

Príloha IV

Vedecké závery

Vedecké závery

Počas posudzovania periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUSA) Lemtrada (EMA/H/C/PSUSA/00010055/201809) boli okrem známeho bezpečnostného profilu alemtuzumabu zdôraznené nasledujúce nové a závažné výhrady týkajúce sa bezpečnosti, ktoré vyvolali závažné obavy Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC):

- Smrteľné prípady: Počas postupu PSUSA bolo identifikovaných niekoľko smrteľných prípadov, z čoho vyplýva, že súčasné odporúčania na monitorovanie môžu byť nedostatočné.
- Kardiovaskulárne nežiaduce udalosti v úzkej časovej súvislosti s infúziami lieku Lemtrada (napr. srdcová ischemia a infarkt myokardu, ischemická a hemoragická mŕtvica, arteriálna disekcia, pľúcna hemorágia a embólia, vaskulitída a trombocytopenia) vrátane možného mechanického vzťahu k týmto nežiaducim udalostiam.
- Ochorenia sprostredkované imunitným systémom, ako je autoimunitná hepatitída, poškodenie pečene, autoimunitné ochorenie centrálného nervového systému a Guillainov-Barrého syndróm.

Obmedzené informácie vrátane nedostatku podrobných informácií o individuálnych prípadoch zabránili dôkladnému vyhodnoteniu ich vplyvu na pomer prínosu a rizika lieku Lemtrada vzhľadom na časové obmedzenia posúdenia PSUSA.

S ohľadom na uvedené skutočnosti Európska komisia začala 11. apríla 2019 postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 a požiadala agentúru, aby posúdila uvedené bezpečnostné výhrady a ich vplyv na pomer prínosu a rizika centrálnie povoleného lieku Lemtrada. Európska komisia požiadala agentúru, aby vydala stanovisko, či sa má povolenie na uvedenie na trh pre tento liek zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Európska komisia okrem toho agentúru požiadala, aby čo najskôr vydala stanovisko, či sú potrebné dočasné opatrenia na zaistenie bezpečného a účinného používania tohto lieku.

Súčasnú odporúčanie sa týka len dočasných opatrení odporúčaných výborom PRAC pre liek Lemtrada na základe predbežných údajov dostupných v tomto čase. Tieto dočasné opatrenia nemajú vplyv na výsledok prebiehajúceho preskúmania podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Liek Lemtrada (alemtuzumab) je indikovaný pre dospelých pacientov s relapsujúco-remitujúcou roztrúsenou sklerózou (RRMS) s aktívnym ochorením definovaným klinickými prejavmi alebo na základe zobrazovania. Roztrúsená skleróza (SM) je zápalové a neurodegeneratívne ochorenie centrálného nervového systému, ktoré sa vyznačuje zápalom, demyelinizáciou a ubúdaním neurónov. Na patogenéze SM sa podieľajú T- aj B-lymfocyty. Alemtuzumab sa viaže na CD52, antigén na bunkovom povrchu, ktorý je prítomný vo vysokej hladine na T- a B-lymfocytoch a v nízkej hladine na prirodzených zabíjajúcich bunkách, monocytoch a makrofágoch. Na neutrofiloch, plazmatických bunkách alebo kmeňových bunkách kostnej drene sa nezistil žiaden antigén CD52 alebo len jeho malé množstvo. Alemtuzumab pôsobí prostredníctvom bunkovej cytolýzy závislej od protilátok a lýzy sprostredkovanej komplementom po naviazaní bunkového povrchu na T- a B-lymfocyty. Mechanizmus, ktorým alemtuzumab vykonáva terapeutické účinky pri SM, nie je známy, môže však zahŕňať imunomoduláciu prostredníctvom vyčerpania a repopulácie lymfocytov.

Počas postupu posudzovania periodicky aktualizovanej správy o bezpečnosti lieku (PSUSA) Lemtrada zahŕňajúcej obdobie od 13. septembra 2017 do 12. septembra 2018 boli k dispozícii obmedzené informácie o nových a závažných výhradách týkajúcich sa bezpečnosti vrátane nedostatku podrobných

informácií o individuálnych prípadoch, čo bráni dôkladnému vyhodnoteniu. Tieto bezpečnostné výhrady sa týkajú:

Kardiovaskulárnych (vrátane cerebrovaskulárnych) reakcií časovo súvisiacich s podávaním alemtuzumabu

Bolo identifikovaných niekoľko prípadov s rôznymi kardiovaskulárnymi reakciami a úzkou časovou súvislosťou s podávaním alemtuzumabu. Veľa z nich bolo život ohrozujúcich alebo smrteľných.

Spoločná pre tieto kardiovaskulárne reakcie bola úzka časová súvislosť s infúziou alemtuzumabu, pretože väčšina prípadov sa vyskytla v priebehu liečby alebo do 1 – 3 dní po poslednej infúzii. Táto časová súvislosť s infúziami alemtuzumabu naznačuje príčinný vzťah. Uvádza sa, že v niektorých prípadoch bolo dokumentované zvýšenie krvného tlaku. Podľa existujúcich odporúčaní sa majú počas infúzie a dve hodiny po podaní infúzie pozorovať reakcie súvisiace s infúziou (IAR). Napriek týmto odporúčaniam nebolo vo väčšine prípadov možné predvídať tieto kardiovaskulárne reakcie pred prepustením z nemocnice a reakcie sa vyskytli mimo prostredia nemocnice. Preto je sporné, či sú súčasné opatrenia na minimalizovanie rizík schopné zmierniť riziko výskytu týchto kardiovaskulárnych reakcií.

Reakcie sprostredkované imunitným systémom

Pre alemtuzumab sú dôležitým identifikovaným rizikom autoimunitné poruchy. Boli identifikované nové život ohrozujúce a potenciálne smrteľné reakcie sprostredkované imunitným systémom.

Boli identifikované prípady hemofagocytickej lymfocytózy (HLH). HLH je život ohrozujúce ochorenie závažného hyperzápalu spôsobeného nekontrolovanou proliferáciou aktivovaných lymfocytov a makrofágov. Čas nástupu zodpovedal času rekonštitúcie imunitného systému po vyčerpaní B- a T-lymfocytov po liečbe liekom Lemtrada.

Okrem toho bolo hlásených niekoľko prípadov autoimunitnej hepatitídy (AIH) vrátane smrteľných prípadov.

Prípady HLH a AIH naznačujú, že napriek odporúčaniam na intenzívne monitorovanie a bdelosť voči reakciám sprostredkovaným imunitným systémom až do 48 mesiacov po poslednej liečebnej kúre nebolo možné prijať primerané opatrenia na ich dostatočne skorú detekciu. Teda je sporné, či sú súčasné opatrenia na minimalizovanie rizík účinné.

V správach z literatúry^{1, 2, 3} sa uvádzajú lézie centrálneho nervového systému (CNS) sprostredkované B-bunkami s nástupom šesť mesiacov po infúzii alemtuzumabu. Tieto prípady sa vyznačujú špecifickými léziami na základe MRI a neočakávaným vysokým celkovým počtom B-buniek, čo môže naznačovať aktiváciu ochorenia sprostredkovanú B-bunkami. Na tomto základe autori článkov vytvorili hypotézu, že autoimunitná reakcia by v zriedkavých prípadoch mohla byť nasmerovaná na CNS.

Smrteľné prípady

Niektoré zo závažných rizík súvisiacich s alemtuzumabom viedli k smrteľným následkom napriek monitorovaniu pacientov a dodržiavaniu súčasných opatrení na minimalizovanie rizík, ako je premedikácia.

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

Hoci je účinnosť alemtuzumabu u pacientov s RRMS náležite stanovená, tieto vznikajúce a závažné výhrady týkajúce sa bezpečnosti môžu ovplyvniť pomer prínosu a rizika lieku Lemtrada. Okrem toho existujú vážne pochybnosti, či sú v súčasnosti zavedené opatrenia na minimalizovanie rizík dostatočné na primerané zvládnutie rizík súvisiacich s alemtuzumabom v súčasnej cieľovej populácii.

Vzhľadom na závažnosť pozorovaných udalostí, a kým sa nedokončí dôkladné preskúmanie údajov, je vhodné obmedziť vystavenie nových pacientov alemtuzumabu zavedením zmien v informáciách o lieku.

Preto výbor PRAC odporučil, že nová liečba liekom Lemtrada sa má začať len u dospelých pacientov s vysoko aktívnou relapsujúcou-remitujúcou roztrúsenou sklerózou napriek úplnému a primeranému priebehu liečby aspoň dvomi ďalšími liekmi modifikujúcimi ochorenie, alebo u dospelých pacientov s vysokou aktívnou relapsujúcou-remitujúcou roztrúsenou sklerózou, pričom sú všetky ďalšie lieky modifikujúce ochorenie kontraindikované alebo inak nevhodné.

Výbor PRAC okrem toho považoval za dôležité implementovať spolu s dočasnými opatreniami aj opatrenia na minimalizovanie rizík odporúčané v rámci posudzovania súčasného postupu PSUSA. Výbor PRAC odporučil v rámci postupu PSUSA pridať upozornenia týkajúce sa závažných reakcií, ktoré časovo súvisia s infúziou alemtuzumabu, vrátane hemorágie pľúcnych mechúrikov, infarktu myokardu, mŕtvice (vrátane ischemickej a hemoragickej mŕtvice) a cervikocefalickej (napr. vertebrálnej, karotidálnej) arteriálnej disekcie. Sú pridané aj nové upozornenia týkajúce sa autoimunitnej hepatitídy, poškodenia pečene a hemofagocytickej lymfohistiocytózy. Okrem toho sú pridané tieto nové nežiaduce reakcie: hemorágia pľúcnych mechúrikov, hemofagocytická lymfohistiocytóza, infarkt myokardu, mŕtvica (vrátane ischemickej a hemoragickej mŕtvice), cervikocefalická arteriálna disekcia a neutropénia.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Kedže

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 vyplývajúci z farmakovigilančných údajov lieku Lemtrada, konkrétne v súvislosti s potrebou dočasných opatrení v súlade s článkom 20 ods. 3 nariadenia (ES) č. 726/2004 na základe odôvodnení uvedených v článku 116 smernice 2001/83/ES,
- výbor PRAC preskúmal dostupné údaje o kardiovaskulárnych reakciách vrátane údajov, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh v kontexte postupu PSUSA. Bolo identifikovaných niekoľko prípadov s rôznymi kardiovaskulárnymi reakciami vrátane hemorágie pľúcnych mechúrikov, infarktu myokardu a ischemickej a hemoragickej mŕtvice, ako aj arteriálnej disekcie. Veľa z nich bolo život ohrozujúcich alebo smrteľných. Spoločná pre tieto kardiovaskulárne reakcie bola úzka časová súvislosť s infúziou alemtuzumabu, čo naznačuje príčinný vzťah,
- výbor PRAC preskúmal aj dostupné údaje o nežiaducich reakciách sprostredkovaných imunitným systémom vrátane údajov, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh v kontexte postupu PSUSA. Boli identifikované nové život ohrozujúce a potenciálne smrteľné nežiaduce reakcie sprostredkované imunitným systémom vrátane hemofagocytickej lymfohistiocytózy a autoimunitnej hepatitídy. Výbor PRAC takisto konštatoval, že v nedávnych správach z literatúry sa uvádzajú lézie centrálneho nervového systému (CNS) sprostredkované B-bunkami s nástupom šesť mesiacov po infúzii alemtuzumabu,

- okrem toho bolo identifikovaných niekoľko smrteľných prípadov v literatúre aj v databáze Eudravigilance. Informácie o niektorých smrteľných prípadoch naznačujú, že súčasné odporúčania na monitorovanie môžu byť nedostatočné,
- výbor PRAC konštatoval, že hoci je účinnosť alemtuzumabu u pacientov s relapsujúco-remitujúcou roztrúsenou sklerózou náležite stanovená, tieto vznikajúce a závažné bezpečnostné výhrady môžu ovplyvniť pomer prínosu a rizika lieku Lemtrada, a že kým sa dôkladné preskúmanie nedokončí, v rámci dočasného opatrenia bude vhodné obmedziť počet pacientov vystavených alemtuzumabu. Vzhľadom na závažnosť pozorovaných udalostí preto výbor PRAC odporučil predbežné zmeny v informáciách o lieku s cieľom obmedziť použitie alemtuzumabu u nových pacientov na dospelé osoby s vysoko aktívnou relapsujúcou-remitujúcou roztrúsenou sklerózou napriek úplnému a primeranému priebehu liečby aspoň dvomi ďalšími liekmi modifikujúcimi ochorenie, alebo na dospelých pacientov s vysokou aktívnou relapsujúcou-remitujúcou roztrúsenou sklerózou, pričom sú všetky ďalšie lieky modifikujúce ochorenie kontraindikované alebo inak nevhodné,
- Výbor PRAC okrem toho považoval za dôležité implementovať spolu s dočasnými opatreniami aj opatrenia na minimalizovanie rizík odporúčané v rámci posudzovania súčasného postupu PSUSA. Výbor PRAC odporučil v rámci postupu PSUSA pridať upozornenia týkajúce sa závažných reakcií, ktoré časovo súvisia s infúziou alemtuzumabu, vrátane hemorágie pľúcnych mechúrikov, infarktu myokardu, mŕtvice (vrátane ischemickej a hemoragickej mŕtvice) a cervikocefalickej (napr. vertebrálnej, karotidálnej) arteriálnej disekcie. Sú pridané aj nové upozornenia týkajúce sa autoimunitnej hepatitídy, poškodenia pečene a hemofagocytickej lymfohistiocytózy. Okrem toho sú pridané tieto nové nežiaduce reakcie: hemorágia pľúcnych mechúrikov, hemofagocytická lymfohistiocytóza, infarkt myokardu, mŕtvica (vrátane ischemickej a hemoragickej mŕtvice), cervikocefalická arteriálna disekcia a neutropénia.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor usudzuje, že pomer prínosu a rizika lieku Lemtrada (alemtuzumab) ostáva priaznivý s podmienkou vykonania schválených predbežných zmien v informáciách o lieku. Výbor preto odporúča zmenu podmienok povolenia na uvedenie lieku Lemtrada (alemtuzumab) na trh.

Toto odporúčanie nemá vplyv na konečné závery prebiehajúceho postupu podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004.