

IV lisa

Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Ravimi Lemtrada perioodilise ohutusaruande hindamisel (PSUSA; EMEA/H/C/PSUSA/00010055/201809) rõhutati lisaks teadaolevale alemtusumaabi ohutusprofiilile järgmisi uusi ja raskeid ohutusprobleeme, mida ravimiohutuse riskihindamise komitee pidas väga probleemseks:

- surmlõppega juhtumid – perioodilise ohutusaruande hindamisel tuvastati mitu surmlõppega juhtumit, mis näitab, et praegused jälgimissoovitused võivad olla ebapiisavad;
- kardiovaskulaarsed kõrvalnähud tihedas ajalises seoses Lemtrada infusioonidega (nt südame isheemia ja müokardiinfarkt, isheemiline insult ja hemorraagiline insult, arterite dissektsioon, kopsuverejooks ja emboolia, vaskuliit ja trombotsütopeenia), sh võimalik mehanistsistlik seos nende kõrvalnähtudega;
- immuungeenesiga haigused, nt autoimmuunne hepatiit, maksakahjustus, autoimmuunse geneesiga kesknärvisüsteemi haigus ja Guillaini-Barré sündroom.

Piiratud teave, sealhulgas üksikasjaliku teabe puudumine üksikjuhtumite kohta, välistas võimaluse hinnata põhjalikult nende mõju Lemtrada kasulikkuse ja riski suhtele, arvestades perioodilise ohutusaruande hindamise ajapiiranguid.

Eespool märgitud arvestades algatas Euroopa Komisjon 11. aprillil 2019 määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohase menetluse ja palus Euroopa Raviametil (EMA) hinnata eespool loetletud ohutusprobleeme ning nende mõju tsentraalse müügiloo saanud ravimi Lemtrada kasulikkuse ja riski suhtele. Euroopa Komisjon palus ametil esitada arvamus, kas ravimi müügiluba tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Lisaks palus komisjon ametilt võimalikult kiiresti arvamust, kas on vaja võtta ajutisi meetmeid, et tagada ravimi ohutu ja efektiivne kasutamine.

Praegune soovitus kehtib ainult ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitatud ajutiste meetmete kohta Lemtrada kasutamisel, mis põhinevad soovituse ajal olemas olnud esialgsel andmetel. Need ajutised meetmed ei piira praegu toimuva määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohase läbivaatamise tulemusi.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Lemtrada (alemtusumaab) on näidustatud relapseeruva-remiteeruva hulgiskleroosiga patsientidele, kellel haigus on kliiniliselt või piltidiagnostiliselt sedastatuna aktiivne. Hulgiskleroos (multiipelskleroos) on kesknärvisüsteemi põletikuline ja neurodegeneratiivne haigus, millele on iseloomulikud põletik, demüeliniseerumine ja neuronite kadu. Hulgiskleroosi patogeneesis osalevad T- ja B-lümfotsüüdid. Alemtusumaab seondub CD52-ga, mis on T- ja B-lümfotsüütide pinnaantigeen ning esineb väiksemas koguses ka naturaalsel killeritel (looduslikud tappurarakud), monotsüütidel ja makrofaagidel. Neutrofiilidel, plasmarakkudel või luuüdi tüvirakkudel on tuvastatud CD52 väikeses koguses või see on puudunud. Pärast seondumist T- ja B-lümfotsüütidega toimib alemtusumaab antikeha-vahendatud tsütolüüsi ja komplement-vahendatud tsütolüüsi kaudu. Mehhanism, mille kaudu avaldub alemtusumaabi ravitoime hulgiskleroosi korral, on teadmata, kuid võib hõlmata lümfotsüütide ammendumise ja taasasutamisega seotud immuunmoduleerivat toimet.

Uute ja raskete ohutusprobleemide kohta oli Lemtrada perioodilise ohutusaruande hindamise menetluse ajal 13. septembrist 2017 kuni 12. septembrini 2018 olemas üksnes piiratud teave, muu

hulgas puudus üksikasjalik teave üksikjuhtumite kohta, mis välistas põhjaliku hindamise. Need ohutusprobleemid on seotud järgmisega.

Alemtusumaabi manustamisega ajaliselt seotud kardiovaskulaarsed (sh tserebrovaskulaarsed) reaktsioonid

Tuvastati mitu juhtu, milles kardiovaskulaarsed reaktsioonid olid tihedas ajalises seoses alemtusumaabi manustamisega. Paljud neist reaktsioonidest olid eluohtlikud või surmlõppega.

Nende kardiovaskulaarsete reaktsioonide korral esines sageli tihe ajaline seos alemtusumaabi infusiooniga, sest enamik juhtumeid avaldus ravikuuri ajal või 1–3 päeva pärast viimast infusiooni. See ajaline seos alemtusumaabi infusioonidega viitab põhjuslikule seosele. Märgitakse, et mõnel juhul dokumenteeriti vererõhu tõus. Praeguste soovitude järgi tuleb infusioonireaktsioone jälgida infusiooni ajal ja 2 tunni jooksul pärast infusiooni. Vaatamata nendele soovitudele ei olnud enamikul juhtudest võimalik prognoosida nende kardiovaskulaarsete reaktsioonide teket enne haiglast väljakirjutamist ning reaktsioonid tekkisid väljaspool haiglakeskkonda. Seepärast on küsitav, kas praeguste riskiminimeerimismeetmetega saab maandada kardiovaskulaarsete reaktsioonide tekke riski.

Immuunvahendatud reaktsioonid

Alemtusumaabi oluline tuvastatud risk on autoimmuunsed häired. Tuvastati uued eluohtlikud ja potentsiaalselt surmaga lõppevad immuunvahendatud reaktsioonid.

Tuvastati hemofagotsütaarse lümfohistiotsütoosi juhud. Hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos on raske hüperinflamatoorne eluohtlik seisund, mida põhjustab aktiveeritud lümfotsüütide ja makrofaagide kontrollimatu paljunemine. Ajaline puhkemine vastas immuunsüsteemi B- ja T-lümfotsüütide ammendumisest taastumise ajale pärast ravi Lemtradaga.

Lisaks teatati mitmest autoimmuunse hepatiidi juhust, sealhulgas surmlõppega juhust.

Hemofagotsütaarse lümfohistiotsütoosi ja autoimmuunse hepatiidi juhtumid osutavad, et vaatamata soovitudele rakendada intensiivset jälgimist ja valvsust immuunvahendatud reaktsioonide suhtes kuni 48 kuud pärast viimast ravikuuri, ei ole olnud võimalik võtta piisavaid meetmeid, et tuvastada neid reaktsioone piisavalt aegsasti. Seega on küsitav, kas praegused riskiminimeerimismeetmed on efektiivsed.

Teadusartiklites^{1, 2, 3} on pööratud tähelepanu B-rakkude vahendatud kesknärvisüsteemi kahjustustele, mis ajaliselt tekivad 6 kuud pärast alemtusumaabi infusiooni. Neile juhtudele on iseloomulikud spetsiifilised leiud magnetresonantstomograafial ning ootamatult suur B-rakkude arv, mis võib viidata haiguse aktiveerumisele B-rakkude vahendatud mehhanismi kaudu. Selle alusel esitasid publikatsioonide autorid hüpoteesi, et harvadel juhtudel võivad autoimmuunsed reaktsioonid olla suunatud kesknärvisüsteemi vastu.

Surmlõppega juhtumid

Mitu alemtusumaabiga seotud suurt riski põhjustasid surma vaatamata patsientide jälgimisele ning praeguste riskiminimeerimismeetmete võtmisele, nt premedikatsioon.

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

Kuigi alemtusumaabi efektiivsus relapseeruva-remiteeruva hulgiskleroosiga patsientidel on hästi teada, võivad need uued ja tõsised ohutusprobleemid mõjutada Lemtrada kasulikkuse ja riski suhet. Lisaks on suuri kahtlusi, kas praegu kehtivad riskiminimeerimismeetmed on piisavad, et piisavalt hallata alemtusumaabiga seotud riske praeguses sihtpopulatsioonis.

Arvestades täheldatud sündmuste raskust ja kuni andmete põhjalik läbivaatus on valmis, on asjakohane piirata uute patsientide kokkupuudet alemtusumaabiga, muutes ravimiteavet.

Seepärast soovitas ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee, et uut ravi Lemtradaga tohib alustada üksnes täiskasvanud patsientidel, kellel relapseeruv-remiteeruv hulgiskleroos on väga aktiivne, vaatamata täielikule ja piisavale ravikuurile vähemalt kahe muu haigust modifitseeriva ravimeetodiga, või relapseeruva-remiteeruva hulgiskleroosiga täiskasvanud patsientidel, kui kõik muud haigust modifitseerivad ravimeetodid vastunäidustatud või ebasobivad.

Lisaks pidas ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee tähtsaks, et selle perioodilise ohutusaruande hindamise menetluse raames soovitatud riskiminimeerimismeetmeid rakendatakse samuti koos ajutiste meetmetega. Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee soovitas perioodilise ohutusaruande hindamise menetluse osana lisada hoiatused seoses raskete reaktsioonidega, mis on ajaliselt seotud alemtusumaabi infusiooniga, sh alveolaarne kopsuverejooks, müokardiinfarkt, insult (sh isheemiline insult ja hemorraagiline insult), tservikotsefaalarterite (nt vertebraal-, karotiidarterite) dissektsioon. Lisatakse ka uued hoiatused autoimmuunse hepatiidi, maksakahjustuse ja hemofagotsütaarse lümfohistiotsütoosi kohta. Peale selle lisatakse järgmised uued kõrvalnähud: alveolaarne kopsuverejooks, hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos, müokardiinfarkt, insult (sh isheemiline insult ja hemorraagiline insult), tservikotsefaalarterite dissektsioon ja neutropeenia.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitude alused

Arvestades, et

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohast Lemtrada ravimiohutuse järelevalve andmetest tulenevat menetlust, eriti vajadust võtta määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 lõike 3 kohased ajutised meetmed direktiivi 2001/83/EÜ artiklites 116 sätestatud alustel.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi olemasolevad andmed, sealhulgas andmed, mida müügiloa hoidja esitas seoses perioodilise ohutusaruande hindamise menetlusega. Tuvastati mitu mitmesuguste kardiovaskulaarsete reaktsioonide (sh alveolaarne kopsuverejooks, müokardiinfarkt, isheemiline insult ja hemorraagiline insult ning arterite dissektsioon) juhtumit. Paljud neist juhtudest olid eluohtlikud või surmlõppega. Ühine neile kardiovaskulaarsetele reaktsioonidele oli tihe ajaline seose alemtusumaabi infusiooniga, mis viitab põhjuslikule seosele.
- Samuti vaatas ravimiohutuse riskihindamise komitee läbi kättesaadavad andmed immuunvahendatud kõrvalnähtude kohta, sh müügiloa hoidja esitatud andmed seoses perioodilise ohutusaruande hindamise menetlusega. Tuvastati uued eluohtlikud ja potentsiaalselt surma põhjustavad immuunvahendatud kõrvalnähud, sh hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos ja autoimmuunse hepatiit. Samuti märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et viimastes teadusartiklites on pööratud tähelepanu B-rakkude vahendatud kesknärvisüsteemi kahjustustele, mis ajaliselt tekivad 6 kuud pärast alemtusumaabi infusiooni.

- Peale selle tuvastati mitu surmlõppega juhtumit teaduskirjanduses ja andmebaasis Eudravigilance. Mõne surmlõppega juhtumi teave viitab, et praegused jälgimissoovitused võivad olla ebapiisavad.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et kuigi alemtusumaabi efektiivsus relapseeruva-remiteeruva hulgiskleroosiga patsientidel on hästi teada, võivad need uued ja suured ohutusprobleemid mõjutada Lemtrada kasulikkuse ja riski suhet, ja et kuni põhjalik läbivaatus on valmis, on asjakohane ajutise meetmena piirata patsientide kokkupuudet alemtusumaabiga. Seepärast, arvestades täheldatud sündmuste raskust, soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee ravimiteabe ajutisi muudatusi, et piirata alemtusumaabi kasutamist uutel patsientidel täiskasvanud patsientidega, kellel on väga aktiivne relapseeruv-remiteeruv hulgiskleroos vaatamata täielikule ja piisavale ravikuurile vähemalt kahe muu haigust modifitseeriva ravimeetodiga, või täiskasvanud patsientidega, kellele on väga aktiivne relapseeruv-remiteeruv hulgiskleroos, kui kõik muud haigust modifitseerivad ravimeetodid vastunäidustatud või ebasobivad.
- Lisaks pidas ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee tähtsaks, et selle perioodilise ohutusaruande hindamise menetluse raames soovitatud riskiminimeerimismeetmeid rakendataks samuti koos ajutiste meetmetega. Ravimiohutuse järelevalve riskihindamiskomitee soovitas perioodilise ohutusaruande hindamise menetluse osana lisada hoiatused seoses raskete reaktsioonidega, mis on ajaliselt seotud alemtusumaabi infusiooniga, sh alveolaarne kopsuverejooks, müokardiinfarkt, insult (sh isheemiline insult ja hemorraagiline insult), tservikotsefaalarterite (nt vertebraal-, karotiidararterite) dissektsioon. Lisatakse ka uued hoiatused autoimmuunse hepatiidi, maksakahjustuse ja hemofagotsütaarse lümfohistiotsütoosi kohta. Peale selle lisatakse järgmised uued kõrvalnähud: alveolaarne kopsuverejooks, hemofagotsütaarne lümfohistiotsütoos, müokardiinfarkt, insult (sh isheemiline insult ja hemorraagiline insult), tservikotsefaalararterite dissektsioon ja neutropeenia.

Nendel põhjustel järeltas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et Lemtrada (alemtusumaab) riski ja kasulikkuse suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabesse tehakse kokkulepitud esialgsed muudatused. Seega soovitas komitee muuta Lemtrada (alemtusumaab) müügiloa tingimusi.

See soovitus ei piira praegu toimuva määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohase menetluse lõppjärelt.