

Załącznik IV

Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Informacje podstawowe

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, lecz także na nowe, poważne problemy związane z bezpieczeństwem, które wzbudziły znaczne obawy Komitetu ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC):

- przypadki zgonów — w toku procedury PSUSA zarejestrowano przypadki zgonów, co może świadczyć o tym, że obecne zalecenia dotyczące monitorowania są niewystarczające,
- wystąpienie niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych niedługo po podaniu produktu leczniczego Lemtrada w infuzji (np. choroba niedokrwienna serca, zawał mięśnia sercowego, udar niedokrwienny i krwotoczny, rozwarstwienie tętnic, krwotok płucny, zatorowość płucna, układowe zapalenie naczyń i małopłytkowość), w tym również ewentualny mechanistyczny związek z tymi zdarzeniami,
- choroby autoimmunologiczne, np. autoimmunologiczne zapalenie wątroby, uszkodzenie wątroby, choroba autoimmunologiczna ośrodkowego układu nerwowego i zespół Guillaina-Barrégo (GBS).

W czasie procedury PSUSA dostępne były jedynie ograniczone informacje, uniemożliwiające dokonanie dokładnej oceny — w tym niedostępne były szczegółowe informacje o pojedynczych przypadkach.

W dniu 10 kwietnia 2019 r. Komisja Europejska uruchomiła procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, wynikającą z danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, i zwróciła się do PRAC z wnioskiem o dokonanie oceny wpływu problemów związanych z bezpieczeństwem na stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Lemtrada i o wydanie zalecenia o utrzymaniu, zmianie, zawieszeniu albo wycofaniu stosownego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Wraz z rozpoczęciem procedury zastosowano środki tymczasowe w celu ochrony pacjentów podczas trwania szczegółowej oceny. Jako środek tymczasowy zalecono, by *stosować produkt leczniczy Lemtrada wyłącznie u dorosłych pacjentów z wysoce aktywną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, którzy przeszli wcześniej pełny cykl terapeutyczny z zastosowaniem co najmniej dwóch innych produktów leczniczych, albo u dorosłych pacjentów z wysoce aktywną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS), u których istnieją przeciwwskazania do stosowania innych terapii modyfikujących przebieg choroby lub takie terapie są nieodpowiednie.*

Ogólne podsumowanie oceny naukowej przeprowadzonej przez PRAC

Skuteczność alemtuzumabu u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego w odniesieniu do wielu wskaźników choroby jest dobrze ugruntowana i utrzymuje się w czasie długoterminowej obserwacji kontrolnej. Taka ugruntowana skuteczność osiągana jest w różnych populacjach pacjentów, o czym świadczą spójne wyniki w różnych podgrupach uczestników badań klinicznych z alemtuzumabem.

W ramach niniejszego przeglądu oceniono pewne poważne, zagrażające życiu i prowadzące do niepełnosprawności ryzyka związane z produktem leczniczym Lemtrada. Jako zagrożenia ściśle związane czasowo z podaniem produktu leczniczego Lemtrada w infuzji zidentyfikowano ostry zespół wieńcowy i incydenty mózgowo-naczyniowe, w tym rozwarstwienie tętnic i udar krwotoczny, krwotok

płuczny oraz przemijającą małopłytkowość. Te zagrożenia są uznawane za powiązane z zespołem uwalniania cytokin, co było już opisywane w literaturze na temat alemtuzumabu^{1,2}.

Po dokonaniu przeglądu ponownie potwierdzono, że produkt leczniczy Lemtrada wywołuje wtórne choroby autoimmunologiczne, w tym autoimmunologiczne zapalenie wątroby, zapalenie tarczycy, małopłytkowość samoistną na podłożu autoimmunologicznym, nabytą hemofilię A, nefropatie, cytopenie i ciężkie reakcje immunologiczne, takie jak limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH). Zidentyfikowano też związane ze stosowaniem produktu leczniczego Lemtrada przypadki wieloautoimmunogenności.

W trakcie procedury zidentyfikowano nowe reakcje niepożądane, które także uznano za powiązane ze stosowaniem produktu leczniczego Lemtrada, takie jak reaktywacja wirusa Epsteina-Barr (EBV).

Jednym z podstawowych czynników wpływających na profil bezpieczeństwa alemtuzumabu i na zarządzanie ryzykiem jest bardzo długo utrzymujący się efekt leczenia, a w związku z tym schemat dawkowania niewymagający częstego podawania. W związku z powyższym, w świetle długotrwałych efektów alemtuzumabu, przerwanie leczenia ma ograniczoną wartość z perspektywy zarządzania ryzykiem.

Nie zidentyfikowano surogatu ani biomarkera wskazującego na ryzyko wystąpienia u pacjentów poważnego zespołu uwolnienia cytokin czy autoimmunogenności. Dlatego też większość nowo zidentyfikowanych zagrożeń związanych z produktem leczniczym Lemtrada jest niemożliwa do przewidzenia i w dużym stopniu niemożliwa do uniknięcia. W takich okolicznościach niezbędne jest ograniczenie stosowania alemtuzumabu do pacjentów, którzy mogą odnieść jak największe korzyści z leczenia i mogą być gotowi zaakceptować takie poważne zagrożenia związane z terapią. Obejmuje to nie tylko ograniczenie wskazania terapeutycznego, lecz także przeciwwskazania dotyczące podpopulacji, które — zgodnie z pojawiającymi się czynnikami ryzyka — mogą być bardziej narażone na wystąpienie ciężkich reakcji niepożądanych.

W świetle powyższego, uwzględnivszy zalecenie SAG, PRAC stwierdził, że produkt leczniczy Lemtrada powinien być wskazany w monoterapii modyfikującej przebieg choroby u dorosłych pacjentów z RRMS należących do następujących grup:

- pacjenci z wysoce aktywną chorobą — pomimo przejścia wcześniej pełnego cyklu terapeutycznego z zastosowaniem co najmniej jednego leku modyfikującego przebieg choroby albo
- pacjenci z gwałtownie postępującą, ciężką rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako występowanie co najmniej 2 rzutów z niepełnosprawnością w ciągu roku oraz co najmniej 1 zmiany ulegającej wzmocnieniu po podaniu gadolinu w badaniu rezonansem magnetycznym mózgu albo znaczące zwiększenie liczby zmian w obrazach T2- zależnych w porównaniu z poprzednim badaniem rezonansem magnetycznym.

Postawiwszy takie wnioski, PRAC potwierdza, że wczesne włączenie bardzo skutecznych leków modyfikujących przebieg choroby u pacjentów z wysoce aktywnym (agresywnym) lub gwałtownie postępującym RRMS jest coraz częściej uznawane za strategię pozwalającą zapobiec wystąpieniu na wczesnych etapach choroby nieodwracalnych zmian lub opóźnić ich wystąpienie³. Niedawne badania RRMS z długoterminową obserwacją kontrolną wykazały, że leki modyfikujące przebieg choroby

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

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.

zmniejszając odsetek pacjentów, u których dochodzi do progresji do SPMS, w porównaniu z odsetkiem nieleczonych pacjentów z progresją.

Ponadto podczas dobierania najlepszego i najskuteczniejszego leczenia dla danego pacjenta należy mieć na względzie profil bezpieczeństwa i możliwość skutecznego zarządzania ryzykiem. Leczenie powinno być przeciwwskazane w przypadku pacjentów w grupach wysokiego ryzyka, np. u pacjentów z ciężkimi, aktywnymi zakażeniami do momentu ich całkowitego ustąpienia, z niekontrolowanym nadciśnieniem, z wywiadem obciążonym rozwarstwieniem tętnicy kręgosłupowej, udarem mózgu, dusznicą bolesną lub zawałem mięśnia sercowego i u pacjentów z potwierdzonymi zaburzeniami krzepnięcia, przyjmujących leki przeciwplatekcyjne lub przeciwkrzepliwne. Leczenie powinno być też przeciwwskazane u pacjentów z innymi (poza stwardnieniem rozsianym) współistniejącymi chorobami autoimmunologicznymi, aby ograniczyć ryzyko wystąpienia kolejnych chorób autoimmunologicznych.

W celu zapewnienia odpowiedniego monitorowania pacjentów przed podaniem alemtuzumabu w infuzji, w trakcie jej podawania i po zakończeniu infuzji, szybkiej diagnozy oraz natychmiastowego i odpowiedniego leczenia wymienionych powyżej zagrożeń infuzja alemtuzumabu powinna być podawana w szpitalu dysponującym odpowiednimi specjalistami i wyposażeniem, pozwalającymi zastosować właściwe postępowanie w przypadku wystąpienia zagrożeń. Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zaproponował dodanie specjalistycznych centrów wykonujących infuzje, mających łatwy dostęp do intensywnej opieki. W opinii PRAC dostępność lekarzy specjalistów o innych specjalizacjach (np. kardiologów) i wyposażenia, niezbędnych do postawienia we właściwym czasie diagnozy i rozpoczęcia leczenia reakcji niepożądanych, wymaga jednak warunków szpitalnych. PRAC rozważał zalecenie dłuższego okresu obserwacji w szpitalu (do maksymalnie 5 dni po podaniu ostatniej infuzji), umożliwiającego natychmiastowe zidentyfikowanie i rozpoczęcie leczenia ciężkich reakcji niepożądanych, które mogą wystąpić. Ostatecznie jednak stwierdzono, że przedłużona hospitalizacja może być niedogodna, a — co podkreślił SAG — dane wskazujące na jej znaczący wpływ na właściwe postępowanie w przypadkach reakcji niepożądanych po podaniu wlewu są ograniczone.

Zaproponowano też nowe instrukcje dotyczące podawania wlewu pozwalające na wczesną identyfikację i rozpoczęcie leczenia ciężkich reakcji niepożądanych następujących po podaniu infuzji. Poza kontrolowaniem pracy układu sercowo-naczyniowego przed podaniem infuzji, w jej trakcie i po jej podaniu instrukcje zawierają też nowe zalecenia dotyczące oznaczania liczby płytek w trakcie infuzji i comiesięcznego oznaczania transaminaz wątrobowych po podaniu infuzji.

Obecnie zaleca się prowadzenie obserwacji kontrolnej pacjentów pod kątem bezpieczeństwa od momentu rozpoczęcia pierwszego cyklu leczenia do upływu 48 miesięcy od ostatniego cyklu leczenia. W pojedynczych przypadkach choroby autoimmunologiczne mogą jednak występować lub być diagnozowane później, więc pracownicy służby zdrowia powinni wiedzieć o takim prawdopodobieństwie.

Zgłaszano przypadki występowania zatorowości płucnej, układowego zapalenia naczyń, choroby autoimmunologicznej ośrodkowego układu nerwowego i zespołu Guillaina-Barrégo. Dostępne w tej chwili informacje nie pozwalają potwierdzić związku przyczynowego z produktem leczniczym Lemtrada. Potencjalny związek przyczynowy pomiędzy podaniem produktu leczniczego Lemtrada a występowaniem pewnych innych zdarzeń niepożądanych o podłożu autoimmunologicznym jest niepewny. W przyszłości należy dalej dokładnie monitorować występowanie takich zdarzeń.

W ramach przyszłych PSUR posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu ma złożyć zbiorcze przeglądy i omówienia dotyczące następujących problemów związanych z bezpieczeństwem: układowego zapalenia naczyń, zapalenia OUN, GBS, cukrzycy typu 1, zespołu miastenicznego, zapalenia mięśni, sarkoidozy, GBS, zapalenia płuc i zapalenia wątroby wywołanego przez EBV.

Niepokojący jest odsetek zgonów zgłoszonych po wprowadzeniu produktu do obrotu, w tym liczba zgonów następujących niedługo po podaniu alemtuzumabu w infuzji. Zaobserwowano też względnie

młody wiek pacjentów, u których doszło do zgonu w krótkim okresie (30 dni) od podania leczenia produktem Lemtrada. W celu rozwiązania tych problemów niezbędne jest przeprowadzenie badania bezpieczeństwa stosowania po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Konieczne jest też przeprowadzenie badania oceniającego skuteczność środków zmniejszających zagrożenia, określonych w ramach tego przeglądu. Mając na uwadze ciężki i nieprzewidywalny charakter nowo zidentyfikowanych reakcji niepożądanych, istotne jest sprawdzenie, czy w praktyce klinicznej stosuje się nowo wdrożone środki.

Posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu Lemtrada przekaze też komunikat do fachowych pracowników ochrony zdrowia, informujący pracowników służby zdrowia o wynikach tego przeglądu, a także zaktualizuje materiały edukacyjne dla pracowników służby zdrowia i pacjentów.

W świetle powyższego PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Lemtrada pozostaje pozytywny pod warunkiem wprowadzenia zmian do druku informacyjnego i materiałów edukacyjnych oraz zastosowania opisanych powyżej dodatkowych czynności w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii. W rezultacie PRAC zalecił zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Lemtrada.

Powody zalecenia PRAC

Mając na uwadze, co następuje:

- PRAC rozważył wszczęcie względem produktu leczniczego Lemtrada procedury na mocy art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.
- PRAC dokonał przeglądu dostępnych na tę chwilę danych z badań po wprowadzeniu do obrotu i danych dotyczących przypadków zgonów w badaniach klinicznych, niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych występujących niedługo po podaniu produktu leczniczego Lemtrada w infuzji oraz chorób autoimmunologicznych, w tym danych przekazanych na piśmie i przytoczonych podczas wyjaśnień ustnych. PRAC uwzględnił też opinię wyrażoną przez grupę ds. doradztwa naukowego w zakresie neurologii.
- PRAC stwierdził, że niedługo po podaniu produktu leczniczego Lemtrada w infuzji może wystąpić choroba niedokrwienności serca, zawał mięśnia sercowego, udar krwotoczny, rozwarstwienie tętnicy kręgosłupowej, krwotok z pęcherzyków płucnych i małopłytkowość. PRAC stwierdził także, że stosowanie alemtuzumabu jest związane z występowaniem chorób autoimmunologicznych, takich jak autoimmunologiczne zapalenie wątroby, hemofilia A oraz HLH, które mogą wystąpić po upływie kilku miesięcy albo lat po ostatnim podaniu leku. PRAC zauważył, że takie zagrożenia — które są ciężkie i w niektórych przypadkach mogą prowadzić do zgonu — są w znacznym stopniu nieprzewidywalne.
- W związku z tym PRAC zalecił, by stosowanie produktu leczniczego Lemtrada było ograniczone do pacjentów z wysoce aktywną rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego należących do następujących grup:
 - pacjenci z wysoce aktywną chorobą — pomimo przejścia wcześniej pełnego cyklu terapeutycznego z zastosowaniem co najmniej jednego leku modyfikującego przebieg choroby albo
 - pacjenci z gwałtownie postępującą, ciężką rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, definiowaną jako występowanie co najmniej 2 rzutów z niepełnosprawnością w ciągu roku oraz co najmniej 1 zmiany ulegającej wzmocnieniu po podaniu gadolinu w badaniu rezonansem magnetycznym mózgu albo znaczące

zwiększenie liczby zmian w obrazach T2-zależnych w porównaniu z poprzednim badaniem rezonansem magnetycznym

- Stosowanie produktu leczniczego Lemtrada powinno być też przeciwwskazane u pacjentów z:
 - ciężkimi, aktywnymi zakażeniami do momentu ich całkowitego ustąpienia,
 - niekontrolowanym nadciśnieniem,
 - rozwarstwieniem tętnicy kręgowej w wywiadzie,
 - udarem mózgu w wywiadzie,
 - dusznicą bolesną lub zawałem mięśnia sercowego w wywiadzie,
 - zaburzeniami krzepnięcia, stosujących leki przeciw płytkowe lub przeciwkrzepliwe,
 - współistniejącymi chorobami autoimmunologicznymi innymi niż stwardnienie rozsiane.
- Ponadto PRAC zalecił, by produkt leczniczy Lemtrada był podawany wyłącznie w warunkach szpitalnych, z łatwym dostępem do intensywnej opieki.
- PRAC sformułował też dodatkowe zalecenia dotyczące monitorowania pacjentów przed podaniem infuzji, w jej trakcie i po jej podaniu, co pozwoli na zdiagnozowanie i rozpoczęcie leczenia reakcji niepożądanych we właściwym czasie.
- PRAC wziął pod uwagę, że w świetle ciężkiego i nieprzewidywalnego charakteru takich zagrożeń oraz istotności skutecznego ich ograniczenia dla utrzymania dodatniego stosunku korzyści do ryzyka niezbędne jest przeprowadzenie badania nad stosowaniem leku, oceniającego skuteczność środków ograniczających ryzyko.
- PRAC uwzględnił też, że obecnie dostępne są jedynie ograniczone dane na temat śmiertelności. W związku z tym posiadacz pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinien zbadać częstość występowania zgonów u pacjentów leczonych produktem Lemtrada w porównaniu z właściwą populacją pacjentów.

W świetle powyższego PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktu leczniczego Lemtrada pozostaje pozytywny pod warunkiem wprowadzenia zmian do druku informacyjnego i materiałów edukacyjnych oraz zastosowania opisanych powyżej dodatkowych czynności w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

W rezultacie PRAC zalecił zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktu leczniczego Lemtrada.

Opinia CHMP

Po zapoznaniu się z zaleceniem PRAC CHMP zgadza się z ogółem wniosków i podstaw do wydanego zalecenia.