

Prilog IV.

Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Osnovne informacije

Tijekom procjene periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUSA) lijeka Lemtrada (EMA/H/C/PSUSA/00010055/201809), pored poznatog sigurnosnog profila alemtuzumaba istaknuta su sljedeća nova i ozbiljna sigurnosna pitanja za koja Odbor za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) smatra da su vrlo zabrinjavajuća:

- smrtni slučajevi: tijekom postupka PSUSA utvrđeno je nekoliko smrtnih slučajeva koji ukazuju na to da bi postojeće preporuke za praćenje mogle biti nedostatne.
- Kardiovaskularni štetni događaji u bliskoj vremenskoj povezanosti s infuzijama lijeka Lemtrada (npr. srčana ishemija i infarkt miokarda, ishemijski i hemoragijski moždani udar, arterijska disekcija, plućno krvarenje i embolija, vaskulitis i trombocitopenija), uključujući mogući mehanistički odnos s tim štetnim događajima.
- Imunosno posredovane bolesti kao što je autoimuni hepatitis, oštećenje jetre, bolesti središnjeg živčanog sustava posredovane autoimunim poremećajima i Guillain-Barréov sindrom (GBS).

Tijekom postupka PSUSA bile su dostupne ograničene informacije o tim razlozima za zabrinutost, uključujući nedostatak detaljnih informacija o pojedinačnim slučajevima, što je onemogućilo temeljitu procjenu.

Stoga je 10. travnja 2019. Europska komisija pokrenula postupak na temelju članka 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 koji je proizašao iz podataka o farmakovigilanciji, te je od PRAC-a zatražila procjenu prethodno navedenih sigurnosnih pitanja i njihovog utjecaja na omjer koristi i rizika lijeka Lemtrada i davanje preporuke o tome treba li odgovarajuće odobrenje za stavljanje lijeka u promet zadržati, izmijeniti, privremeno obustaviti ili povući.

Na početku postupka uvedene su privremene mjere kako bi se zaštitili bolesnici za vrijeme trajanja detaljne procjene. Kao privremena mjera, preporučeno je da se *ново liječenje lijekom Lemtrada može započeti samo u odraslih bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom u kojih je bolest visoko aktivna usprkos potpunom i odgovarajućem ciklusu liječenja barem dvjema terapijama koje mijenjaju tijekom bolesti, ili u odraslih bolesnika s visoko aktivnom relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom u kojih su sve druge terapije koje mijenjaju tijekom bolesti kontraindicirane ili su iz drugih razloga neprikladne.*

Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

Djelotvornost alemtuzumaba u bolesnika s relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom provjerena je na više parametara bolesti i održana tijekom dugoročnog praćenja. Ta razina djelotvornosti prisutna je u širokom rasponu populacija bolesnika, što je dokazano dosljednošću nalaza u različitim podskupinama sudionika kliničkih ispitivanja alemtuzumaba.

Kao dio trenutačnog pregleda ocijenjen je niz ozbiljnih, opasnih po život i onemogućavajućih rizika povezanih s primjenom lijeka Lemtrada. Akutni koronarni sindrom i cerebrovaskularni događaji, uključujući arterijsku disekciju i hemoragijski moždani udar, plućno krvarenje i prolaznu trombocitopeniju utvrđeni su kao rizici koji su u bliskoj vremenskoj povezanosti s infuzijom

alemtuzumaba. Smatra se da su ti rizici povezani sa sindromom otpuštanja citokina, koji je opisan u literaturi u vezi s primjenom alemtuzumaba^{1, 2}.

Nakon pregleda potvrđeno je da Lemtrada izaziva sekundarnu autoimunu bolest uključujući autoimuni hepatitis, tireoiditis, imunu trombocitopeničnu purpuru, stečenu hemofiliju A, nefropatije, citopenije i ozbiljne imunosne reakcije poput hemofagocitne limfohistiocitoze. Utvrđeni su i slučajevi poliautoimunosti povezani s primjenom lijeka Lemtrada.

Tijekom postupka utvrđene su nove nuspojave za koje se također smatra da su povezane s primjenom lijeka Lemtrada, poput ponovne aktivacije Epstein-Barr virusa.

Jedno opće svojstvo alemtuzumaba koje utječe na njegov sigurnosni profil i upravljanje rizikom je vrlo dug učinak liječenja i posljedično režim koji uključuje rijetku primjenu lijeka. Stoga, zbog dugotrajnog učinka alemtuzumaba, prekid liječenja ima ograničenu vrijednost iz perspektive upravljanja rizikom.

Nije utvrđen zamjenski marker ili biomarker za bolesnike izložene riziku od ozbiljnog otpuštanja citokina ili autoimunosti. Zbog toga su mnogi novootkriveni rizici povezani s primjenom lijeka Lemtrada nepredvidivi i uglavnom neizbježni. U takvim okolnostima potrebno je ograničiti primjenu alemtuzumaba na bolesnike koji od liječenja mogu imati najviše koristi i koji su možda spremni prihvatiti ozbiljne rizike povezane s liječenjem. To uključuje ne samo ograničenu terapijsku indicaciju, već i kontraindikaciju u podpopulacijama za koje se zbog čimbenika rizika pretpostavlja da su izložene većem riziku od razvoja ozbiljnih nuspojava.

U tom je kontekstu, uzimajući u obzir i savjet znanstvene savjetodavne skupine (SAG), PRAC zaključio da Lemtrada treba biti indiciran kao imunomodulacijska monoterapija u odraslih osoba s visoko aktivnom relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom (RRMS) za sljedeće skupine bolesnika:

- bolesnike u kojih je bolest visoko aktivna usprkos potpunom i odgovarajućem ciklusu liječenja najmanje jednom terapijom koja mijenja tijek bolesti (DMT) ili
- bolesnike s teškom brzonapredujućom relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom definiranom s dva ili više onesposobljavajućih relapsa u jednoj godini i s jednom ili više lezija utvrđenih gadolinijem na magnetskoj rezonanci mozga ili sa značajnim povećanjem opterećenja T2 lezijama u odnosu na prethodnu magnetsku rezonancu.

Tim zaključkom PRAC priznaje da se rano započinjanje terapija visoke učinkovitosti koje mijenjaju tijek bolesti u bolesnika s visoko aktivnim (agresivnim) ili brzonapredujućim RRMS-om sve više promatra kao strategija za sprječavanje ili odgađanje nepovratnih oštećenja koja nastaju rano u tijeku bolesti.³ Nedavna ispitivanja RRMS-a s dugoročnim praćenjem pokazala su da terapije koje mijenjaju tijek bolesti (DMT-ovi) smanjuju udio bolesnika u kojih je bolest napredovala u sekundarnu progresivnu multiplu sklerozu (SPMS) u usporedbi s udjelom neliječenih bolesnika u kojih je bolest napredovala.

Nadalje, pri odabiru najprikladnijeg i najučinkovitijeg liječenja za bolesnika također treba uzeti u obzir sigurnosni profil i mogućnost učinkovitog upravljanja rizicima. Primjena treba biti kontraindicirana u ranjivim skupinama bolesnika kao što su bolesnici koji imaju teške aktivne infekcije do postizanja potpunog oporavka, bolesnici s nekontroliranom hipertenzijom, anamnezom disekcije kranio-cervikalnih arterija, moždanog udara, angine pektoris ili infarkta miokarda te bolesnici s potvrđenom koagulopatijom i bolesnici koji primaju antitrombotsku ili antikoagulantnu terapiju. Primjena u

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

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.

bolesnika s istodobnim drugim autoimunim bolestima (osim multiple skleroze) također treba biti kontraindicirana kako bi se rizik od razvoja dodatnih autoimunih poremećaja sveo na najmanju moguću mjeru.

Kako bi se osiguralo odgovarajuće praćenje bolesnika prije, tijekom i nakon infuzije alemtuzumaba, brzo postavljanje dijagnoze te brzo i odgovarajuće liječenje prethodno navedenih rizika, infuzija alemtuzumaba mora se davati u bolnici s raspoloživim stručnjacima i odgovarajućom opremom za upravljanje rizicima. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predložio je da se uključe i specijalizirani centri za davanje infuzije s izravnim pristupom jedinici za intenzivno liječenje. Međutim, prema mišljenju PRAC-a, potrebno je bolničko okruženje kako bi specijalisti iz drugih medicinskih disciplina (npr. kardiolozi) i oprema za pravodobnu dijagnozu i liječenje nuspojava bili dostupni. PRAC je razmotrio preporuku za dulje razdoblje praćenja u bolnici (do pet dana nakon posljednje infuzije) kako bi se omogućilo brzo utvrđivanje i liječenje ozbiljnih nuspojava koje mogu nastupiti. Međutim, u konačnici se smatralo da ta dulja hospitalizacija možda ne bi bila izvediva te da, kako je naglasio SAG, postoje ograničeni podatci koji ukazuju na to da bi se time značajno utjecalo na liječenje nuspojava nakon infuzije.

Predložene su i nove upute za infuziju kako bi se omogućilo rano otkrivanje i liječenje ozbiljnih nuspojava koje su vremenski povezane s infuzijom. Pored pomnog praćenja kardiovaskularne funkcije prije, tijekom i nakon infuzije, upute uključuju i nove preporuke za mjerenje broja trombocita tijekom infuzijskog ciklusa te provedbu pretraga jetrenih transaminaza jedanput mjesečno nakon infuzije.

Trenutačno se preporučuje sigurnosno praćenje bolesnika od započinjanja prvog ciklusa liječenja do 48 mjeseci nakon posljednjeg ciklusa liječenja. Međutim, u pojedinačnim slučajevima autoimune bolesti mogu se pojaviti ili dijagnosticirati kasnije, tako da zdravstveni radnici moraju biti svjesni te mogućnosti.

Prijavljeni su slučajevi plućne embolije, vaskulitisa, autoimune bolesti središnjeg živčanog sustava i Guillain-Barréovog sindroma (GBS). Postojeći dokazi nisu dostatni za donošenje zaključka o uzročnoj vezi s lijekom Lemtrada. Postoje nesigurnosti u pogledu moguće uzročne veze s nizom drugih autoimunih štetnih događaja prijavljenih u vremenskoj povezanosti s lijekom Lemtrada, te ih u budućnosti treba i dalje pomno pratiti.

Očekuje se da će nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet u budućim PSUR-ovima dostaviti kumulativne preglede i razmotriti sljedeće zabrinutosti u pogledu sigurnosti: vaskulitis, upala središnjeg živčanog sustava, GBS, šećerna bolest tipa 1, mijastenički sindrom, miozitis, sarkoidoza, pneumonitis i Epstein-Barrov virusni hepatitis.

Razlog za zabrinutost je stopa prijava smrtnih slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet, uključujući i smrtno slučajevima s kratkotrajnom latencijom nakon infuzije alemtuzumaba. Također je uočena relativno mlada dob bolesnika koji su umrli u kratkom vremenskom razdoblju nakon liječenja lijekom Lemtrada (30 dana). Kako bi se ti razlozi za zabrinutost riješili, potrebno je provesti ispitivanje sigurnosti primjene lijeka nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Također je potrebno provesti ispitivanje kako bi se ocijenila učinkovitost mjera minimizacije rizika usvojenih tijekom ovog pregleda. S obzirom na ozbiljnu i nepredvidivu prirodu novootkrivenih nuspojava, važno je utvrditi slijede li se novoprovodene mjere u kliničkoj praksi.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijek Lemtrada također će prosljediti izravnu obavijest zdravstvenim radnicima kako bi ih upoznao s rezultatima ovog pregleda te će ažurirati edukacijski materijal za zdravstvene radnike i bolesnike.

S obzirom na sve prethodno navedeno, PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika lijeka Lemtrada ostaje povoljan pod uvjetom da se uvedu prethodno opisane izmjene u informacije o lijeku,

edukacijske materijale i dodatne farmakovigilancijske aktivnosti. Posljedično tomu, PRAC je preporučio izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijeka Lemtrada.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak temeljem članka 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 za lijek Lemtrada.
- PRAC je pregledao podatke koji su nakon stavljanja lijeka u promet trenutno dostupni te podatke iz kliničkih ispitivanja smrtnih slučajeva, kardiovaskularnih štetnih događaja u bliskoj vremenskoj povezanosti s infuzijama lijeka Lemtrada i imunosno posredovanih bolesti, uključujući podatke dobivene pisanim putem i usmenim obrazloženjem. PRAC je također razmotrio stajališta znanstvene savjetodavne skupine za neurologiju.
- PRAC je zaključio da ishemija miokarda, infarkt miokarda, hemoragijski moždani udar, disekcija kraniocervikalnih arterija, plućno alveolarno krvarenje i trombocitopenija mogu nastupiti u bliskoj vremenskoj povezanosti s infuzijama lijeka Lemtrada. PRAC je također zaključio da je alemtuzumab povezan s imunosno posredovanim bolestima kao što su autoimuni hepatitis, hemofilija A i hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH), koje se mogu pojaviti s odgodom od više mjeseci do više godina nakon posljednjeg liječenja. PRAC je napomenuo da su ti rizici, koji su ozbiljni te u nekim slučajevima mogu imati smrtni ishod, uglavnom nepredvidivi.
- Posljedično tomu, PRAC je preporučio da se liječenje lijekom Lemtrada ograniči na bolesnike s visoko aktivnom relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom za sljedeće skupine bolesnika:
 - bolesnike u kojih je bolest visoko aktivna usprkos potpunom i odgovarajućem ciklusu liječenja najmanje jednom terapijom koja mijenja tijek bolesti, ili
 - bolesnike s teškom brzonapredujućom relapsno-remitirajućom multiplom sklerozom definiranom s dva ili više onesposobljavajućih relapsa u jednoj godini i s jednom ili više lezija utvrđenih gadolinijem na magnetskoj rezonanci mozga ili sa značajnim povećanjem opterećenja T2 lezijama u odnosu na prethodnu magnetsku rezonancu.
- Lijek Lemtrada također treba biti kontraindiciran i u bolesnika s:
 - teškim aktivnim infekcijama do postizanja potpunog oporavka,
 - nekontroliranom hipertenzijom,
 - anamnezom disekcije kraniocervikalnih arterija,
 - anamnezom moždanog udara,
 - anamnezom angine pektoris ili infarkta miokarda,
 - koagulopatijom, u bolesnika koji primaju antitrombotsku ili antikoagulantnu terapiju,
 - istodobnim autoimunim bolestima osim multiple skleroze.
- Nadalje, PRAC je preporučio da se Lemtrada daje samo u bolničkom okruženju s izravnim pristupom jedinici za intenzivno liječenje.
- PRAC je donio i dodatne preporuke za praćenje bolesnika prije, tijekom i nakon infuzije kako bi se osigurala pravodobna dijagnoza i liječenje nuspojava.

- PRAC je smatrao da je, s obzirom na ozbiljnu i nepredvidivu prirodu rizika i činjenicu da je učinkovito svođenje rizika na najmanju moguću mjeru ključno za pozitivan omjer koristi i rizika, potrebno provesti ispitivanje uporabe lijeka kako bi se ocijenila učinkovitost mjera svođenja rizika na najmanju moguću mjeru.
- PRAC je također smatrao da su trenutačno dostupni podatci o incidenciji smrtnosti ograničeni te da nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet stoga mora istražiti incidenciju smrtnosti u bolesnika liječenih lijekom Lemtrada u usporedbi s relevantnom populacijom bolesnika.

S obzirom na sve prethodno navedeno, PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika lijeka Lemtrada ostaje povoljan pod uvjetom da se uvedu prethodno opisane izmjene u informacije o lijeku, edukacijske materijale i dodatne farmakovigilancijske aktivnosti.

Posljedično tomu, PRAC je preporučio izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijeka Lemtrada.

Mišljenje CHMP-a

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CHMP je suglasan s općim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.