

IV pielikums

Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Lemtrada periodiski atjaunojamā drošuma ziņojuma (PADZ) vērtēšanas laikā (EMA/H/C/PSUSA/00010055/201809) līdztekus zināmajam alemtuzumaba drošuma profilam tika akcentētas jaunas un nopietnas tālāk minētās bažas par drošumu, kas radīja būtiskus iebildumus Farmakovigilances riska novērtēšanas komitejai (PRAC).

- Nāves gadījumi. PADZ procedūras laikā, konstatēja vairākus nāves gadījumus, kas norāda uz , pašreizējo uzraudzības ieteikumu nepietiekamību.
- Kardiovaskulāras blakusparādības, kas radās neilgi pēc Lemtrada infūzijas (piemēram, sirds išēmija un miokarda infarkts, išēmisks un hemorāģisks insults, artēriju disekcija, plaušu hemorāģija un embolija, vaskulīts un trombocitopēnija), tostarp iespējama mehāniska saistība ar šīm blakusparādībām.
- Imūnmediētas slimības, piemēram, autoimūns hepatīts, aknu bojājumi, autoimūnmediēta centrālās nervu sistēmas slimība un Gijēna-Barē sindroms.

Tā kā informācija ir ierobežota, kā arī trūkst sīkākas informācijas par individuāliem gadījumiem, nebija iespējams rūpīgi izvērtēt to ietekmi uz Lemtrada ieguvuma un riska līdzsvaru, ņemot vērā PADZ vērtēšanas procedūras laika ierobežojumus.

Pamatojoties uz iepriekš minēto, Eiropas Komisija (EK) 2019. gada 11. aprīlī uzsāka procedūru saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu un pieprasīja aģentūrai izvērtēt minētās bažas par drošumu un to ietekmi uz centralizēti reģistrēto zāļu Lemtrada ieguvuma un riska līdzsvaru. EK lūdza aģentūrai sniegt atzinumu par šo zāļu reģistrācijas apliecības saglabāšanu, mainīšanu, apturēšanu vai atsaukšanu.

Turklāt EK vēlējas pēc iespējas drīzāk noskaidrot aģentūras viedokli par to, vai ir nepieciešami pagaidu pasākumi, lai garantētu drošu un efektīvu šo zāļu lietošanu.

Pašreizējais ieteikums attiecas tikai uz pagaidu pasākumiem, ko PRAC ir ieteikusi attiecībā uz Lemtrada, pamatojoties uz pašlaik pieejamajiem provizoriskajiem datiem. Šie pagaidu pasākumi neietekmē pašlaik saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu notiekošās pārskatīšanas procedūras iznākumu.

PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Lemtrada (alemtuzumabs) ir indicētas pieaugušiem pacientiem ar recidivējoši remitējošu multiplo sklerozi (RRMS), kuriem klīniski vai ar attēldiagnostiku apstiprināta aktīva slimība. Multiplā skleroze (MS) ir iekaisīga un neirodeģeneratīva centrālās nervu sistēmas slimība, kam raksturīgs iekaisums, demielinizācija un neironu zudums. MS patoģenēzē ir iesaistīti gan T, gan B limfocīti. Alemtuzumabs saistās pie šūnu virsmas antigēna CD52, kas lielā koncentrācijā ir atrodams uz T un B limfocītiem un mazākā koncentrācijā uz dabiskajām galētājšūnām monocītiem un makrofāgiem. Nelielu CD52 daudzumu konstatēja uz neitrofiliem, plazmocītiem vai kaulu smadzeņu cilmes šūnām, vai arī vispār nekādu CD52 daudzumu uz tiem nekonstatēja. Alemtuzumaba darbība izpaužas kā no antivielām atkarīgu šūnu citolīze un komplementa mediēta līze pēc piesaistīšanās T un B limfocītu šūnu virsmai. Mehānisms, kādā izpaužas alemtuzumaba terapeitiskā iedarbība pret MS, nav zināms, bet tas varētu ietvert imūnmodulāciju ar limfocītu elimināciju un repopulāciju.

Lemtrada periodiski atjaunojamā drošuma ziņojuma (PADZ) vērtēšanas procedūras laikā, aptverot laikposmu no 2017. gada 13. septembra līdz 2018. gada 12. septembrim, pieejamā informācija par jaunām un nopietnām bažām par drošumu bija ierobežota, kā arī trūka sīkākas informācijas par

individuāliem gadījumiem, tāpēc nevarēja veikt rūpīgu izvērtēšanu. Bija tālāk minētās bažas par drošumu.

Kardiovaskulāras (tostarp cerebrovaskulāras) reakcijas, kas laika ziņā saistītas ar alemtuzumaba lietošanu

Tika konstatēti vairāki dažādu kardiovaskulāro reakciju gadījumi, kas notika neilgi pēc alemtuzumaba lietošanas. Daudzi no tiem bija bīstami dzīvībai vai letāli.

Šīm kardiovaskulārajām reakcijām kopējs bija norises laiks neilgi pēc alemtuzumaba infūzijas, proti, vairums šo gadījumu notika ārstēšanas kursa laikā vai 1–3 dienu laikā pēc pēdējās infūzijas. Šī laika ziņā novērotā saistība ar alemtuzumaba infūzijām liecina par iespējamu cēloņsakarību. Norādīts, ka dažos gadījumos ir dokumentēta asinsspiediena paaugstināšanās. Saskaņā ar pašreizējiem ieteikumiem infūzijas laikā un divas stundas pēc infūzijas jānovēro, vai nerodas ar infūziju saistītas reakcijas (AISR). Kaut arī bija šādi ieteikumi, vairumā gadījumu nebija iespējams prognozēt šīs kardiovaskulārās reakcijas pirms izrakstīšanas no slimnīcas, kā arī reakcijas, kas notika ārpus slimnīcas. Tāpēc ir šaubas par iespēju mazināt šādu kardiovaskulāro reakciju rašanās risku ar pašreizējiem riska mazināšanas pasākumiem.

Imūnmediētas reakcijas

Autoimūnie traucējumi ir nozīmīgs ar alemtuzumabu saistīts risks. Konstatēja jaunas dzīvībai bīstamas un potenciāli letālas imūnmediētas reakcijas.

Konstatēja hemofagocītiskās limfohistiocitozes (HLH) gadījumus. HLH ir dzīvībai bīstams smaga hiperiekaisuma stāvoklis, ko izraisa aktivētu limfocītu un makrofāgu nekontrolēta vairošanās. Tā rašanās brīdis atbilda laikam, kad atjaunojas imūnsistēma pēc B un T limfocītu eliminācijas ar Lemtrada terapiju.

Turklāt tika ziņots par vairākiem, arī letāliem, autoimūna hepatīta (AIH) gadījumiem.

Lai gan bija ieteikumi veikt intensīvu uzraudzību un pievērst uzmanību imūnmediētām reakcijām līdz 48 mēnešiem pēc pēdējā ārstēšanas kursa, HLH un AIH gadījumi liecina, ka nav bijis iespējams veikt atbilstošus pasākumus, lai pietiekami agri konstatētu šādas reakcijas. Tāpēc pastāv šaubas par pašreizējo riska mazināšanas pasākumu efektivitāti.

Zinātniskajās publikācijās^{1, 2, 3} ir minēti B šūnu mediēti centrālās nervu sistēmas (CNS) bojājumi, kas radās 6 mēnešus pēc alemtuzumaba infūzijas. Šiem gadījumiem ir raksturīgi specifiski ar MRI vizualizējami bojājumi un negaidīti augsts kopējais B šūnu skaits, kas var liecināt par B šūnu mediētu slimības aktivizēšanos. Tādēļ publikāciju autori izvirza hipotēzi, ka retos gadījumos autoimūnā reakcija varētu būt vērsta uz CNS.

Nāves gadījumi

Kaut arī pacientus novēroja un ievēroja pašreizējos riska mazināšanas pasākumus, piemēram, premedikāciju, vairāku ar alemtuzumabu saistītu nopietnu risku gadījumā iznākums bija letāls.

1 Haghikia 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.

Lai gan alemtuzumaba efektivitāte RRMS pacientu ārstēšanā ir labi zināma, šīs jaunās un nopietnās bažas par drošumu var ietekmēt Lemtrada ieguvuma un riska līdzsvaru. Turklāt pastāv nopietnas bažas par pašreizējo riska mazināšanas pasākumu pietiekamību, lai atbilstoši pārvaldītu ar alemtuzumabu saistītos riskus pašreizējā mērķa populācijā.

Ņemot vērā novēroto notikumu nopietnību, līdz datu rūpīgas pārskatīšanas pabeigšanai ir pamatoti ierobežot alemtuzumaba lietošanas uzsākšanu jauniem pacientiem, ieviešot grozījumus zāļu informācijā.

Tāpēc PRAC iesaka ārstēšanu ar Lemtrada uzsākt tikai tādiem pieaugušiem pacientiem, kuriem ir ļoti aktīva recidivējoši remitējoša multiplā skleroze, kaut arī veikts pilns un atbilstošs ārstēšanas kurss ar vismaz diviem slimības gaitu modificējošiem terapijas līdzekļiem, vai pieaugušiem pacientiem, kuriem ir ļoti aktīva recidivējoši remitējoša multiplā skleroze un visi pārējie slimības gaitu modificējošie terapijas līdzekļi ir kontraindicēti vai cita iemesla dēļ nav piemēroti.

Turklāt PRAC uzskatīja, ka ir svarīgi pašreizējā PADZ vērtēšanas procedūrā ieteiktie riska mazināšanas pasākumi kopā ar pagaidu pasākumiem. Kā daļu no PADZ procedūras PRAC ieteica pievienot brīdinājumus par nopietnām reakcijām, kas radās neilgi pēc alemtuzumaba infūzijas, tostarp plaušu alveolu asiņošanu, miokarda infarktu, insultu (tostarp išēmisku un hemorāģisku insultu), kā arī galvas un kakla artēriju (piemēram, mugurkaula artērijas, miega artērijas) disekciju. Pievienoti arī jauni brīdinājumi par autoimūnu hepatītu, aknu bojājumiem un hemofagocītisku limfohistiocitozi. Turklāt pievienotas arī šādas jaunas blakusparādības: plaušu alveolu asiņošana, hemofagocītiska limfohistiocitoze, miokarda infarkts, insults (tostarp išēmisks un hemorāģisks insults), galvas un kakla artēriju disekcija un neitropēnija.

PRAC ieteikuma pamatojums

Tā kā:

- PRAC izskatīja saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu ierosināto procedūru, kas izriet no Lemtrada farmakovigilances datiem, jo īpaši attiecībā uz vajadzību veikt pagaidu pasākumus saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. panta 3. punktu, ņemot vērā Direktīvas 2001/83/EK 116. pantā sniegto pamatojumu.
- PRAC izvērtēja pieejamos datus par kardiovaskulārām reakcijām, tostarp datus, ko iesniedza reģistrācijas apliecības īpašnieks saistībā ar PADZ procedūru. Tika konstatēti vairāki dažādu kardiovaskulāro reakciju gadījumi, tostarp plaušu alveolu asiņošana, miokarda infarkts, išēmiskais un hemorāģiskais insults, kā arī artēriju disekcija. Daudzi no šiem gadījumiem bija bīstami dzīvībai vai letāli. Kopējs šīm kardiovaskulārām reakcijām bija to norises laiks neilgi pēc alemtuzumaba infūzijas, kas liecina par iespējamu cēloņsakarību.
- PRAC arī pārskatīja pieejamos datus par imūnmediētām blakusparādībām, tostarp datus, ko reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza saistībā ar PADZ procedūru. Tika konstatētas jaunas dzīvībai bīstamas un potenciāli letālas imūnmediētas blakusparādības, tostarp hemofagocītiska limfohistiocitoze un autoimūns hepatīts. PRAC arī ņēma vērā, ka nesenās zinātniskajās publikācijās ir minēti B šūnu mediēti centrālās nervu sistēmas (CNS) bojājumi, kas radās 6 mēnešus pēc alemtuzumaba infūzijas.
- Turklāt gan zinātniskajās publikācijās, gan Eudravigilance datubāzē bija norādīti vairāki nāves gadījumi. Informācija no dažiem nāves gadījumiem norāda, ka pašreizējie uzraudzības ieteikumi varētu būt nepietiekami.

- PRAC norādīja, ka, lai gan alemtuzumaba efektivitāte recidivējoši remitējošas multiplās sklerozes pacientu ārstēšanā ir labi zināma, šīs jaunās un nopietnās bažas par drošumu var ietekmēt Lemtrada ieguvuma un riska līdzsvaru un līdz rūpīgas izvērtēšanas pabeigšanai pamatots pagaidu pasākums būtu ierobežot alemtuzumaba lietošanu pacientiem. Tāpēc, ņemot vērā novēroto notikumu nopietnību, PRAC ieteica veikt pagaidu grozījumus zāļu informācijā, lai ārstēšanu ar alemtuzumabu atļautu uzsākt tikai tādiem pieaugušiem, kuriem ir ļoti aktīva recidivējoši remitējoša multiplā skleroze, kaut arī veikts pilns un atbilstošs ārstēšanas kurss ar vismaz diviem slimības gaitu modificējošiem terapijas līdzekļiem, vai pieaugušiem, kuriem ir ļoti aktīva recidivējoši remitējoša multiplā skleroze un visi pārējie slimības gaitu modificējošie terapijas līdzekļi ir kontraindicēti vai cita iemesla dēļ nav piemēroti.
- Turklāt PRAC uzskatīja, ka ir svarīgi pašreizējā PADZ vērtēšanas procedūrā ieteiktie riska mazināšanas pasākumi kopā ar pagaidu pasākumiem. Kā daļu no PADZ procedūras PRAC ieteica pievienot brīdinājumus par nopietnām reakcijām, kas radās neilgi pēc alemtuzumaba infūzijas, tostarp plaušu alveolu asiņošanu, miokarda infarktu, insultu (tostarp išēmisku un hemorāģisku insultu), kā arī galvas un kakla artēriju (piemēram, mugurkaula artērijas, miega artērijas) disekciju. Pievienoti arī jauni brīdinājumi par autoimūnu hepatītu, aknu bojājumiem un hemofagocītisku limfohistiocitozi. Turklāt pievienotas arī šādas jaunas blakusparādības: plaušu alveolu asiņošana, hemofagocītiska limfohistiocitoze, miokarda infarkts, insults (tostarp išēmisks un hemorāģisks insults), galvas un kakla artēriju disekcija un neitropēnija.

Ņemot vērā iepriekš minēto, komiteja uzskata, ka Lemtrada (alemtuzumaba) ieguvuma un riska līdzsvars joprojām ir labvēlīgs, ja zāļu informācijā tiek veikti saskaņotie pagaidu grozījumi. Tāpēc komiteja iesaka veikt izmaiņas Lemtrada (alemtuzumaba) reģistrācijas apliecības noteikumos.

Šis ieteikums neietekmē saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu notiekošās procedūras galīgos secinājumus.