

IV priedas

Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

Atliekant Lemtrada periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo vertinimą (PSUSA) (EMA/H/C/PSUSA/00010055/201809), be žinomų alemtuzumabo saugumo charakteristikų, buvo atkreiptas dėmesys į toliau nurodytus ryškėjančius naujus ir rimtus nerimą 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 galimai nepakanka dabartinių rekomendacijų dėl pacientų stebėsenos;
- 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.

Dėl negausios informacijos, įskaitant išsamios informacijos apie atskirus atvejus trūkumą, atsižvelgiant į PSUSA procedūros terminus, nebuvo galimybės išsamiai įvertinti nerimą dėl saugumo keliančių klausimų poveikio Lemtrada naudos ir rizikos santykiui.

2019 m. balandžio 11 d. Europos Komisija (EK), atsižvelgdama į tai, kas išdėstyta pirmiau, pradėjo Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą ir paprašė Agentūros įvertinti minėtus nerimą dėl saugumo keliančius klausimus ir jų poveikį pagal centralizuotą procedūrą registruoto vaistinio preparato Lemtrada naudos ir rizikos santykiui. EK paprašė Agentūros pateikti savo nuomonę dėl poreikio panaikinti šio vaistinio preparato registracijos pažymėjimą, sustabdyti jo galiojimą, keisti jo sąlygas arba palikti jį galioti.

Be to, EK paprašė Agentūros kuo skubiau pateikti savo nuomonę, ar nereikėtų imtis laikinųjų priemonių siekiant užtikrinti saugų ir veiksmingą šio vaistinio preparato vartojimą.

Ši rekomendacija susijusi tik su laikinosiomis priemonėmis, kurias PRAC rekomendavo taikyti dėl Lemtrada, remdamasis šiuo metu turimais preliminariais duomenimis. Šios laikinosios priemonės neturės poveikio vadovaujantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsniu šiuo metu atliekamos peržiūros rezultatams.

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Lemtrada (alemtuzumabas) skirtas recidyvuojančia-remituojančia išsėtine skleroze (RRIS) sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems pagal klinikinius požymius arba vaizdinimo tyrimų duomenis nustatyta aktyvi ligos stadija. Išsėtinė sklerozė (IS) yra uždegiminė ir neurodegeneracinė centrinės nervų sistemos liga, kuri pasireiškia uždegimu, demielinizacija ir neuronų degeneracija. IS patogenezėje dalyvauja ir T, ir B limfocitai. Alemtuzumabas jungiasi prie CD52 – ląstelės paviršiuje esančio antigeno, kurio dideli kiekiai yra T ir B limfocitų paviršiuje; mažesniais kiekiais šios medžiagos yra natūralių kilių – monocitų ir makrofagų – paviršiuje. Neutrofilų, plazmos ląstelių ir kaulų čiulpų kamieninių ląstelių paviršiuje CD52 yra nedaug arba jo išvis nėra. Alemtuzumabas veikia prisijungęs prie T ir B limfocitų jų paviršiuje, vykstant nuo antikūnų priklausomai ląstelių citolizei ir komplemento sukeliama lizei. Alemtuzumabo veikimo mechanizmas, dėl kurio pasireiškia jo terapinis poveikis

gydant IS, nežinomas, bet jis gali būti susijęs su imunomoduliacija, kurią lemia limfocitų deplecija ir repopuliacija.

Lemtrada periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo, kuris apėmė laikotarpį nuo 2017 m. rugsėjo 13 d. iki 2018 m. rugsėjo 12 d., vertinimo (PSUSA) procedūros metu turėta nedaug informacijos apie ryškėjančius naujus ir rimtus nerimą dėl saugumo keliančius klausimus ir, be kita ko, nebuvo išsamios informacijos apie atskirus atvejus, dėl to nebuvo galimybės atlikti išsamų vertinimą. Šie nerimą dėl saugumo keliantys klausimai susiję su toliau nurodytais nepageidaujamais reiškiniais.

Širdies ir kraujagyslių (įskaitant smegenų kraujagysles) sistemos reakcijos, laiko požįūriu susijusios su alemtuzumabo vartojimu

Buvo nustatyti keli atvejai, kai pasireiškė įvairios širdies ir kraujagyslių sistemos reakcijos, laiko požįūriu glaudžiai susijusios su alemtuzumabo vartojimu. Daugeliu iš tų atvejų nepageidaujamos reakcijos kėlė grėsmę gyvybei arba buvo mirtinos.

Visos šios širdies ir kraujagyslių sistemos reakcijos laiko požįūriu buvo glaudžiai susijusios su alemtuzumabo infuzija, nes dauguma tokių atvejų buvo nustatyti gydymo kurso laikotarpiu arba praėjus 1–3 paroms po paskutinės infuzijos. Toks nepageidaujamų reakcijų ir alemtuzumabo infuzijų laiko ryšys leidžia manyti, kad tokias reakcijas galėjo sukelti alemtuzumabo infuzijos. Atkreipiamas dėmesys į tai, kad kai kuriais atvejais pacientams nustatytas kraujospūdžio padidėjimas. Pagal esamas rekomendacijas, dėl su infuzijomis susijusių reakcijų pacientą reikėtų stebėti tuo metu, kai infuzija atliekama, ir dvi valandas po infuzijos. Nepaisant šių rekomendacijų, dauguma atvejų numatyti šias širdies ir kraujagyslių sistemos reakcijas prieš išrašant pacientą iš ligoninės nebuvo galimybės ir reakcijos pasireiškė ne ligoninėje. Todėl kyla klausimas, ar taikant dabartines rizikos mažinimo priemonės galima sumažinti šių širdies ir kraujagyslių sistemos reakcijų riziką.

Imuninės sistemos sukeltos reakcijos

Autoimuniniai sutrikimai yra nustatytas svarbus alemtuzumabo keliamas pavojus. Buvo nustatytos naujos grėsmę gyvybei kėlusios ir galimai mirtinos imuninės sistemos sukeltos reakcijos.

Nustatyta hemofagocitinės limfocitocitozės (HL) atvejų. HL – tai grėsmę gyvybei kelianti sunki hiperuždegiminė būklė, kurią sukelia nevaldoma suaktyvintų limfocitų ir makrofagų proliferacija. Reakcijos pradžios laikas atitiko imuninės sistemos atkūrimo po B ir T limfocitų deplecijos į veną sulaušinus Lemtrada laiką.

Be to, pranešta apie kelis autoimuninio hepatito (AH) atvejus, įskaitant mirties atvejus.

Šie HL ir AH atvejai leidžia manyti, kad, nepaisant rekomendacijų vykdyti intensyvią stebėseną ir būti budriems dėl galimų imuninės sistemos sukeliamų reakcijų 48 mėnesius po paskutinio gydymo kurso, nebuvo galimybės imtis atitinkamų priemonių, kuriomis būtų galima pakankamai anksti nustatyti šias reakcijas. Todėl kyla klausimas, ar dabartinės rizikos mažinimo priemonės yra veiksmingos.

Moksliniuose straipsniuose pateikiamose tyrimų ataskaitose ^{1, 2, 3} atkreipiamas dėmesys į B ląstelių sukeliamus centrinės nervų sistemos (CNS) pažeidimus, kurių pradėjo atsirasti praėjus 6 mėnesiams

1 Haghikia A et al. Po alemtuzumabo terapijos išsivysčiusi sunki B ląstelių sukelta CNS liga (angl. *Severe B-cell-mediated CNS disease secondary to alemtuzumab therapy*). *Lancet Neurol.* 2017 m. vasario mėn.; 6(2):104–106.

2 Wehrum et al., Trijų išsėtine skleroze sergančių pacientų ligos aktyvinimas alemtuzumabo terapijos laikotarpiu (angl. *Activation of disease during therapy with alemtuzumab in 3 patients with multiple sclerosis*). *Neurology.* 2018 m. vasario mėn.; 90(7): e601–e605.

3 Willis M et al., Alemtuzumabo poveikio, kai jis vartojamas po fingolimodo gydant išsėtinę sklerozę, stebimasis tyrimas (angl. *An observational study of alemtuzumab following fingolimod for multiple sclerosis*). *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017 m. sausio mėn.; 4(2): e320.

po alemtuzumabo infuzijos. Šiems atvejams buvo būdingi specifiniai magnetinio rezonanso būdu gautuose vaizduose matomi pakitimai ir netikėtai didelis bendras B ląstelių kiekis, kurie leidžia manyti, kad ligą aktyvina B ląstelės. Remdamiesi šiais duomenimis, tyrimų autoriai kelia hipotezę, kad retais atvejais autoimuninė reakcija gali pasireikšti centrinėje nervų sistemoje.

Mirtini atvejai

Keliais atvejais, kai buvo nustatytas su alemtuzumabu susijęs rimtas pavojus, pacientai mirė nepaisant to, kad jie buvo stebimi ir buvo taikomos šiuo metu patvirtintos rizikos mažinimo priemonės, pvz., premedikacija.

Nors alemtuzumabo veiksmingumas gydant RRIS sergančius pacientus plačiai pripažįstamas, šie ryškėjantys ir rimti nerimą dėl saugumo keliantys klausimai gali turėti poveikį Lemtrada naudos ir rizikos santykiui. Be to, kyla rimtų abejonių, ar šiuo metu taikomų rizikos mažinimo priemonių pakanka, siekiant tinkamai valdyti su alemtuzumabu siejamą riziką dabartinėje tikslinėje populiacijoje.

Atsižvelgiant į rimtas nustatytų reiškinių pasekmes ir kol bus užbaigta išsami duomenų peržiūra, būtų pagrįsta apriboti alemtuzumabo skyrimą naujiems pacientams, padarant atitinkamus preparato informacinių dokumentų pakeitimus.

Todėl PRAC rekomendavo 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.

Be to, PRAC laikėsi nuomonės, jog svarbu, kad kartu su laikinosiomis priemonėmis būtų taikomos ir tos rizikos mažinimo priemonės, kurios rekomenduotos atliekant vertinimą dabartinės PSUSA procedūros metu. PSUSA procedūros metu PRAC rekomendavo preparato informacinius dokumentus papildyti įspėjimais dėl rimtų reakcijų, kurios laiko požįriu susijusios su alemtuzumabo infuzija, įskaitant plaučių alveolinę hemoragiją, miokardo infarktą, insultą (įskaitant išeminį ir hemoraginį insultą), galvos ir kaklo (pvz., stuburo, miego) arterijos disekciją. Informaciniai dokumentai taip pat papildomi naujais įspėjimais dėl autoimuninio hepatito, kepenų pažeidimo ir hemofagocitinės limfohistiocitozės. Be to, nepageidaujamų reakcijų sąrašas papildomas šiomis naujomis nepageidaujamomis reakcijomis: plaučių alveolinė hemoragija, hemofagocitinė limfohistiocitozė, miokardo infarktas, insultas (įskaitant išeminį ir hemoraginį insultą), galvos ir kaklo arterijos disekcija ir neutropenija.

Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- PRAC apsvairstė Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą, kuri buvo pradėta remiantis su Lemtrada susijusiais farmakologinio budrumo duomenimis, ir visų pirma aptarė, ar nereikėtų, vadovaujantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnio 3 dalimi, atsižvelgiant į Direktyvos 2001/83/EB 116 straipsnyje išdėstytas priežastis, imtis laikinųjų priemonių;
- PRAC peržiūrėjo turimus duomenis apie širdies ir kraujagyslių sistemos reakcijas, įskaitant duomenis, kuriuos registruotojas pateikė PSUSA procedūros metu. Nustatyti keli atvejai, kai pasireiškė įvairios širdies ir kraujagyslių sistemos reakcijos, įskaitant plaučių alveolinę

hemoragiją, miokardo infarktą, išeminį ir hemoraginį insultą ir arterijos disekciją. Daugeliu iš šių atvejų šie reiškiniai kėlė grėsmę gyvybei arba buvo mirtini. Visos šios širdies ir kraujagyslių sistemos reakcijos laiko požiriu buvo glaudžiai susijusios su alemtuzumabo infuzija, o tai leidžia manyti, kas šias reakcijas galėjo sukelti vaistinio preparato infuzija;

- PRAC taip pat peržiūrėjo turimus duomenis apie imuninės sistemos sukeltus nepageidaujamus reiškinis, įskaitant duomenis, kuriuos registruotojas pateikė PSUSA procedūros metu. Nustatytos naujos grėsmę gyvybei keliančios ir galimai mirtinos imuninės sistemos sukeltos nepageidaujamos reakcijos, įskaitant hemofagocitinę limfocitocitozę ir autoimuninį hepatitą. PRAC taip pat atkreipė dėmesį į tai, kad neseniai moksliniuose straipsniuose paskelbtose tyrimų ataskaitose atkreipiamas dėmesys į B ląstelių sukeltus centrinės nervų sistemos (CNS) pažeidimus, kurių pradėjo atsirasti praėjus 6 mėnesiams po alemtuzumabo infuzijos;
- be to, keli mirtini atvejai buvo nustatyti tiek moksliniuose straipsniuose, tiek duomenų bazėje EudraVigilance. Iš informacijos apie kai kuriuos mirtinus atvejus matyti, kad dabartinės rekomendacijos dėl pacientų stebėsenos gali būti nepakankamos;
- PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad nors alemtuzumabo veiksmingumas gydant recidyvuojančia–remituojančia išsėtine skleroze sergančius pacientus yra plačiai pripažįstamas, šie ryškėjantys ir rimti nerimą dėl saugumo keliantys klausimai gali turėti poveikį Lemtrada naudos ir rizikos santykiui ir kad, kol bus užbaigta peržiūra, derėtų nustatyti laikiną priemonę – apriboti alemtuzumabą vartojančių pacientų populiaciją. Todėl PRAC, atsižvelgdamas į rimtas nustatytų reiškinų pasekmes, rekomendavo padaryti laikinus preparato informacinių dokumentų pakeitimus, kad būtų apribotas alemtuzumabo naudojimas gydant naujus pacientus ir jis būtų skiriamas tik tiems suaugusiems, 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 tik labai aktyvia recidyvuojančia–remituojančia išsėtine skleroze sergantiems suaugusiems, kurie negali vartoti visų kitų ligos eigą modifikuojančių vaistų arba tie vaistai netinka dėl kitų priežasčių;
- be to, PRAC laikėsi nuomonės, jog svarbu, kad kartu su laikinosiomis priemonėmis būtų taikomos ir tos rizikos mažinimo priemonės, kurios rekomenduotos atliekant vertinimą dabartinės PSUSA procedūros metu. PSUSA procedūros metu PRAC rekomendavo preparato informacinius dokumentus papildyti įspėjimais dėl rimtų reakcijų, kurios laiko požiriu susijusios su alemtuzumabo infuzija, įskaitant plaučių alveolinę hemoragiją, miokardo infarktą, insultą (įskaitant išeminį ir hemoraginį insultą), galvos ir kaklo (pvz., stuburo, miego) arterijos disekciją. Informaciniai dokumentai taip pat papildomi naujais įspėjimais dėl autoimuninio hepatito, kepenų pažeidimo ir hemofagocitinės limfocitocitozės. Be to, nepageidaujamų reakcijų sąrašas papildomas šiomis naujomis nepageidaujamomis reakcijomis: plaučių alveolinė hemoragija, hemofagocitinė limfocitocitozė, miokardo infarktas, insultas (įskaitant išeminį ir hemoraginį insultą), galvos ir kaklo arterijos disekcija ir neutropenija.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas laikosi nuomonės, jog Lemtrada (alemtuzumabo) naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti sutarti laikinieji preparato informacinių dokumentų pakeitimai. Dėl šios priežasties komitetas rekomenduoja keisti Lemtrada (alemtuzumabo) registracijos pažymėjimo sąlygas.

Ši rekomendacija neturės poveikio šiuo metu vykstančios Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytos procedūros galutinėms išvadoms.