

Aneks IV

Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

W trakcie oceny okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUSA) dotyczącego produktu leczniczego Lemtrada (EMA/H/C/PSUSA/00010055/201809) zwrócono uwagę nie tylko na znany już profil bezpieczeństwa alemtuzumabu, ale także na nowe, poważne problemy związane z bezpieczeństwem, które wzbudziły spore obawy Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC):

- Śmiertelność: W toku procedury PSUSA odnotowano pewną liczbę zgonów, co może świadczyć o tym, że obecne zalecenia dotyczące monitorowania są niewystarczające.
- Wystąpienie niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych niedługo po dożylnym podaniu Lemtrady (np. choroba niedokrwienna serca, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny i krwotoczny, rozwarstwienie tętnic, krwotok płucny i zator płucny, układowe zapalenie naczyń, małopłytkowość), włączając w to również ewentualny mechanistyczny związek z tymi zdarzeniami.
- Choroby autoimmunologiczne, np. autoimmunologiczne zapalenie wątroby, uszkodzenie wątroby, choroba autoimmunologiczna ośrodkowego układu nerwowego, zespół Guillaina-Barrego.

Ograniczony dostęp do informacji, w tym brak szczegółowych danych na temat konkretnych przypadków, a także ograniczenia czasowe oceny PSUSA uniemożliwiły wykonanie dogłębnej analizy ich wpływu na stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Lemtrada.

W związku z powyższym Komisja Europejska (KE) wszczęła w dniu 11 kwietnia 2019 r. procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 i zwróciła się do Agencji o dokonanie oceny powyższych obaw dotyczących bezpieczeństwa i ich wpływu na stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Lemtrada, objętego centralnym pozwoleniem. Komisja Europejska zwróciła się do Agencji o zaopiniowanie, czy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane dla przedmiotowego produktu leczniczego powinno zostać utrzymane, zmienione, zawieszona czy cofnięte.

Ponadto Komisja zwróciła się do Agencji o jak najszybsze zaopiniowanie, czy konieczne jest przyjęcie środków tymczasowych dla zapewnienia bezpiecznego i skutecznego stosowania produktu leczniczego.

Niniejszy raport dotyczy jedynie środków tymczasowych zaleconych przez PRAC dla Lemtrady na podstawie wstępnych danych dostępnych w chwili wydawania opinii. Zalecone środki tymczasowe nie mają wpływu na wynik oceny prowadzonej obecnie zgodnie z procedurą określoną w art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez PRAC

Lemtrada (alemtuzumab) jest lekiem wskazanym do stosowania u dorosłych pacjentów cierpiącym na aktywną, rzutowo-remisyjną postać stwardnienia rozsianego, potwierdzoną przez objawy kliniczne lub wyniki diagnostyki obrazowej. Stwardnienie rozsiane (MS) jest zapalną, neurodegeneracyjną chorobą ośrodkowego układu nerwowego, charakteryzującą się demielinizacją i uszkodzeniem tkanki nerwowej. Swoją rolę w patogenezie MS mają zarówno limfocyty T, jak i B. Alemtuzumab wiąże się z antygenem CD52 obecnym w dużych ilościach na powierzchni limfocytów T i B, a w mniejszych ilościach na powierzchni komórek NK, monocytów i makrofagów. Ilość antygeny CD52 na powierzchni neutrofilów, komórek plazmatycznych i komórek macierzystych szpiku kostnego jest niewielka lub niewykrywalna. Alemtuzumab działa przez lizę zależną od przeciwciał oraz lizę zależną od dopełniacza, następujące po związaniu z powierzchnią limfocytów T oraz B. Mechanizm działania terapeutycznego alemtuzumabu w przypadku stwardnienia rozsianego nie został w pełni wyjaśniony, jednak przypuszcza się, że ma ono związek z immunomodulacją w drodze zmniejszenia i odtworzenia liczebności populacji limfocytów.

Podczas procedury oceny okresowego raportu o bezpieczeństwie (PSUSA) w odniesieniu do produktu leczniczego Lemtrada, za okres od 13 września 2017 r. do 12 września 2018 r., informacje na temat nowych, poważnych obaw dotyczących bezpieczeństwa były ograniczone. Brak szczegółowych danych na temat konkretnych przypadków uniemożliwił przeprowadzenie dogłębnej analizy. Obawy związane z bezpieczeństwem dotyczą:

Reakcje sercowo-naczyniowe (w tym mózgowo-naczyniowe) obserwowane wkrótce po podaniu alemtuzumabu

W kilku przypadkach stwierdzono związek czasowy pomiędzy wystąpieniem różnego rodzaju reakcji ze strony układu krążenia a podaniem alemtuzumabu. Wiele z tych zdarzeń zagrażało życiu lub prowadziło do zgonu.

Wszystkie reakcje wystąpiły w niedługim czasie po dożylnym podaniu alemtuzumabu - w większości przypadków w trakcie leczenia lub w ciągu 1-3 dni od podania ostatniej dawki leku. Związek czasowy z dożylnym podaniem alemtuzumabu wskazuje na istnienie związku przyczynowego. U niektórych pacjentów odnotowano także wzrost ciśnienia tętniczego. Zgodnie z obecnie obowiązującymi zaleceniami obserwacje pod kątem niepożądanych reakcji należy prowadzić w trakcie infuzji i przez dwie godziny po jej zakończeniu. Pomimo tych zaleceń w większości przypadków przewidzenie reakcji na układ sercowo-naczyniowy okazało się niemożliwe przed wypisaniem pacjenta ze szpitala, a reakcje te wystąpiły już po opuszczeniu szpitala. W związku z powyższym nasuwa się pytanie, czy obecnie stosowane środki mające na celu minimalizację ryzyka są w stanie ograniczać ryzyko wystąpienia reakcji ze strony układu krążenia.

Reakcje autoimmunologiczne

Poważnym, potwierdzonym ryzykiem w przypadku stosowania alemtuzumabu są zaburzenia autoimmunologiczne. Stwierdzono pojawienie się nowych, zagrażających życiu i potencjalnie śmiertelnych reakcji autoimmunologicznych.

Odnotowano przypadki zachorowań na limfohistiocytozę hemofagocytarną (HLH). HLH to poważne zaburzenie hematologiczne, charakteryzujące się ogólnoustrojową reakcją zapalną spowodowaną niekontrolowanym namnażaniem się uaktywnionych limfocytów i makrofagów. Odnotowano związek czasowymi między wystąpieniem pierwszych objawów choroby a okresem odtwarzania się układu odpornościowego po zmniejszeniu populacji limfocytów B i T w wyniku zastosowania produktu leczniczego Lemtrada.

Ponadto zgłoszono kilka przypadków (w tym śmiertelnych) zachorowania na autoimmunologiczne zapalenia wątroby (AIH).

Przypadki zachorowań na HLH i AIH wskazują, że pomimo zaleceń dotyczących intensywnego monitorowania przypadków wystąpienia reakcji autoimmunologicznych w okresie 48 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku, podjęcie odpowiednich działań w celu wystarczająco wczesnego wykrywania tych reakcji nie było możliwe. W związku z powyższym nasuwa się pytanie, czy obecne środki minimalizacji ryzyka są skuteczne.

W literaturze zwraca się uwagę na ¹²³występowanie zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) mających związek z limfocytami B w okresie 6 miesięcy po dożylnym podaniu alemtuzumabu.

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

Przypadki te charakteryzują się szczególnym obrazem zmian w rezonansie magnetycznym oraz nadspodziewanie dużą liczbą limfocytów B, co może wskazywać na udział tych komórek w patogenezie choroby. Na tej podstawie autorzy prac wysnuwają hipotezę, iż reakcja autoimmunologiczna może być – w rzadkich przypadkach – skierowana przeciwko OUN.

Śmiertelność

W kilku przypadkach stosowanie alemtuzumabu doprowadziło do zgonu pomimo monitorowania pacjentów i wdrażania zalecanych obecnie środków minimalizacji ryzyka, np. premedykacji.

Mimo że skuteczność alemtuzumabu w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego została potwierdzona, to nowe i poważne obawy dotyczące bezpieczeństwa mogą mieć wpływ na stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu leczniczego Lemtrada. Ponadto istnieją poważne wątpliwości co do tego, czy stosowane obecnie środki minimalizacji ryzyka są wystarczające, aby odpowiednio ograniczać ryzyko związane z alemtuzumabem w obecnej grupie docelowej.

Ze względu na wagę zaobserwowanych przypadków i do czasu zakończenia szczegółowej oceny i analizy danych należy ograniczyć stosowanie alemtuzumabu u nowych pacjentów i wprowadzić zmiany w drukach informacyjnych.

W związku z powyższym PRAC zalecił stosowanie produktu leczniczego Lemtrada wyłącznie u dorosłych pacjentów z bardzo aktywną, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, którzy przeszli wcześniej pełny cykl terapeutyczny z zastosowaniem co najmniej dwóch innych produktów leczniczych, lub u dorosłych pacjentów z bardzo aktywną, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania innych terapii leczniczych lub dla których inne terapie byłyby nieodpowiednie.

Ponadto PRAC uznał, że środki minimalizacji ryzyka zalecane w ramach oceny obecnej procedury PSUSA powinny być wdrożone wraz ze środkami tymczasowymi. W ramach procedury PSUSA Komitet zaleca dodanie ostrzeżeń o możliwości wystąpienia poważnych reakcji powiązanych czasowo z dożylnym podawaniem alemtuzumabu, np. rozlanego krwawienia pęcherzykowego, zawału mięśnia sercowego, udaru (niedokrwiennego i krwotocznego), rozwarstwienia tętnic (np. szyjnej, kręgosłupowej). Dodano również nowe ostrzeżenia dotyczące autoimmunologicznego zapalenia wątroby, uszkodzeń wątroby i limfohistiocytozy hemofagocytarnej. Ponadto dodano niepożądane reakcje dotyczące rozlanego krwawienia pęcherzykowego, limfohistiocytozy hemofagocytarnej, zawału mięśnia sercowego, udaru (niedokrwiennego i krwotocznego), rozwarstwienia tętnicy szyjnej i neutropenii.

Podstawy zalecenia PRAC

Zważywszy, że:

- PRAC uwzględnił procedurę, o której mowa w art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 z uwagi na dane dotyczące produktu Lemtrada, uzyskane w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, w szczególności konieczność zastosowania środków tymczasowych określonych w art. 20 ust. 3 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, z uwzględnieniem uzasadnienia określonego w art. 116 dyrektywy 2001/83/WE.
- PRAC przeprowadził analizę i ocenę dostępnych danych dotyczących reakcji ze strony układu sercowo-naczyniowego, w tym danych przekazanych przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w kontekście procedury PSUSA. U pewnej liczby pacjentów stwierdzono reakcje ze strony układu sercowo-naczyniowego, np. rozlane krwawienie

pęcherzykowe, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny i krwotoczny oraz rozwarstwienie tętnic. Wiele z tych zdarzeń zagrażało życiu lub prowadziło do zgonu. Wszystkie reakcje wystąpiły w niedługim czasie po dożylnym podaniu alemtuzumabu, co świadczyć może o istnieniu związku przyczynowego.

- PRAC przeprowadził także analizę i ocenę dostępnych danych dotyczących reakcji autoimmunologicznych, w tym danych przekazanych przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w kontekście procedury PSUSA. Stwierdzono nowe, zagrażające życiu i potencjalnie śmiertelne reakcje autoimmunologiczne, np. limfohistiocytozę hemofagocytarną i autoimmunologiczne zapalenie wątroby. PRAC zauważył, że w literaturze zwraca się uwagę na występowanie zmian w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) mających związek z limfocytami B w okresie 6 miesięcy po dożylnym podaniu alemtuzumabu.
- Ponadto odnotowano kilka śmiertelnych przypadków tak w literaturze, jak i w bazie Eudravigilance. Informacje dotyczące niektórych przypadków śmiertelnych wskazują, że aktualne zalecenia dotyczące monitorowania mogą być niewystarczające.
- PRAC zauważył, że pomimo faktu, iż skuteczność alemtuzumabu w leczeniu pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego została potwierdzona, to nowe i poważne obawy dotyczące bezpieczeństwa mogą mieć wpływ na stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktu leczniczego Lemtrada. Komitet podkreślił, że do czasu zakończenia szczegółowej oceny i analizy danych należy zastosować środek tymczasowy w postaci ograniczenia stosowania alemtuzumabu. W związku z powyższym, mając na uwadze wagę obserwowanych zdarzeń, PRAC zalecił stosowanie produktu leczniczego Lemtrada wyłącznie u dorosłych pacjentów z bardzo aktywną, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, którzy przeszli wcześniej pełny cykl terapeutyczny z zastosowaniem co najmniej dwóch innych produktów leczniczych, lub u dorosłych pacjentów z bardzo aktywną, rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, u których istnieją przeciwwskazania do stosowania innych terapii leczniczych lub dla których inne terapie byłyby nieodpowiednie.
- Ponadto PRAC uznał, że środki minimalizacji ryzyka zalecane w ramach oceny obecnej procedury PSUSA powinny być wdrożone wraz ze środkami tymczasowymi. W ramach procedury PSUSA Komitet zaleca dodanie ostrzeżeń o możliwości wystąpienia poważnych reakcji powiązanych czasowo z dożylnym podawaniem alemtuzumabu, np. rozlanego krwawienia pęcherzykowego, zawału mięśnia sercowego, udaru (niedokrwiennego i krwotocznego), rozwarstwienia tętnic (np. szyjnej, kręgosłupowej). Dodano również nowe ostrzeżenia dotyczące autoimmunologicznego zapalenia wątroby, uszkodzeń wątroby i limfohistiocytozy hemofagocytarnej. Ponadto dodano niepożądane reakcje dotyczące rozlanego krwawienia pęcherzykowego, limfohistiocytozy hemofagocytarnej, zawału mięśnia sercowego, udaru (niedokrwiennego i krwotocznego), rozwarstwienia tętnicy szyjnej i neutropenii.

W związku z powyższym Komitet stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego Lemtrada (alemtuzumab) pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych tymczasowych zmian w drukach informacyjnych. W rezultacie Komitet zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Lemtrada (alemtuzumab).

Przedmiotowe zalecenie nie ma wpływu na ostateczne wnioski z prowadzonej obecnie procedury wszczętej zgodnie z art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.