

Anness IV

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Matul il-valutazzjoni tar-rapport perijodiku għall-aġġornament dwar is-sigurtà (PSUSA) għal Lemtrada (EMA/H/C/PSUSA/00010055/201809), ġie enfasizzat it-tħassib emergenti u serju ġdid li ġej dwar is-sigurtà flimkien mal-profil dwar is-sigurtà magħruf għal alemtuzumab, li qajjem tħassib kbir għall-Kumitat dwar il-Valutazzjoni tar-Riskji tal-Farmakoviġilanza (PRAC):

- Każijiet fatali: Matul il-proċedura tal-PSUSA ġew identifikati diversi każijiet fatali, li jindikaw li r-rakkomandazzjonijiet attwali għall-monitoraġġ jistgħu ma jkunux biżżejjed.

- Avvenimenti avversi kardjovaskulari f'assoċjazzjoni temporali mill-qrib ma' infużjonijiet ta' Lemtrada (eż. iskemija kardijaka u infart mijokardijaku, puplesija iskemika u emorraġika, dissezzjoni arterjali, emorraġija pulmonari u emboliżmu, vaskulite u tromboċitopenija), inkluża l-possibbiltà ta' konnessjoni mekkanika għal dawn l-avvenimenti avversi.

- Mard b'medjazzjoni immunitarja bħall-epatite awtoimmunitarja, il-korriment epatiku, il-marda tas-sistema nervuża ċentrali bil-medjazzjoni awtoimmunitarja u s-sindrome ta' Guillain-Barré.

Informazzjoni limitata, inkluż nuqqas ta' informazzjoni dettaljata dwar il-każijiet individwali, ipprekludiet evalwazzjoni bir-reqqa tal-impatt tagħhom fuq ir-riskju ta' benefiċċju ta' Lemtrada fid-dawl tal-limiti ta' żmien għall-valutazzjoni PSUSA.

Fid-dawl ta' dak li ntqal hawn fuq, fil-1 ta' April 2019 il-Kummissjoni Ewropea (KE) bdiet proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, u talbet lill-Aġenzija sabiex tivvaluta t-tħassib ta' hawn fuq dwar is-sigurtà u l-impatt tiegħu fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju għall-prodott mediċinali ċentralment awtorizzat Lemtrada. Il-KE talbet lill-Aġenzija biex tagħti l-opinjoni tagħha dwar jekk l-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għal dan il-prodott għandhiex tinzamm, tiġi varjata, tiġi sospiża jew tiġi revokata.

Barra minn hekk, il-KE talbet lill-Aġenzija sabiex, malajr kemm jista' jkun, tagħti l-opinjoni tagħha dwar jekk kienx hemm bżonn ta' miżuri provviżorji biex ikun żgurat l-użu sigur u effettiv ta' dan il-prodott mediċinali.

Ir-rakkomandazzjoni attwali hija relatata biss ma' miżuri provviżorji rakkomandati mill-PRAC għal Lemtrada abbażi tad-data preliminarja disponibbli bħalissa. Dawn il-miżuri provviżorji huma mingħajr preġudizzju għar-riżultat tar-rieżami li għadu għaddej skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004.

Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika mill-PRAC

Lemtrada (alemtuzumab) huwa indikat għal pazjenti adulti bl-isklerożi multipla li tirkadi-tbatti (RRMS) b'marda attiva definita b'karatteristiċi kliniċi jew tal-immaġni. L-isklerożi multipla (MS) hija marda infjammatorja u newrodeġenerattiva tas-sistema nervuża ċentrali li hija karatterizzata minn infjammazzjoni, demjelinazzjoni u telf newronali. Kemm il-limfoċiti T kif ukoll dawk B huma involuti fil-patoġenesi tal-MS. L-alemtuzumab tehel mas-CD52, antigen tas-superfiċje taċ-ċelloli preżenti f'livelli għoljin fil-limfoċiti T u B, u f'livelli aktar baxxi fuq iċ-ċelloli natural killer, il-monoċiti u l-makrofagi. Hemm ftit li xejn jew ebda CD52 misjub fuq newtrofili, ċelloli tal-plażma, jew ċelloli staminali tal-mudullun. L-alemtuzumab tagixxi permezz ta' ċitolizi ċellulari li hija dipendenti mill-antikorp u liżi kumplimentari-medjata wara li l-wiċċ taċ-ċelloli jehel mal-limfoċiti T u B. Il-mekkaniżmu li permezz tiegħu l-alemtuzumab teżercita l-effetti terapewtiċi tagħha fl-MS mhux magħruf iżda jista' jinvolti l-immunomodulazzjoni permezz tat-tnaqqis u r-ripopolazzjoni tal-limfoċiti.

Matul il-proċedura ta' valutazzjoni tar-rapport perijodiku għall-aġġornament dwar is-sigurtà (PSUSA) għal Lemtrada li jkopri l-perjodu bejn it-13 ta' Settembru 2017 u t-12 ta' Settembru 2018, kien hemm disponibbli informazzjoni limitata dwar tħassib ġdid emergenti u serju dwar is-sigurtà, inkluż nuqqas ta' informazzjoni dettaljata dwar il-każijiet individwali, li jipprekludu evalwazzjoni bir-reqqa. Dawn il-kwistjonijiet ta' sigurtà huma relatati ma':

Reazzjoni kardjovaskulari (inklużi ċerebrovaskulari) li temporanjament huma assoċjati mal-amministrazzjoni tal-alemtuzumab

Ġew identifikati diversi każijiet b'reazzjonijiet kardjovaskulari varji b'relazzjoni temporali mill-qrib ma' amministrazzjoni tal-alemtuzumab. Ħafna minn dawk kienu ta' periklu għall-ħajja jew kienu fatali.

Komuni għal dawn ir-reazzjonijiet kardjovaskulari kienet relazzjoni temporali mill-qrib ma' infużjoni tal-alemtuzumab, peress li l-maġġoranza tal-każijiet seħħew matul il-kura jew fi żmien jum sa tlitt ijiem wara l-aħħar infużjoni. Din ir-relazzjoni temporali mal-infużjonijiet tal-alemtuzumab hija suġġestiva ta' assoċjazzjoni każwali. Ta' min jinnota li f'xi każijiet ġiet iddokumentata żieda fil-pressure tad-dem. Skont ir-rakkomandazzjonijiet eżistenti, osservazzjoni għal reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni (IARs) għandha ssir matul u għal sagħtejn wara l-infużjoni. Minkejja dawn ir-rakkomandazzjonijiet, fil-maġġoranza tal-każijiet ma kienx possibbli li jiġu previsti dawn ir-reazzjonijiet kardjovaskulari qabel il-ħruġ mill-isptar, u r-reazzjonijiet seħħew barra l-istabbiliment tal-isptar. Għalhekk qed jiġi mistoqsi jekk il-miżuri attwali ta' minimizzazzjoni tar-riskju humiex kapaċi jimmitigaw ir-riskju tal-okkorrenza ta' dawn ir-reazzjonijiet kardjovaskulari.

Reazzjonijiet medjati mis-sistema immunitarja

Disturbi awtoimmunitarji huma riskju importanti identifikat għal alemtuzumab. Ġew identifikati reazzjonijiet medjati mis-sistema immunitarja ġodda ta' theddida għall-ħajja jew li huma potenzjalment fatali.

Ġew identifikati każijiet ta' limfohistjoċitozi emofagoċitika (HLH). HLH hija kundizzjoni ta' theddida għall-ħajja minħabba iperinfjammazzjoni severa kkawżata minn proliferazzjoni mhux ikkontrollata ta' limfoċiti u makrofagi attivati. Il-bidu temporali kien jikkorrispondi mal-ħin tar-rikostituzzjoni tas-sistema immunitarja wara t-tnaqqis ta' limfoċiti B u T wara kura b'Lemtrada.

Barra minn hekk, ġew irrappurtati diversi każijiet ta' epatite awtoimmunitarja (AIH) inklużi mwiet.

Il-każijiet ta' HLH u AIH jissuġġerixxu li minkejja r-rakkomandazzjonijiet għal monitoraġġ intensiv u viġilanza għal reazzjonijiet medjati mis-sistema immunitarja sa 48 xahar wara l-aħħar kors ta' kura, ma kienx possibbli li jittieħdu miżuri adegwati biex dawn jiġu identifikati kmieni biżżejjed. Għalhekk, qed jiġi mistoqsi jekk il-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju attwali humiex effettivi.

Rapporti tal-letteratura^{1, 2, 3}, enfazizzaw leżjonijiet tas-sistema nervuża ċentrali medjati biċ-ċellola B (CNS) b'bidu temporali ta' 6 xhur wara l-infużjoni tal-alemtuzumab. Dawn il-każijiet huma karatterizzati minn leżjonijiet MRI speċifiċi u għadd mhux mistenni għoli totali ta' ċelloli B li jistgħu jissuġġerixxu attivazzjoni tal-marda medjata taċ-ċellola B. Fuq din il-bażi, l-ipoteżi tal-awturi tad-dokumenti hi li reazzjoni awtoimmunitarja tista' tiġi diretta lejn is-CNS f'każijiet rari.

1 Haghighi A et al. "Severe B-cell-mediated CNS disease secondary to alemtuzumab therapy" (Marda severa tas-CNS medjata taċ-ċellola B sekondarja għal terapija ta' alemtuzumab). Lancet Neurol. 2017 Frar; 16(2):104–106

2 Wehrum et al., "Activation of disease during therapy with alemtuzumab in 3 patients with multiple sclerosis" (Attivazzjoni tal-marda waqt it-terapija b'alemtuzumab fi 3 pazjenti bl-isklerożi multipla). Neurologia. 2018 Frar; 90(7): e601-e605

3 Willis M et al., "An observational study of alemtuzumab following fingolimod for multiple sclerosis" (Studju ta' osservazzjoni tal-alemtuzumab wara t-teħid tal-fingolimod għall-isklerożi multipla). Neuroimmunol Neuroinflamm. 2017 Jan;4(2): e320

Każijiet fatali

Diversi riskji serji fir-rigward tal-alemtuzumab irriżultaw f'eżiti fatali minkejja l-monitoraġġ tal-pazjenti u aderenza mal-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju attwali b'ħall-medikazzjoni minn qabel.

Għalkemm l-effikaċja tal-alemtuzumab f'pazjenti bl-RRMS hija stabbilita sew, dan it-tħassib emergenti u serju dwar is-sigurtà jista' jkollu impatt fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Lemtrada. Barra minn hekk, hemm dubji serji dwar jekk il-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju attwalment fis-seħħ humiex biżżejjed biex jiġu ġestiti b'mod adegwat ir-riskji assoċjati ma' alemtuzumab fil-popolazzjoni fil-mira attwali.

Fid-dawl tal-gravità tal-avvenimenti osservati u sakemm jitlesta rieżami fil-fond tad-*data*, huwa xieraq li l-esponiment ta' pazjenti godda għal alemtuzumab jiġi limitat bl-introduzzjoni ta' emendi fl-informazzjoni tal-prodott.

Għalhekk il-PRAC irrakkomanda li trattament ġdid b'Lemtrada għandu jinbada biss f'pazjenti adulti bi sklerożi multipla li tirkadi-tbatti attiva ħafna minkejja kors sħiħ u adegwat ta' kura b'mill-inqas żewġ kuri oħra li jimmodifikaw il-marda, jew f'pazjenti adulti bi sklerożi multipla li tirkadi-tbatti attiva ħafna fejn il-kuri l-oħrajn kollha li jimmodifikaw il-marda huma kontraindikati jew inkella mhux adattati.

Barra minn hekk, il-PRAC ikkunsidra li huwa importanti li l-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju rakkomandati fi hdan il-valutazzjoni tal-proċedura attwali tal-PSUSA jiġu wkoll implimentati flimkien mal-miżuri provviżorji. Bħala parti mill-proċedura PSUSA, il-PRAC irrakkomanda ż-żieda ta' twissijiet relatati ma' reazzjonijiet serji temporanjament assoċjati ma' infużjoni tal-alemtuzumab li tinkludi emorraġija alveolari pulmonari, infart mijokardjaku, puplesija (inkluża puplesija iskemika u emorraġika), dissezzjoni arterjali ċervikoċefalika (eż. vertebrali, karotidi). Twissijiet godda dwar l-epatite awtoimmunitarja, il-korriment epatiku u l-limfohistjoċitożi emofagoċitika huma miżjuda wkoll. Barra minn hekk, ir-reazzjonijiet avversi godda li ġejjin huma miżjuda: emorraġija alveolari pulmonari, limfohistjoċitożi emofagoċitika, infart mijokardjaku, puplesija (inkluża puplesija iskemika u emorraġika), dissezzjoni arterjali ċervikoċefalika u newtropenija.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 bħala riżultat ta' *data* dwar il-farmakovigilanza għal Lemtrada, b'mod partikolari rigward il-ħtieġa għal miżuri provviżorji skont l-Artikolu 20(3) tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, filwaqt li jitqiesu r-raġunijiet stabbiliti fl-Artikolu 116 tad-Direttiva 2001/83/KE.
- Il-PRAC irrieżamina d-*data* disponibbli dwar ir-reazzjonijiet kardjovaskulari, inkluża *data* pprovduta mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fil-kuntest tal-proċedura PSUSA. Ġew identifikati diversi każijiet b'reazzjonijiet kardjovaskulari varji, inkluż emorraġija alveolari pulmonari, infart mijokardjaku, puplesija iskemika u emorraġika kif ukoll dissezzjoni arterjali. Ħafna minn dawn il-każijiet kienu ta' theddida għall-ħajja jew fatali. Komuni għal dawn ir-reazzjonijiet kardjovaskulari kienet relazzjoni temporali mill-qrib ma' infużjoni alemtuzumab, li tissuġġerixxi assoċjazzjoni kawżali.
- Il-PRAC irrieżami wkoll id-*data* disponibbli dwar avvenimenti avversi medjati mis-sistema immunitarja, inkluż *data* pprovduta mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fil-kuntest tal-proċedura PSUSA. Ġew identifikati reazzjonijiet avversi medjati mis-sistema

immunitarja ġodda u potenzjalment fatali, inkluż l-limfohistjoċitożi emofagoċitika u l-epatite awtoimmunitarja. Il-PRAC innota wkoll li rapporti reċenti tal-letteratura enfasizzaw leżjonijiet tas-sistema nervuża ċentrali medjati biċ-ċellola B (CNS) b'bidu temporali ta' sitt (6) xhur wara l-infużjoni tal-alemtuzumab.

- Barra minn hekk, ġew identifikati diversi każijiet fatali kemm fil-letteratura kif ukoll fil-bażi tad-*data* tal-Eudravigilance. L-informazzjoni minn xi każijiet fatali tindika li r-rakkomandazzjonijiet attwali għall-monitoraġġ jistgħu ma jkunux biżżejjed.
- Il-PRAC innota li għalkemm l-effikaċja ta' alemtuzumab fil-pazjenti bi sklerożi multipla li tirkadi-tbatti hija stabbilita sew, dan it-tħassib emergenti u ta' natura serja dwar is-sigurtà jista' jkollu impatt fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Lemtrada, u li sakemm jiġi finalizzat rieżami bir-reqqa, ikun xieraq li bħala miżura provviżorja jiġu limitati l-pazjenti esposti għal alemtuzumab. Għalhekk, fid-dawl tal-gravità tal-avvenimenti osservati, il-PRAC irrakkomanda emendi provviżorji għall-informazzjoni dwar il-prodott biex jiġi ristrett l-użu ta' alemtuzumab għal pazjenti adulti ġodda bi sklerożi multipla li tirkadi-tbatti attiva ħafna minkejja kors ta' kura sħiħa u adegwata b'mill-inqas żewġ kuri oħra li jimmodifikaw il-marda, jew lill-adulti bi sklerożi multipla li tirkadi-tbatti attiva ħafna fejn il-kuri l-oħrajn kollha li jimmodifikaw il-marda huma kontraindikati jew inkella mhux adattati.
- Barra minn hekk, il-PRAC ikkunsidra li huwa importanti li l-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju rakkomandati fi hdan il-valutazzjoni tal-proċedura attwali tal-PSUSA jiġu wkoll implimentati flimkien mal-miżuri provviżorji. Bħala parti mill-proċedura PSUSA, il-PRAC irrakkomanda ż-żieda ta' twissijiet relatati ma' reazzjonijiet serji temporanjament assoċjati ma' infużjoni tal-alemtuzumab li tinkludi emorraġija alveolari pulmonari, infart mijokardijaku, puplesija (inkluża puplesija iskemika u emorraġika), dissezzjoni arterjali ċervikoċefalika (eż. vertebrali, karotidi). Twissijiet ġodda dwar l-epatite awtoimmunitarja, il-korriment epatiku u l-limfohistjoċitożi emofagoċitika huma miżjuda wkoll. Barra minn hekk, ir-reazzjonijiet avversi ġodda li ġejjin huma miżjuda: emorraġija alveolari pulmonari, limfohistjoċitożi emofagoċitika, infart mijokardijaku, puplesija (inkluża puplesija iskemika u emorraġika), dissezzjoni arterjali ċervikoċefalika u newtropenija.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-Kumitat jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Lemtrada (alemtuzumab) jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi provviżorji fl-informazzjoni dwar il-prodott li hemm qbil dwarhom. Bħala konsegwenza, il-Kumitat jirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal Lemtrada (alemtuzumab).

Din ir-rakkomandazzjoni hija mingħajr preġudizzju għall-konklużjonijiet finali tal-proċedura li għadha għaddejja skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004.