

Priloga IV

Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Osnovne informacije

Med ocenjevanjem rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila (PSUSA) za zdravilo Lemtrada (EMA/H/C/PSUSA/00010055/201809) so bili poleg že znanega varnostnega profila alemtuzumaba poudarjeni naslednji novo nastali in resni varnostni pomisleki, kar je pri Odboru za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) vzbudilo večje pomisleke:

- smrtni primeri: v postopku PSUSA je bilo ugotovljenih več smrtnih primerov, kar kaže, da so trenutna priporočila za spremljanje morda nezadostna;
- srčno-žilni neželeni učinki v tesni časovni povezavi z infuzijami zdravila Lemtrada (npr. srčna ishemična in miokardni infarkt, ishemična in hemoragična možganska kap, disekcija arterij, pljučna krvavitev in embolija, vaskulitis in trombocitopenija), vključno z morebitno mehansko povezavo s temi neželenimi učinki;
- imunsko povzročene bolezni, kot so avtoimunski hepatitis, poškodba jeter, avtoimunska povzročena bolezen centralnega živčnega sistema in Guillain-Barréjev sindrom.

Med ocenjevanjem PSUSA so bile za te pomisleke na voljo omejene informacije, vključno s pomanjkanjem podrobnih informacij o posameznih primerih, kar onemogoča temeljito oceno.

Evropska komisija je zato 10. aprila 2019 na podlagi farmakovigilančnih podatkov uvedla postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 in odbor PRAC zaprosila, naj oceni zgornje varnostne pomisleke in njihov vpliv na razmerje med tveganji in koristmi zdravila Lemtrada ter izda priporočilo o tem, ali naj se ustrezno dovoljenje za promet z zdravilom ohrani, spremeni, začasno umakne ali odvzame.

Na začetku postopka so bili uvedeni začasni ukrepi za zaščito bolnikov v času podrobnega ocenjevanja. Kot začasni ukrep je bilo priporočeno, da se *zdravljenje z zdravilom Lemtrada pri novih bolnikih uvede le v primeru, če gre za odrasle bolnike, ki imajo zelo aktivno recidivno-remitentno multiplo sklerozo in so se neustrezno odzvali na celotna, ustrezna ciklusa zdravljenja z vsaj dvema drugima zdraviloma, ki spreminjata potek bolezni, ali odrasle bolnike z zelo aktivno recidivno-remitentno multiplo sklerozo, pri katerih so druga zdravila, ki spreminjajo potek bolezni, kontraindicirana ali kako drugače neprimerna.*

Splošni povzetek znanstvenega ocenjevanja v odboru PRAC

Učinkovitost alemtuzumaba pri bolnikih z recidivno-remitentno multiplo sklerozo po več parametrih bolezni je dobro ugotovljena in se ohranja pri dolgoročnem spremljanju. Ta raven učinkovitosti je prisotna pri številnih skupinah bolnikov, kar dokazuje skladnost ugotovitev za različne podskupine udeležencev kliničnih študij alemtuzumaba.

V okviru sedanjega pregleda je bilo ocenjenih več resnih, smrtno nevarnih tveganj in tveganj za prizadetost, povezanih z zdravilom Lemtrada. Kot tveganja v tesni časovni povezavi z infuzijo alemtuzumaba so bili opredeljeni akutni koronarni sindrom in cerebrovaskularni učinki, vključno z disekcijo arterij in hemoragično možgansko kapjo, krvavitev v pljučih in prehodna trombocitopenija. Šteje se, da so ta tveganja povezana s sindromom sproščanja citokinov, ki je za alemtuzumab opisan v literaturi^{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

Po pregledu je bilo ponovno potrjeno, da zdravilo Lemtrada povzroča sekundarno avtoimunske bolezni, vključno z avtoimunskim hepatitisom, tiroiditisom, imunske trombocitopenično purpuro, pridobljeno hemofilijo A, nefropatijami, citopenijami in resnimi imunološkimi reakcijami, kot je hemofagocitna limfocitocitoza. Ugotovljeni so tudi primeri poliautoimunosti, povezane z zdravilom Lemtrada.

Med postopkom so bili ugotovljeni drugi novi neželeni učinki, ki se tudi štejejo za povezane z zdravilom Lemtrada, kot je na primer ponovno aktiviranje virusa Epstein-Barr.

Splošna značilnost alemtuzumaba, ki vpliva na njegov varnostni profil in obvladovanje tveganja, je zelo dolg učinek zdravljenja in s tem tudi redko dajanje zdravila. Zaradi dolgoročnega učinka alemtuzumaba je prekinitev zdravljenja z vidika obvladovanja tveganja omejena.

Za bolnike, pri katerih obstaja tveganje za resno sproščanje citokinov ali avtoimunost, ni bil opredeljen nadomestek ali biološki označevalec. Veliko na novo ugotovljenih tveganj, povezanih z zdravilom Lemtrada, je zato nepredvidljivih in večinoma neizogibnih. V takšnih razmerah je treba uporabo alemtuzumaba omejiti na bolnike, ki jim bo zdravljenje najbolj koristilo in ki so morda pripravljene sprejeti resna tveganja, povezana z zdravljenjem. To ne vključuje le omejitve indikacije zdravljenja, temveč tudi kontraindikacije za podskupine bolnikov, za katere se pričakuje, da bodo zaradi dejavnikov tveganja izpostavljeni večjemu tveganju za nastanek resnih neželenih učinkov.

V tem okviru in ob upoštevanju nasvetov znanstveno svetovalne skupine (SAG) je odbor PRAC ugotovil, da je treba zdravilo Lemtrada označiti kot zdravilo, ki spreminja potek posamezne bolezni pri odraslih z zelo aktivno recidivno-remitentno multiplo sklerozo (RRMS), in sicer za naslednje skupine bolnikov:

- bolniki z boleznijo, ki je zelo aktivna kljub celotnemu in ustreznemu poteku zdravljenja z vsaj enim zdravilom, ki spreminja potek bolezni (DMT), ali
- bolniki s hitro razvijajočo se hudo recidivno-remitentno multiplo sklerozo, ki se kaže z dvema ali več recidivi prizadetosti v enem letu ter eno ali več lezijami, vidnimi z gadolinijem pri magnetni resonanci možganov, ali znatnim povečanjem površine lezij T2 v primerjavi s predhodnim nedavnim slikanjem z magnetno resonanco.

Odbor PRAC s to ugotovitvijo potrjuje, da se zgodnja uvedba visoko učinkovitega zdravila, ki spreminja potek bolezni, pri bolnikih z zelo aktivno (agresivno) ali hitro razvijajočo se recidivno-remitentno multiplo sklerozo vse pogosteje obravnava kot strategija za preprečevanje ali odlaganje nepopravljive škode, ki nastane zgodaj v poteku bolezni.³ Nedavne študije recidivno-remitentne multiple skleroze z dolgoročnim spremljanjem so pokazale, da zdravila, ki spreminjajo potek bolezni, zmanjšajo delež bolnikov, pri katerih se pojavi sekundarna progresivna multipla skleroza (SPMS), v primerjavi z deležem nezdravljenih bolnikov.

Poleg tega je treba pri izbiri najustreznjšega in najučinkovitejšega zdravljenja za bolnika upoštevati tudi varnostni profil in možnost učinkovitega obvladovanja tveganj. Ranljive skupine bolnikov, kot so bolniki s hudimi aktivnimi okužbami do popolne ozdravitve, nenadzorovano hipertenzijo, anamnezo disekcije cervikocefalnih arterij, možgansko kapjo, angino pectoris ali miokardnim infarktom, bolnike z znano koagulopatijo, na antitrombotični ali antikoagulacijski terapiji pa je treba kontraindicirati. Tudi bolnike z drugimi sočasnimi avtoimunskimi boleznimi (poleg multiple skleroze) je treba kontraindicirati, da se zmanjša tveganje za razvoj dodatnih avtoimunskih motenj.

Da bi zagotovili ustrezno spremljanje bolnikov pred in med infuzijo alemtuzumaba ter po njej, hitro diagnozo ter hitro in ustrezno obravnavo navedenih tveganj, je treba infuzijo alemtuzumaba opraviti v

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.

bolnišnici, kjer so na voljo strokovnjaki in ustrezna oprema za obvladovanje tveganja. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom je predlagal, da se vključijo tudi specializirani infuzijski centri z ustreznim dostopom do intenzivne nege. Po mnenju odbora PRAC je treba infuzijo zaradi strokovnjakov iz drugih medicinskih disciplin (npr. kardiologi) ter opreme za pravočasno diagnozo in obvladovanje neželenih učinkov opraviti v bolnišnici. Odbor PRAC je proučil priporočilo za daljše obdobje spremljanja v bolnišnici (do 5 dni po zadnji infuziji), da se omogoči takojšnje prepoznavanje in obvladovanje resnih neželenih učinkov, ki se lahko pojavijo. Vendar je na koncu menil, da ta dolgotrajna hospitalizacija morda ni izvedljiva in da je, kot poudarja SAG, na voljo le malo podatkov, ki kažejo, da bi pomembno vplivala na obvladovanje neželenih učinkov po infuziji.

Predlagana so tudi nova navodila za infuzijo, ki omogočajo zgodnje prepoznavanje in obvladovanje resnih neželenih učinkov, ki so časovno povezani z infuzijo. Ta navodila poleg natančnega spremljanja delovanja srca in ožilja pred in med infuzijo ter po njej vključujejo tudi nova priporočila za merjenje števila trombocitov med infuzijskim ciklusom in za mesečno testiranje jetrne transaminaze po infuziji.

Trenutno se priporoča varnostno spremljanje bolnikov od začetka prvega postopka zdravljenja do 48 mesecev po zadnjem postopku zdravljenja. Vendar se v posameznih primerih lahko pojavijo ali pozneje diagnosticirajo avtoimunska stanja, zato morajo zdravstveni delavci to možnost poznati.

Opisani so primeri pljučne embolije, vaskulitisa, avtoimunske bolezni centralnega živčnega sistema in Guillain-Barréjevega sindroma (GBS). Trenutni dokazi ne zadoščajo za sklepanje o vzročni zvezi z zdravilom Lemtrada. Obstajajo negotovosti glede možne vzročne povezave z več drugimi avtoimunskimi neželenimi učinki, o katerih poročajo, da so časovno povezani z zdravilom Lemtrada in jih bo treba še naprej natančno spremljati.

V prihodnjih redno posodobljenih poročilih o varnosti zdravila (PSUR) naj bi imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložil kumulativne preglede in obravnaval naslednje varnostne pomisleke: vaskulitis, vnetje centralnega živčnega sistema, Guillain-Barréjev sindrom, sladkorna bolezen tipa 1, miastenični sindrom, miozitis, sarkoidoza, pnevmonitis in hepatitis EBV.

Zaskrbljujoče je število smrtnih primerov, o katerih se poroča po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom, vključno s tistimi s kratko latenco po infuziji alemtuzumaba. Zabeležena je tudi relativno nizka starost bolnikov, ki so umrli v kratkem času (30 dni) po zdravljenju z zdravilom Lemtrada. Za obravnavo teh pomislov je potrebna študija varnosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet.

Potrebna je tudi študija za oceno učinkovitosti ukrepov za zmanjšanje tveganja, sprejetih med tem pregledom. Glede na resnost in nepredvidljivost na novo ugotovljenih neželenih učinkov je treba ugotoviti, ali se novo uvedeni ukrepi upoštevajo v klinični praksi.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom Lemtrada bo razposlal tudi neposredno obvestilo zdravstvenim delavcem, s katerim jih bo obvestil o rezultatih tega pregleda, izobraževalno gradivo za zdravstvene delavce in bolnike pa bo posodobljeno.

Ob upoštevanju vsega navedenega je odbor PRAC zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Lemtrada ugodno, če se upoštevajo zgoraj navedene spremembe informacij o zdravilu, izobraževalnega gradiva in dejavnosti na področju farmakovigilance. Posledično je priporočil spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom Lemtrada.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je obravnaval postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 za zdravilo Lemtrada;

- odbor PRAC je pregledal podatke, ki so trenutno na voljo po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom in iz kliničnih preskušanj, o smrtnih primerih, srčno-žilnih neželenih dogodkih, ki so tesno časovno povezani z infuzijami zdravila Lemtrada in imunsko povzročeni boleznimi, vključno s podatki, predloženimi v pisni obliki in ustno razlago. Upošteval je tudi stališča znanstvene svetovalne skupine za nevrologijo;
- odbor PRAC je ugotovil, da se lahko v tesni časovni povezavi z infuzijo zdravila Lemtrada pojavijo miokardna ishemija, miokardni infarkt, hemoragična možganska kap, disekcija cervikocefalnih arterij, pljučna alveolarna krvavitev in trombocitopenija; odbor PRAC je tudi ugotovil, da je alemtuzumab povezan z imunsko povzročeni boleznimi, kot so avtoimunski hepatitis, hemofilija A in hemofagocitna limfocitocitoza (HLH), ki se lahko pojavijo z zamudo več mesecev ali let po zadnjem zdravljenju. Odbor PRAC je ugotovil, da so ta tveganja, ki so resna in lahko imajo v nekaterih primerih smrtni izid, večinoma nepredvidljiva;
- zato je odbor PRAC priporočil, da je treba zdravljenje z zdravilom Lemtrada omejiti na bolnike z zelo aktivno recidivno-remitentno multiplo sklerozo, in sicer na naslednje skupine bolnikov:
 - bolniki z boleznijo, ki je zelo aktivna kljub celotnemu in ustreznemu poteku zdravljenja z vsaj enim zdravilom, ki spreminja potek bolezni, ali
 - bolniki s hitro razvijajočo se hudo recidivno-remitentno multiplo sklerozo, ki se kaže z dvema ali več recidivi prizadetosti v enem letu ter eno ali več lezijami, vidnimi z gadolinijem pri slikanju z magnetno resonanco možganov, ali znatnim povečanjem površine lezij T2 v primerjavi s predhodnim nedavnim slikanjem z magnetno resonanco;
- zdravilo Lemtrada je treba kontraindicirati pri bolnikih z/s:
 - hudimi aktivnimi okužbami do popolne ozdravitve,
 - nenadzorovano hipertenzijo,
 - anamnezo disekcije cervikocefalnih arterij,
 - anamnezo možganske kapi,
 - anamnezo angine pectoris ali miokardnega infarkta,
 - koagulopatijo, na antitrombocitni ali antikoagulantni terapiji,
 - sočasnimi avtoimunskimi boleznimi, ki niso multipla skleroza;
- odbor PRAC je poleg tega priporočil, da se zdravilo Lemtrada daje le v bolnišničnem okolju, kjer je neposreden dostop do intenzivne nege;
- odbor PRAC je pripravil tudi dodatna priporočila za spremljanje bolnikov pred in med infuzijo ter po njej, da se zagotovi pravočasna diagnoza in obvladovanje neželenih učinkov;
- odbor PRAC meni, da je zaradi resnih in nepredvidljivih tveganj ter dejstva, da je učinkovito zmanjševanje tveganja ključnega pomena za podporo pozitivnemu razmerju med koristjo in tveganjem, potrebna študija uporabe zdravila, da se oceni učinkovitost ukrepov za zmanjšanje tveganja;
- odbor PRAC meni tudi, da so trenutno razpoložljivi podatki o pojavnosti umrljivosti omejeni, zato mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom proučiti pojavnost umrljivosti pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Lemtrada, v primerjavi z ustrežno skupino bolnikov.

Ob upoštevanju vsega navedenega je odbor PRAC zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Lemtrada ugodno, če se upoštevajo zgoraj navedene spremembe informacij o zdravilu, izobraževalnega gradiva in dejavnosti na področju farmakovigilance.

Posledično je priporočil spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom Lemtrada.

Mnenje odbora CHMP

Potem ko je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) pregledal priporočilo odbora PRAC, se je strinjal s končnimi zaključki in podlagami za priporočilo.