

IV pielikums

Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Pamatinformācija

Lemtrada periodiski atjaunojamā drošuma ziņojuma (PADZ) (EMA/H/C/PSUSA/00010055/201809) vērtēšanas laikā 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 tika konstatēti vairāki nāves gadījumi, 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 (GBS).

PADZ vērtēšanas laikā bija pieejama ierobežota informācija par šīm bažām, tostarp trūka detalizētu datu par atsevišķiem gadījumiem, un tas liedza veikt rūpīgu izvērtēšanu.

Tāpēc Eiropas Komisija (EK) 2019. gada 10. aprīlī saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu uzsāka procedūru saistībā ar farmakovigilances datiem un pieprasīja PRAC izvērtēt iepriekšminētās bažas par drošumu un to ietekmi uz *Lemtrada* ieguvuma un riska attiecību un izdot ieteikumu par to, vai zāļu reģistrācijas apliecību vajadzētu saglabāt, grozīt, apturēt vai atsaukt.

Procedūras sākumā tika ieviesti pagaidu pasākumi, lai aizsargātu pacientus, kamēr tiek veikta detalizēta izvērtēšana. Kā pagaidu pasākums tika ieteikts *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.*

PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Alemtuzumaba efektivitāte recidivējoši remitējošas multiplās sklerozes pacientiem ar dažādiem slimības parametriem ir labi zināma un saglabājas ilgtermiņa apsekošanas laikā. Šāds efektivitātes līmenis ir vērojams daudzās dažādās pacientu populācijās, ko pierāda konsekvētās atrades dažādās alemtuzumaba klīnisko pētījumu dalībnieku apakšgrupās.

Šajā pārskatīšanas procedūrā tika vērtēti vairāki nopietni, dzīvībai bīstami un invaliditāti izraisoši riski saistībā ar *Lemtrada*. Riski, kas konstatēti neilgi pēc alemtuzumaba infūzijas, ir akūts koronārais sindroms un cerebrovaskulāri notikumi, tostarp artēriju disekcija un hemorāģisks insults, plaušu hemorāģija un pārejoša trombocitopēnija. Tiek uzskatīts, ka šie riski ir saistīti ar citokīnu izdalīšanās sindromu, kas aprakstīts zinātniskajās publikācijās par alemtuzumabu^{1,2}.

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

Pēc pārskatīšanas tika atkārtoti apstiprināts, ka *Lemtrada* izraisa sekundāras autoimūnas slimības, tostarp autoimūnu hepatītu, tiroidītu, imūnu trombocitopēnisko purpuru, iegūtu hemofiliju A, nefropātijas, citopēnijas un nopietnas imunoloģiskās reakcijas, piemēram, hemofagocītisku limfohistiocitozi. Konstatēti arī ar *Lemtrada* saistīti poliautoimunitātes gadījumi.

Procedūras laikā tika konstatētas citas jaunas blakusparādības, kuras arī uzskata par saistītām ar *Lemtrada*, piemēram, Epšteina-Barra vīrusa reaktivizācija.

Viena vispārēja alemtuzumaba iezīme, kas ietekmē drošuma profilu un risku pārvaldību, ir ļoti ilgā ārstēšanas ietekme un attiecīgi rets lietošanas režīms. Tāpēc, tā kā alemtuzumabam piemīt ilgstoša iedarbība, ārstēšanas pārtraukšanai ir tikai ierobežota nozīme riska pārvaldībā.

Pacientiem ar nopietnu citokīnu izdalīšanās vai autoimunitātes risku netika konstatēti nekādi surogātmarķieri vai biomarķieri. Līdz ar to daudzi jaunatklātie ar *Lemtrada* saistītie riski ir neparedzami un lielā mērā neizbēgami. Šādā situācijā ir nepieciešams ierobežot alemtuzumaba lietošanu, šīs zāles lietojot tikai pacientiem, kuriem var būt vislielākais ieguvums no ārstēšanas un kuri varētu būt gatavi pieņemt ar ārstēšanu saistītos nopietnos riskus. Tas nozīmē, ka ir ne tikai jāierobežo ārstēšanas indikācija, bet arī jānosaka kontrindikācijas tām pacientu apakšpopulācijām, kurās riska faktoru dēļ ir paredzams augstāks nopietnu blakusparādību attīstības risks.

Šajā sakarībā un arī ņemot vērā zinātniskās padomdevēju grupas (SAG) ieteikumu, PRAC secināja, ka *Lemtrada* vajadzētu indicēt kā vienīgo slimības gaitu modificējošo terapiju pieaugušajiem ar ļoti aktīvi recidivējoši remitējošu multiplo sklerozi (RRMS) šādās pacientu grupās:

- pacienti, kuriem slimība ir ļoti aktīva, kaut arī veikts pilns un atbilstošs ārstēšanas kurss ar vismaz vienu slimības gaitu modificējošu terapiju (DMT), vai
- pacienti ar strauji progresējošu smagu recidivējoši remitējošu multiplo sklerozi, ko definē kā vismaz 2 invaliditāti izraisošus slimības recidīvus gadā un vismaz 1 bojājumu, kas vizualizēts ar gadolīniju pastiprinātā galvas smadzeņu MRI izmeklējumā, vai T2 bojājumu slodzes nozīmīgu pieaugumu, salīdzinot ar iepriekšēju nesen veiktu MRI izmeklējumā.

Ar šo secinājumu PRAC atzīst, ka augsti efektīvas DMT agrīna uzsākšana pacientiem ar ļoti aktīvu (agresīvu) vai strauji progresējošu RRMS tiek arvien plašāk uzskatīta par stratēģiju, kas ļaus novērst vai atlikt neatgriezeniskos bojājumus, kas rodas agrā slimības posmā³. Nesen veiktos RRMS pētījumos ar ilgu apsekošanas periodu ir pierādīts, ka slimības gaitu modificējošas terapijas (DMT) samazina to pacientu daļu, kam rodas sekundāri progresējoša multiplā skleroze (SPMS), salīdzinot ar progresēšanas īpatsvaru neārstētiem pacientiem.

Turklāt, izvēloties pacientam vispiemērotāko un efektīvāko ārstēšanu, jāņem vērā arī drošuma profils un sekmīgas risku pārvaldīšanas iespējas. Šīs zāles vajadzētu kontrindicēt jutīgām pacientu grupām, piemēram, pacientiem ar smagām aktīvām infekcijām līdz to pilnīgai izārstēšanai, pacientiem ar nekontrolētu hipertensiju, pacientiem, kuriem anamnēzē ir kakla un galvas artēriju disekcija, insults, stenokardija vai miokarda infarkts, un pacientiem ar apstiprinātu koagulopātiju, kuri saņem prettrombocītu vai antikoagulantu terapiju. Zāles vajadzētu kontrindicēt arī pacientiem ar citām vienlaicīgām autoimūnām slimībām (kas nav MS), lai mazinātu vēl citu autoimūnu traucējumu attīstības risku.

Lai nodrošinātu pienācīgu pacientu uzraudzību pirms alemtuzumaba infūzijas, tās laikā un pēc tās, kā arī minēto risku ātru diagnosticēšanu un tūlītēju un atbilstošu ārstēšanu, alemtuzumaba infūzija jāveic slimnīcā, kur ir pieejami eksperti un piemērots aprīkojums risku pārvaldīšanai. Reģistrācijas apliecības īpašnieks ierosināja iekļaut arī specializētus infūziju centrus, kuros pieejama intensīvā terapija. Taču,

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.

tā kā ir jābūt pieejamiem citu medicīnas jomu speciālistiem (piemēram, kardiologiem) un aprīkojumam nevēlamo blakusparādību savlaicīgai diagnosticēšanai un kontrolēšanai, *PRAC* uzskata, ka ir nepieciešami slimnīcas apstākļi. *PRAC* apsvēra ieteikt ilgāku apsekošanas laiku slimnīcā (līdz 5 dienām pēc pēdējās infūzijas), lai varētu ātri identificēt un ārstēt smagas nevēlamās blakusparādības, kas var rasties. Tomēr tika uzskatīts, ka tik ilga hospitalizācija nebūtu praktiski iespējama, un, kā uzsvēra *SAG*, dati, kas liecina, ka šim pasākumam būtu nozīmīga ietekme uz nevēlamo blakusparādību kontroli pēc infūzijas, ir ierobežoti.

Ir ierosinātas arī jaunas infūzijas instrukcijas, kas ļaus agrīni konstatēt un kontrolēt nopietnas nevēlamās blakusparādības, kuras var rasties neilgi pēc infūzijas. Līdztekus kardiovaskulārās funkcijas rūpīgai uzraudzīšanai pirms infūzijas, tās laikā un pēc tās instrukcijas ietver arī jaunus ieteikumus par trombocītu skaita mērīšanu infūzijas cikla laikā un aknu transamināžu līmeņa pārbaudīšanu reizi mēnesī pēc infūzijas.

Pašlaik pacientu drošuma apsekošanu iesaka veikt pēc pirmā ārstēšanas kursa uzsākšanas līdz 48 mēnešiem pēc pēdējā ārstēšanas kursa. Tomēr atsevišķos gadījumos autoimūnas slimības var rasties vai tikt diagnosticētas vēlāk, tāpēc veselības aprūpes speciālistiem ir jāzina par šādu iespējamību.

Ir ziņots par plaušu embolijas, vaskulīta, centrālās nervu sistēmas autoimūnu slimību un Gijēna-Barē sindromu (GBS). Pašreizējie pierādījumi nav pietiekami, lai izdarītu secinājumus par cēloņsakarību ar *Lemtrada*. Ir neskaidrības par potenciālo cēloņsakarību ar vairākām citām ziņotām autoimūnām blakusparādībām, kas radušās neilgi pēc *Lemtrada* lietošanas, un būs jāturpina tās rūpīgi uzraudzīt nākotnē.

Turpmākajos PADZ reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāiesniedz apkopotie pārskati un jāiztīrā bažas par drošumu saistībā ar šādiem stāvokļiem: vaskulīts, CNS iekaisums, GBS, 1. tipa cukura diabēts, miastēnijas sindroms, miozīts, sarkoidoze, GBS, pneimonīts un EBV hepatīts.

Uztraucošs ir arī pēcreģistrācijas periodā ziņoto nāves gadījumu skaits, tostarp gadījumi, kas notikuši īsi pēc alemtuzumaba infūzijas. Norādīts, ka neilgi (30 dienu laikā) pēc *Lemtrada* terapijas miruši arī salīdzinoši jauni pacienti. Ir nepieciešams pēcreģistrācijas drošuma pētījums, lai izvērtētu šīs bažas.

Vajadzīgs arī pētījums, lai izvērtētu šajā pārskatīšanas procedūrā pieņemto riska mazināšanas pasākumu efektivitāti. Ņemot vērā jaunatklāto nevēlamo blakusparādību nopietnību un neparedzamību, ir svarīgi saprast, vai ieviestie jaunie pasākumi tiek ievēroti klīniskajā praksē.

Lemtrada reģistrācijas apliecības īpašnieks arī izplatīs Tiešo paziņojumu veselības aprūpes speciālistiem (*DHPC*) par šī pārskatīšanas procesa rezultātiem, kā arī atjauninās gan veselības aprūpes speciālistiem, gan pacientiem paredzētos izglītojošos materiālus.

Ņemot vērā iepriekš minēto, *PRAC* secināja, ka *Lemtrada* ieguvuma un riska līdzsvars joprojām ir labvēlīgs ar nosacījumu, ka tiek ieviestas izmaiņas zāļu informācijā un izglītojošajos materiālos un tiek veikti iepriekš aprakstītie papildu farmakovigilances pasākumi. Tāpēc *PRAC* ieteica veikt izmaiņas *Lemtrada* reģistrācijas apliecības noteikumos.

***PRAC* ieteikuma pamatojums**

Tā kā:

- *PRAC* izskatīja Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantā noteikto procedūru attiecībā uz *Lemtrada*.
- *PRAC* izskatīja pašlaik pieejamos pēcreģistrācijas perioda un klīnisko pētījumu datus par nāves gadījumiem, kardiovaskulārām blakusparādībām, kas radās neilgi pēc *Lemtrada* infūzijas, un

imūnmediētām slimībām, tostarp rakstiski iesniegtos datus un mutvārdu paskaidrojumus. *PRAC* arī ņēma vērā neiroloģijas zinātniskās padomdevēju grupas paustos viedokļus.

- *PRAC* secināja, ka neilgi pēc *Lemtrada* infūzijas var rasties miokarda išēmija, miokarda infarkts, hemorāģisks insults, kakla un galvas artēriju disekcija, plaušu alveolu hemorāģija un trombocitopēnija. *PRAC* arī secināja, ka alemtuzumabs ir saistīts ar imūnmediētām slimībām, piemēram, autoimūnu hepatītu, hemofiliju A un hemofagocītisku limfohistiocitozi (HLH), kas var rasties vairākus mēnešus vai gadus pēc pēdējās ārstēšanas reizes. *PRAC* ņēma vērā to, ka šie riski, kas ir nopietni un dažos gadījumos var izraisīt nāvi, ir lielā mērā neparedzami.
- Tāpēc *PRAC* ieteica ierobežot *Lemtrada* lietošanu, atļaujot to lietot tikai pacientiem ar ļoti aktīvu recidivējoši remitējošu multiplo sklerozi šādās pacientu grupās:
 - pacienti, kuriem slimība ir ļoti aktīva, kaut arī veikts pilns un atbilstošs ārstēšanas kurss ar vismaz vienu slimības gaitu modificējošu terapiju, vai
 - pacienti ar strauji progresējošu smagu recidivējoši remitējošu multiplo sklerozi, ko definē kā vismaz 2 invaliditāti izraisošus slimības recidīvus gadā un vismaz 1 bojājumu, kas vizualizēts ar gadolīniju pastiprinātā galvas smadzeņu MRI izmeklējumā, vai T2 bojājumu slodzes nozīmīgu pieaugumu, salīdzinot ar iepriekšēju nesen veiktu MRI izmeklējumā.
- *Lemtrada* arī vajadzētu kontrindicēt pacientiem ar šādiem stāvokļiem:
 - smagas aktīvas infekcijas līdz to pilnīgai izārstēšanai;
 - nekontrolēta hipertensija;
 - anamnēzē kakla un galvas artēriju disekcija;
 - anamnēzē insults;
 - anamnēzē stenokardija vai miokarda infarkts;
 - koagulopātija, kas tiek ārstēta ar prettrombocītu vai antikoagulantu terapiju;
 - vienlaicīgas autoimūnas slimības, kas nav multiplā skleroze.
- Turklāt *PRAC* ieteica *Lemtrada* lietot tikai slimnīcas apstākļos, kur ir pieejamas intensīvās terapijas iespējas.
- *PRAC* sniedza arī vēl citus ieteikumus par pacientu uzraudzību pirms infūzijas, tās laikā un pēc tās, lai nodrošinātu nevēlamo blakusparādību savlaicīgu diagnosticēšanu un kontroli.
- *PRAC* uzskatīja, ka, ņemot vērā risku nopietnību un neparedzamību, kā arī efektīvas riska mazināšanas nozīmi pozitīvas ieguvuma un riska attiecības veicināšanā, ir nepieciešams zāļu lietošanas pētījums, lai novērtētu riska mazināšanas pasākumu efektivitāti.
- Turklāt *PRAC* uzskatīja, ka pašlaik pieejamie dati par mirstības biežumu ir ierobežoti, tāpēc reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāizmeklē mirstības biežums ar *Lemtrada* ārstētajiem pacientiem salīdzinājumā ar atbilstošo pacientu populāciju.

Ņemot vērā iepriekš minēto, *PRAC* secināja, ka *Lemtrada* ieguvuma un riska līdzsvars joprojām ir labvēlīgs ar nosacījumu, ka tiek ieviestas izmaiņas zāļu informācijā un izglītojošajos materiālos un tiek veikti iepriekš aprakstītie papildu farmakovigilances pasākumi.

Tāpēc *PRAC* ieteica veikt izmaiņas *Lemtrada* reģistrācijas apliecības noteikumos.

CHMP atzinums

Pēc *PRAC* ieteikuma izskatīšanas *CHMP* piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.