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, PRAC priėjo prie išvados, kad Lemtrada naudą ir rizikos santykis yra palankus, tačiau turi būti padaryti pirmiau aprašyti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, taip pat parengta nurodyta mokomoji medžiaga ir įgyvendinta minėta papildoma farmakologinio budrumo veikla.

Taigi, PRAC rekomendavo keisti Lemtrada registracijos pažymėjimo sąlygas.

CHMP nuomonė

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CHMP pritaria visoms PRAC išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.