

Príloha IV

Vedecké závery

Vedecké závery

Základné informácie

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 (GBS).

Počas posudzovanie správy PSUSA boli o týchto výhradách dostupné obmedzené informácie vrátane nedostatočných podrobných informácií o individuálnych prípadoch, čo bráni dôkladnému vyhodnoteniu.

Európska komisia preto 10. apríla 2019 začala postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 vyplývajúci z farmakovigilančných údajov a požiadala výbor PRAC, aby posúdil uvedené výhrady týkajúce sa bezpečnosti a ich vplyv na pomer prínosu a rizika lieku Lemtrada a aby vydal odporúčanie, či sa má príslušné povolenie na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Na začiatku postupu boli zavedené predbežné opatrenia na ochranu pacientov, zatiaľ čo pokračovalo dôkladné hodnotenie. Výbor ako predbežné opatrenie 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 liečbami modifikujúcimi ochorenie, alebo u dospelých pacientov s vysoko aktívnou relapsujúcou-remitujúcou roztrúsenou sklerózou, ak sú všetky ďalšie liečby modifikujúce ochorenie kontraindikované alebo inak nevhodné.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Účinnosť alemtuzumabu u pacientov s relapsujúcou-remitujúcou roztrúsenou sklerózou na základe viacerých parametrov ochorenia je náležite stanovená a zachovala sa počas dlhodobého sledovania. Táto úroveň účinnosti je prítomná v rôznych populáciách pacientov, čo dokazuje konzistentnosť zistení v rôznych podskupinách účastníkov v klinických štúdiách s alemtuzumabom.

V rámci súčasného preskúmania bolo posúdených niekoľko závažných, život ohrozujúcich a vysilujúcich rizík súvisiacich s liekom Lemtrada. Ako riziká boli identifikované akútne koronárny syndróm a cerebrovaskulárne príhody vrátane arteriálnej disekcie a hemoragickej mŕtvice, pľúcnej hemorágie a prechodnej trombocytopenie v úzkej časovej súvislosti s infúziou alemtuzumabu. Tieto riziká sa považujú za súvisiace so syndrómom uvoľnenia cytokínov, ktorý bol opísaný v literatúre o alemtuzumabe^{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

Na základe preskúmania sa znova potvrdilo, že liek Lemtrada spôsobuje sekundárne autoimunitné ochorenie vrátane autoimunitnej hepatitídy, tyroiditídy, imunitnej trombocytopenickej purpury, získanej hemofílie A, nefropatií, cytopénií a závažných imunologických reakcií, ako je hemofagocytická lymfohistiocytóza. Boli tiež identifikované prípady polyautoimunity súvisiacej s liekom Lemtrada.

Počas postupu boli identifikované ďalšie nové nežiaduce reakcie, ktoré sa takisto považujú za súvisiace s liekom Lemtrada, ako je reaktivácia Epsteinovho-Barrovej vírusu.

Jednou všeobecnou charakteristikou alemtuzumabu, ktorá ovplyvňuje jeho bezpečnostný profil a riadenie rizík, je veľmi dlhý liečebný účinok, a preto je potrebný menej častý režim podávania. Teda vzhľadom na dlhodobý účinok alemtuzumabu má vysadenie liečby z hľadiska riadenia rizík obmedzenú hodnotu.

Pre pacientov s rizikom závažného uvoľnenia cytokínov alebo autoimunity nebola identifikovaná žiadna náhrada alebo biomarker. Preto je veľa novo identifikovaných rizík súvisiacich s liekom Lemtrada nepredvídateľných a zvyčajne sa im nemožno vyhnúť. Za takýchto okolností je potrebné obmedziť používanie alemtuzumabu na pacientov, pre ktorých môže byť liečba najväčším prínosom a ktorí môžu byť pripravení akceptovať závažné riziká súvisiace s liečbou. To zahŕňa nielen obmedzenú terapeutickú indikáciu, ale aj kontraindikácie v predpokladaných subpopuláciách vzhľadom na rizikové faktory, v ktorých existuje vyššie riziko vzniku závažných nežiaducich reakcií.

V tomto kontexte a tiež vzhľadom na odporúčanie skupiny SAG výbor PRAC dospel k záveru, že liek Lemtrada má byť indikovaný ako jedna terapia modifikujúca ochorenie u dospelých s vysoko aktívnou relapsujúcou-remitujúcou roztrúsenou sklerózou (RRMS) pre tieto skupiny pacientov:

- pacienti s vysoko aktívnym ochorením napriek úplnému a primeranému priebehu liečby aspoň jednou terapiou modifikujúcou ochorenie (DMT) alebo
- pacienti s rýchlo sa vyvíjajúcou závažnou relapsujúcou-remitujúcou roztrúsenou sklerózou definovanou dvomi alebo viacerými vysilujúcimi relapsmi za jeden rok a jednou alebo viacerými léziami zvyrazňujúcimi sa gadolíniom na MRI mozgu alebo s výrazným zvýšením záťaže T2 lézií v porovnaní s predchádzajúcim nedávnym MRI.

Na základe tohto záveru výbor PRAC uznáva, že skoré začatie vysoko účinných terapií DMT u pacientov s vysoko aktívnou (agresívnou) alebo rýchlo sa vyvíjajúcou RRMS je stále viac považované za stratégiu na prevenciu alebo oddialenie nezvratného poškodenia, ktoré sa vyskytuje v skorých fázach ochorenia³. V nedávnych štúdiách skúmajúcich RRMS s dlhodobým sledovaním sa preukázalo, že terapie modifikujúce ochorenie (DMT) znižujú podiel pacientov, ktorí progredujú do SPMS, v porovnaní s podielom neliečených pacientov, ktorí progredujú.

Okrem toho, pri výbere najvhodnejšej a najúčinnnejšej liečby pre pacienta je potrebné vziať do úvahy aj bezpečnostný profil a možnosť účinne riadiť riziká. Citlivé skupiny pacientov, ako sú pacienti so závažnými aktívnymi infekciami až do úplného odznenia, s nekontrolovanou hypertenziou, s arteriálnou disekciou cervikocefalických artérií a mŕtvicou v anamnéze, s angínou pectoris alebo infarktomyokardu a pacienti so známou koagulopatiou užívajúci protidoštičkové lieky alebo antikoagulanty, majú byť kontraindikovaní. Pacienti s ďalšími súbežnými autoimunitnými ochoreniami (okrem SM) majú byť takisto kontraindikovaní, aby sa minimalizovalo riziko vzniku ďalších autoimunitných porúch.

Na zabezpečenie primeraného monitorovania pacientov pred infúziou, počas infúzie a po infúzii alemtuzumabu je potrebné urýchlene stanoviť diagnózu a nasadiť primeranú liečbu vyššie uvedených rizík a podať infúziu alemtuzumabu v nemocnici, kde sú k dispozícii odborníci a dostatočné vybavenie na riadenie týchto rizík. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh navrhol uviesť aj špecializované infúzne

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.

centrá s okamžitým prístupom k intenzívnej starostlivosti. Špecialisti z ďalších lekárskejších odborov (napr. kardiológovia), vybavenie na včasnú diagnostiku a manažment nežiaducich reakcií si však vyžadujú podľa názoru výboru PRAC nemocničné prostredie. Výbor PRAC zvažoval odporúčanie dlhšieho sledovania v nemocnici (do 5 dní po poslednej infúzii), aby sa mohli urýchlene identifikovať a manažovať závažné nežiaduce reakcie, ktoré sa môžu vyskytnúť. Nakoniec však usúdil, že takáto dlhodobá hospitalizácia nemusí byť prijateľná a ako zdôraznila skupina SAG, k dispozícii sú obmedzené údaje, z ktorých vyplýva, že to bude mať zásadný vplyv na manažment nežiaducich reakcií po infúzii.

Boli navrhnuté aj nové pokyny týkajúce sa infúzie s cieľom umožniť skorú identifikáciu a manažment závažných nežiaducich reakcií, ktoré časovo súvisia s infúziou. Okrem pozorného monitorovania kardiovaskulárnej funkcie pred infúziou, počas infúzie a po infúzii to tiež zahŕňa nové odporúčania týkajúce sa merania počtu krvných doštičiek počas cyklu infúzií a vyšetrenie hladiny pečeňových transamináz raz za mesiac po infúzii.

V súčasnosti sa odporúča sledovanie bezpečnosti pacientov od začatia prvej liečebnej kúry do 48 mesiacov po poslednej liečebnej kúre. V individuálnych prípadoch sa však môžu vyskytnúť autoimunitné ochorenia, alebo môžu byť diagnostikované neskôr, takže zdravotnícki pracovníci si majú byť vedomí tejto možnosti.

Boli hlásené prípady pľúcnej embólie, vaskulitídy, autoimunitného ochorenia centrálného nervového systému a Guillainovho-Barrého syndrómu (GBS). Súčasné dôkazy nie sú dostatočné na vyvodenie záveru o príčinnom vzťahu s liekom Lemtrada. Existujú nejasnosti týkajúce sa potenciálneho príčinného vzťahu s niekoľkými ďalšími autoimunitnými nežiaducimi udalosťami hlásenými v časovej súvislosti s liekom Lemtrada, ktoré sa budú musieť v budúcnosti ďalej pozorne sledovať.

Očakáva sa, že držiteľ povolenia na uvedenie na trh predloží v budúcich správach PSUR kumulatívne prehľady a bude diskutovať o týchto výhradách týkajúcich sa bezpečnosti: vaskulitída, zápal CNS, GBS, cukrovka 1. typu, myastenický syndróm, myozitída, sarkoidóza, pneumonitída a hepatitída spôsobená vírusom EBV.

Miera hlásených úmrtí po uvedení na trh vrátane úmrtí s krátkou latenciou po infúzii alemtuzumabu vyvoláva obavu. Zaznamenal sa tiež pomerne nízky vek pacientov, ktorí zomreli v krátkom období (30 dní) po liečbe liekom Lemtrada. Na vyriešenie týchto výhrad je potrebná štúdia bezpečnosti po uvedení na trh.

Takisto je potrebná štúdia na posúdenie účinnosti opatrení na minimalizovanie rizík prijatých počas tohto preskúmania. Vzhľadom na závažnú a nepredvídateľnú povahu novo identifikovaných nežiaducich reakcií je dôležité pochopiť, či sa v klinickej praxi dodržiavajú tieto novo zavedené opatrenia.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh pre liek Lemtrada rozpošle tiež DHPC na informovanie zdravotníckych pracovníkov o výsledku tohto preskúmania a bude sa aktualizovať vzdelávací materiál pre zdravotníckych pracovníkov aj pre pacientov.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika lieku Lemtrada ostáva priaznivý s podmienkou zmien v informáciách o lieku, vzdelávacích materiáloch a ďalších farmakovigilančných činnosti opísaných vyššie. Výbor PRAC preto odporučil zmenu podmienok v povolení na uvedenie lieku Lemtrada na trh.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Kedže

- výbor vzal na vedomie postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 pre liek Lemtrada,

- výbor PRAC preskúmal v súčasnosti dostupné údaje z obdobia po uvedení na trh a z klinických skúšaní týkajúce sa smrteľných prípadov, kardiovaskulárnych nežiaducich udalostí v úzkej časovej súvislosti s infúziami lieku Lemtrada a ochorení sprostredkovanými imunitným systémom vrátane údajov predložených písomne a v rámci ústneho vysvetlenia. Výbor PRAC vzal tiež na vedomie názory vedeckej poradnej skupiny pre neurológiu,
- výbor PRAC dospel k záveru, že ischemia myokardu, infarkt myokardu, hemoragická mŕtvica, disekcia cervikocefalických artérií, pľúcna alveolárna hemorágia a trombocytopenia sa môžu vyskytovať v úzkej časovej súvislosti s infúziou lieku Lemtrada. Výbor PRAC dospel tiež k záveru, že alemtuzumab súvisí s ochoreniami sprostredkovanými imunitným systémom, ako je autoimunitná hepatitída, hemofília A a hemofagocytická lymfohistiocytóza (HLH), ktoré sa môžu vyskytnúť po niekoľkých mesiacoch až rokoch po poslednej liečbe. Výbor PRAC konštatoval, že tieto riziká, ktoré sú závažné a ktoré sa môžu v niektorých prípadoch skončiť smrťou, sú väčšinou nepredvídateľné,
- výbor PRAC preto odporučil, aby sa liečba liekom Lemtrada obmedzila na pacientov s vysoko aktívnou relapsujúcou-remitujúcou roztrúsenou sklerózou pre tieto skupiny pacientov:
 - pacienti s vysoko aktívnym ochorením napriek úplnému a primeranému priebehu liečby aspoň jednou terapiou modifikujúcou ochorenie alebo
 - pacienti s rýchlo sa vyvíjajúcou závažnou relapsujúcou-remitujúcou roztrúsenou sklerózou definovanou dvomi alebo viacerými vysilujúcimi relapsmi za jeden rok a jednou alebo viacerými léziami zvýrazňujúcimi sa gadolíniom na MRI mozgu alebo s výrazným zvýšením záťaže T2 lézií v porovnaní s predchádzajúcim nedávnym MRI;
- liek Lemtrada má byť tiež kontraindikovaný u pacientov s/so:
 - závažnými aktívnymi infekciami, kým úplne neodznejú,
 - nekontrolovanou hypertenziou,
 - arteriálnou disekciou cervikocefalických artérií v anamnéze,
 - mŕtvicou v anamnéze,
 - angínou pectoris alebo infarktomyokardu v anamnéze,
 - koagulopatiou alebo liečbou protidoštičkovými alebo antikoagulačnými liekmi,
 - súbežnými autoimunitnými ochoreniami inými ako je roztrúsená skleróza;
- výbor PRAC ďalej odporučil, aby sa liek Lemtrada podával len v nemocnici s okamžitým prístupom k intenzívnej starostlivosti,
- výbor PRAC vydal aj ďalšie odporúčania na monitorovanie pacientov pred infúziou, počas infúzie a po infúzii na zabezpečenie včasného stanovenia diagnózy a manažmentu nežiaducich reakcií,
- výbor PRAC usúdil, že vzhľadom na závažnú a nepredvídateľnú povahu rizík a vzhľadom na to, že účinné minimalizovanie rizík je kľúčové na podporu pozitívneho pomeru prínosu a rizika, je potrebná štúdia o používaní lieku na posúdenie účinnosti opatrení na minimalizovanie rizík,
- výbor PRAC tiež usúdil, že v súčasnosti dostupné údaje o výskyte mortality sú obmedzené, a preto držiteľ povolenia na uvedenie na trh preskúma výskyt mortality u pacientov liečených liekom Lemtrada v porovnaní s relevantnou populáciou pacientov.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika lieku Lemtrada ostáva priaznivý s podmienkou zmien v informáciách o lieku, vzdelávacích materiáloch a ďalších farmakovigilančných činnosti opísaných vyššie.

Výbor PRAC preto odporučil zmenu podmienok v povolení na uvedenie lieku Lemtrada na trh.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP preskúmal odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.