

## **Priloga IV**

### **Znanstveni zaključki**

## Znanstveni zaključki

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 oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) vzbudilo večjo zaskrbljenost:

- Smrtni primeri: V postopku PSUSA je bilo ugotovljenih več smrtnih primerov, kar kaže, da so trenutna priporočila za spremljanje morda nezadostna.
- Srčno-žilni neželeni dogodki v tesni časovni povezavi z infuzijami zdravila Lemtrada (npr. srčna ishemija in miokardni infarkt, ishemična in hemoragična možganska kap, arterijska disekcija, pljučna krvavitev in embolija, vaskulitis in trombocitopenija), vključno z morebitno mehanicistično povezavo s temi neželenimi dogodki.
- Imunsko posredovane bolezni, kot so avtoimunski hepatitis, poškodba jeter, avtoimunsko posredovana bolezen centralnega živčnega sistema in Guillain-Barréjev sindrom.

Zaradi omejenih informacij, vključno s pomanjkanjem podrobnih informacij o posameznih primerih, ni bilo mogoče temeljito ovrednotiti njihovega vpliva na razmerje med tveganji in koristmi zdravila Lemtrada glede na časovne omejitve ocenjevanja PSUSA.

Na podlagi zgornjih podatkov je Evropska komisija 11. aprila 2019 sprožila postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 in od agencije zahtevala, da oceni zgornje pomisleke o varnosti in njihov vpliv na razmerje med tveganji in koristmi zdravila Lemtrada, odobrenega po centraliziranem postopku. Evropska komisija je agencijo zaprosila za mnenje o tem, ali naj se dovoljenja za promet s temi zdravili ohranijo, spremenijo, začasno umaknejo ali prekličejo.

Poleg tega je agencijo prosila, naj čim prej poda mnenje o tem, ali so potrebni začasni ukrepi za zagotovitev varne in učinkovite uporabe tega zdravila.

Trenutno priporočilo se nanaša zgolj na začasne ukrepe, ki jih je za zdravilo Lemtrada priporočil odbor PRAC na osnovi predhodnih podatkov, ki so ob tem času na voljo. Ti začasni ukrepi ne posegajo v izid potekajočega pregleda v okviru postopka v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004.

## Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Zdravilo Lemtrada (alemtuzumab) je indicirano za odrasle bolnike z recidivno-remitentno multiplo sklerozo (RRMS) z aktivno boleznijo, ki je kot taka opredeljena na podlagi kliničnih ali slikovnih ugotovitev. Multipla skleroza je vnetna in nevrodegenerativna bolezen centralnega živčnega sistema, za katero so značilni vnetje, demielinizacija in propadanje nevronov. V patogenezo multiple skleroze so vključeni limfociti T in B. Alemtuzumab se veže na CD52, antigen celične površine, ki je v večji meri prisoten na limfocitih T in B, v manjši pa na naravnih celicah ubijalkah, monocitih in makrofagih. Na nevtrofilcih, plazemskih in matičnih celicah kostnega mozga je antigena CD52 le malo ali sploh nič. Alemtuzumab deluje s celično citolizo, odvisno od protiteles, in s komplementom posredovano lizo, ki sledi vezavi na celično površino limfocitov T in B. Mehanizem terapevtskega učinka alemtuzumaba pri multipli sklerozii je neznan, vendar lahko vključuje imunomodulacijo z deplecijo in ponovno populacijo limfocitov.

Med postopkom ocenjevanja rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila (PSUSA) za zdravilo Lemtrada, ki je zajemalo obdobje med 13. septembrom 2017 in 12. septembrom 2018, so bile na voljo omejene informacije o novo nastalih in resnih varnostnih pomislekih, vključno s

pomanjkanjem podrobnih informacij o posameznih primerih, kar je preprečilo temeljito ovrednotenje. Varnostni pomisleki so povezani z naslednjimi pojavi:

*Srčno-žilne (vključno s možgansko-žilnimi) reakcije, časovno povezane z dajanjem alemtuzumaba*

Ugotovljenih je bilo več primerov z različnimi srčno-žilnimi reakcijami s tesno časovno povezavo z dajanjem alemtuzumaba. Številne med njimi so bile smrtno nevarne ali usodne.

Skupna tem srčno-žilnim reakcijam je bil tesna časovna povezava z infuzijo alemtuzumaba, saj se je večina primerov pojavila med ciklom zdravljenja ali v 1–3 dneh po zadnji infuziji. Ta časovna povezava z infuzijami alemtuzumaba kaže na vzročno povezavo. Treba je opozoriti, da so v nekaterih primerih dokumentirali zvišanje krvnega tlaka. V skladu z obstoječimi priporočili je treba med infuzijo in še dve uri po njej bolnika opazovati, da ne pride do reakcij, povezanih z infuzijo. Kljub tem priporočilom v večini primerov teh srčno-žilnih reakcij ni bilo mogoče napovedati pred odpustom iz bolnišnice, reakcije pa so se pojavile zunaj bolnišničnega okolja. Zato je vprašljivo, ali je s trenutnimi ukrepi za zmanjšanje tveganja mogoče zmanjšati tveganje za pojav teh srčno-žilnih reakcij.

*Imunsko posredovane reakcije*

Avtoimunske bolezni so pomembno ugotovljeno tveganje pri alemtuzumabu. Ugotovljene so bile nove smrtno nevarne in potencialno usodne imunsko posredovane reakcije.

Ugotovljeni so bili primeri hemofagocitne limfocitocitoze (HLH). HLH je smrtno nevarno stanje hudega čezmernega vnetja, ki je posledica nenadzorovanega razmnoževanja aktiviranih limfocitov in makrofagov. Časovni pojav se je skladal s časom rekonstitucije imunskega sistema po depleciji limfocitov B in T po zdravljenju z zdravilom Lemtrada.

Poleg tega so poročali o več primerih avtoimunskega hepatitisa (AIH), vključno s smrtnimi primeri.

Primeri HLH in AIH kažejo, da kljub priporočilom za intenzivno spremljanje in pozornosti na imunsko posredovane reakcije še 48 mesecev po zadnjem ciklu zdravljenja ni bilo mogoče ustrezno ukrepati in jih odkriti še dovolj zgodaj. Zato je učinkovitost trenutnih ukrepov za zmanjšanje tveganja vprašljiva.

Poročila v literaturi<sup>1, 2, 3</sup> poudarjajo s celicami B posredovane lezije centralnega živčnega sistema, ki se pojavijo v 6 mesecih po infuziji alemtuzumaba. Za te primere so značilne posebne lezije, vidne z MRS, in nepričakovano veliko skupno število celic B, kar lahko kaže na s celicami B posredovano aktivacijo bolezni. Na podlagi tega so avtorji člankov postavili hipotezo, da je v redkih primerih avtoimunska reakcija lahko usmerjena proti centralnemu živčnemu sistemu.

*Smrtni primeri*

Več resnih tveganj v povezavi z alemtuzumabom je privedlo do smrtnih izidov kljub spremljanju bolnikov in upoštevanju trenutnih ukrepov za zmanjšanje tveganja, kot je premedikacija.

Čeprav je učinkovitost alemtuzumaba pri bolnikih z RRMS dobro dokazana, lahko ti porajajoči se in resni varnostni pomisleki vplivajo na razmerje med tveganji in koristmi zdravila Lemtrada. Poleg tega

---

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

obstajajo resni dvomi, ali so trenutno uveljavljeni ukrepi za zmanjšanje tveganja zadostni za ustrezno obvladovanje tveganj, povezanih z alemtuzumabom, pri trenutni ciljni populaciji.

Glede na resnost opaženih dogodkov in dokler ne bo končan temeljit pregled podatkov, je primerno omejiti izpostavljenost novih bolnikov alemtuzumabu z uvedbo sprememb informacij o zdravlilu.

Zato odbor PRAC priporoča, da se novo zdravljenje z zdravilom Lemtrada uvede le pri odraslih bolnikih z recidivno-remitentno multiplo sklerozo, ki je močno aktivna kljub celotnemu in ustreznemu ciklu zdravljenja z vsaj dvema drugima imunomodulirajočima zdraviloma, ali pri odraslih bolnikih z močno aktivno recidivno-remitentno multiplo sklerozo, pri katerih so druga imunomodulirajoča zdravila kontraindicirana ali kako drugače neprimerna.

Poleg tega je odbor PRAC kot pomembno ocenil, da se skupaj z začasnimi ukrepi uvedejo tudi ukrepi za zmanjšanje tveganja, priporočeni v sklopu ocenjevanje trenutnega postopka PSUSA. Odbor PRAC je v sklopu postopka PSUSA priporočil vključitev opozoril, povezanih z resnimi reakcijami, časovno povezanimi z infuzijo alemtuzumaba, vključno s pljučno alveolarno krvavitvijo, miokardnim infarktom, možgansko kapjo (vključno z ishemično in hemoragično možgansko kapjo) in cervikocefalično (npr. vertebralno, karotidno) arterijsko disekcijo. Dodajo se tudi nova opozorila o avtoimunskem hepatitisu, poškodbi jeter in hemofagocitni limfohistiocitozi. Poleg tega se dodajo naslednji novi neželeni učinki: pljučna alveolarna krvavitev, hemofagocitna limfohistiocitoza, miokardni infarkt, možganska kap (vključno z ishemično in hemoragično možgansko kapjo), cervikocefalična arterijska disekcija in nevtropenija.

### **Podlaga za priporočilo odbora PRAC**

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je upošteval postopek iz člena 20 Uredbe (ES) št. 726/2004, ki je bil v zvezi z zdravilom Lemtrada začet na podlagi farmakovigilancijskih podatkov, zlasti zaradi potrebe po uvedbi začasnih ukrepov v skladu s členom 20(3) Uredbe (ES) št. 726/2004, ob upoštevanju razlogov iz člena 116 Direktive 2001/83/ES;
- odbor PRAC je pregledal razpoložljive podatke o srčno-žilnih reakcijah, vključno s podatki, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v sklopu postopka PSUSA. Ugotovljenih je bilo več primerov z različnimi srčno-žilnimi reakcijami, vključno s pljučno alveolarno krvavitvijo, miokardnim infarktom ter ishemično in hemoragično možgansko kapjo ter arterijsko disekcijo. Številni od teh primerov so bili smrtno nevarni ali usodni. Skupno tem srčno-žilnim reakcijam je bila tesna časovna povezava z infuzijo alemtuzumaba, kar kaže na vzročno povezavo;
- odbor PRAC je pregledal tudi razpoložljive podatke o imunsko posredovanih neželenih učinkih, vključno s podatki, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v sklopu postopka PSUSA. Ugotovljene so bile nove smrtno nevarne in potencialno usodne imunsko posredovane reakcije, vključno s hemofagocitno limfohistiocitozo in avtoimunskim hepatitisom. Odbor PRAC je opozoril tudi, da nedavna poročila v literaturi poudarjajo s celicami B posredovane lezije centralnega živčnega sistema, ki se pojavijo v 6 mesecih po infuziji alemtuzumaba;
- poleg tega so v literaturi in v zbirki podatkov Eudravigilance našli več smrtnih primerov. Informacije o nekaterih smrtnih primerih kažejo, da so trenutna priporočila za spremljanje morda nezadostna;

- odbor PRAC je opozoril, da lahko kljub dobro dokazani učinkovitosti alemtuzumaba pri bolnikih z recidivno-remitentno multiplo sklerozo ti porajajoči se in resni varnostni pomisleki vplivajo na razmerje med tveganji in koristmi zdravila Lemtrada in da je primerno omejiti izpostavljenost bolnikov alemtuzumabu, dokler ne bo končan temeljit pregled podatkov. Zato glede na resnost opaženih dogodkov odbor PRAC priporoča začasne spremembe informacij o zdravilu, s katerimi se uporaba alemtuzumaba pri novih bolnikih omeji le na odrasle z recidivno-remitentno multiplo sklerozo, ki je močno aktivna kljub celotnemu in ustreznemu ciklu zdravljenja z vsaj dvema drugima imunomodulirajočima zdraviloma, ali odrasle z močno aktivno recidivno-remitentno multiplo sklerozo, pri katerih so druga imunomodulirajoča zdravila kontraindicirana ali kako drugače neprimerna;
- odbor PRAC je kot pomembno ocenil tudi, da se skupaj z začasnimi ukrepi uvedejo tudi ukrepi za zmanjšanje tveganja, priporočeni v sklopu ocenjevanja trenutnega postopka PSUSA. Odbor PRAC je v sklopu postopka PSUSA priporočil vključitev opozoril, povezanih z resnimi reakcijami, časovno povezanimi z infuzijo alemtuzumaba, vključno s pljučno alveolarno krvavitvijo, miokardnim infarktom, možgansko kapjo (vključno z ishemično in hemoragično možgansko kapjo) in cervikocefalično (npr. vertebralno, karotidno) arterijsko disekcijo. Dodajo se tudi nova opozorila o avtoimunskem hepatitisu, poškodbi jeter in hemofagocitni limfohistiocitozi. Poleg tega se dodajo naslednji novi neželeni učinki: pljučna alveolarna krvavitev, hemofagocitna limfohistiocitoza, miokardni infarkt, možganska kap (vključno z ishemično in hemoragično možgansko kapjo), cervikocefalična arterijska disekcija in nevtropenija.

Odbor je glede na zgoraj navedeno menil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Lemtrada (alemtuzumab) še naprej ugodno, če se upoštevajo dogovorjene začasne spremembe informacij o zdravilu. Odbor posledično priporoča spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom Lemtrada (alemtuzumab).

To priporočilo ne posega v končne zaključke potekajočega postopka v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004.