

## **Příloha IV**

### **Vědecké závěry**

## Vědecké závěry

Během posuzování pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUSA) pro přípravek Lemtrada (EMA/H/C/PSUSA/00010055/201809) bylo vedle známého bezpečnostního profilu alemtuzumabu poukázáno na nově se objevující závažné obavy týkající se bezpečnosti, což vedlo k významným obavám Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv (PRAC):

- Smrtelné případy: Během postupu PSUSA bylo zjištěno několik smrtelných případů, což naznačuje, že stávající doporučení ohledně sledování mohou být nedostatečná.
- Nežádoucí kardiovaskulární příhody v úzké časové souvislosti s infuzemi přípravku Lemtrada (např. ischemie myokardu a infarkt myokardu, ischemická a hemoragická mozková příhoda, arteriální disekce, plicní krvácení a embolie, vaskulitida a trombocytopenie), včetně možné mechanické souvislosti s těmito nežádoucími příhodami.
- Imunitně zprostředkovaná onemocnění, jako je autoimunitní hepatitida, poškození jater, autoimunitní onemocnění centrální nervové soustavy a Guillainův-Barréův syndrom.

Omezené množství informací, včetně chybějících podrobných informací o jednotlivých případech, znemožnilo vzhledem k časové lhůtě pro posouzení PSUSA důkladné zhodnocení jejich dopadu na poměr přínosů a rizik přípravku Lemtrada.

Vzhledem k výše uvedenému zahájila Evropská komise dne 11. dubna 2019 postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 a požádala agenturu o posouzení výše uvedených obav týkajících se bezpečnosti a jejich dopadu na poměr přínosů a rizik centrálně registrovaného léčivého přípravku Lemtrada. Evropská komise požádala agenturu o stanovisko ohledně toho, zda by registrace tohoto přípravku měla být zachována, změněna, pozastavena nebo zrušena.

Evropská komise dále požádala agenturu o co nejrychlejší předložení stanoviska, zda je nutné přijmout prozatímní opatření s cílem zajistit bezpečné a účinné používání tohoto léčivého přípravku.

Aktuální doporučení se týká pouze prozatímních opatření doporučených výborem PRAC pro přípravek Lemtrada na základě předběžných údajů, které jsou v současné době k dispozici. Tato prozatímní opatření nemají vliv na výsledky probíhajícího přezkumu podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004.

## Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Přípravek Lemtrada (alemtuzumab) je určen k použití u dospělých pacientů s relabující-remitující roztroušenou sklerózou, jejichž onemocnění je aktivní a vyznačuje se klinickými nebo viditelnými charakteristikami. Roztroušená skleróza je zánětlivé a neurodegenerativní onemocnění centrální nervové soustavy charakterizované záněty, demyelinizací a úbytkem neuronů. Na patogenezi roztroušené sklerózy se podílejí jak T, tak B lymfocyty. Alemtuzumab se váže na CD52, antigen, jehož vysoké hladiny jsou přítomny na povrchu T a B lymfocytů a v nižších hladinách se nachází na povrchu NK buněk, monocytů a makrofágů. Na povrchu neutrofilů, plazmatických buněk nebo kmenových buněk kostní dřeně se nenachází téměř žádný nebo vůbec žádný antigen CD52. Alemtuzumab působí prostřednictvím cytolyzy závislé na protilátce a komplementárně zprostředkované lýzy poté, co se naváže na buněčný povrch T a B lymfocytů. Mechanismus, jakým alemtuzumab léčebně působí na roztroušenou sklerózu, není znám, může však zahrnovat imunomodulaci formou deplece a opětovného rozmnožení lymfocytů.

Během posuzování pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUSA) pro přípravek Lemtrada, které se vztahovalo na období od 13. září 2017 do 12. září 2018, byly k dispozici pouze omezené informace o nově se objevujících a závažných obavách z hlediska bezpečnosti, včetně chybějících

podrobných informací o jednotlivých případech, což znemožnilo důkladné vyhodnocení. Tyto obavy z hlediska bezpečnosti se týkaly tohoto:

#### *Kardiovaskulární (včetně cerebrovaskulárních) reakce v časové souvislosti s podáním alemtuzumabu*

Bylo zjištěno několik případů různých kardiovaskulárních reakcí v úzké časové souvislosti s podáním alemtuzumabu. Řada těchto reakcí byla život ohrožující nebo smrtelná.

U všech těchto kardiovaskulárních reakcí existovala úzká časová souvislost s infuzí alemtuzumabu, neboť většina případů se vyskytla během cyklu léčby nebo po 1–3 dnech od poslední infuze. Tato časová souvislost s infuzemi alemtuzumabu naznačuje příčinnou souvislost. V některých případech bylo zdokumentováno zvýšení krevního tlaku. Podle stávajících doporučení by mělo být během podávání infuze a dvě hodiny poté prováděno sledování reakcí přidružených k infuzi. Navzdory těmto doporučením nebylo možné ve většině případů kardiovaskulární reakce předvídat před propuštěním z nemocnice a došlo k nim mimo nemocniční prostředí. Existují proto pochybnosti o tom, zda stávající opatření ke zmírnění rizik dokážou zmírnit riziko výskytu těchto kardiovaskulárních reakcí.

#### *Imunitně zprostředkované reakce*

Autoimunitní onemocnění představují významné zjištěné riziko alemtuzumabu. Byly zjištěny nové život ohrožující a potenciálně smrtelné imunitně zprostředkované reakce.

Byly zjištěny případy hemofagocytyující lymfohistiocytózy. Hemofagocytyující lymfohistiocytóza je život ohrožující stav krajně závažného zánětu způsobený nekontrolovatelným množением aktivovaných lymfocytů a makrofágů. Časový nástup odpovídal době rekonstituce imunitního systému po depleci B a T lymfocytů v návaznosti na léčbu přípravkem Lemtrada.

Kromě toho bylo hlášeno několik případů autoimunitní hepatitidy, včetně úmrtí.

Případy hemofagocytyující lymfohistiocytózy a autoimunitní hepatitidy naznačují, že navzdory doporučením ohledně důkladného sledování a výstrahám před imunitně zprostředkovanými reakcemi během 48 hodin po posledním cyklu léčby nebylo možné přijmout dostatečná opatření k tomu, aby byly odhaleny včas. Existují proto pochybnosti o tom, zda jsou stávající opatření k minimalizaci rizik účinná.

Údaje z literatury<sup>1, 2, 3</sup> poukazují na léze centrální nervové soustavy zprostředkované B buňkami s časovým nástupem během šesti měsíců po infuzi alemtuzumabu. Tyto případy se vyznačují specifickými lézemi viditelnými při MRI a neočekávaně vysokým celkovým počtem B buněk, což může naznačovat aktivaci onemocnění zprostředkovanou B buňkami. Na základě toho autoři studie předkládají hypotézu, že ve vzácných případech může autoimunitní reakce cílit na centrální nervovou soustavu.

#### *Smrtelné případy*

Několik závažných rizik spojených s alemtuzumabem vedlo k případům úmrtí navzdory sledování pacientů a dodržování stávajících opatření k minimalizaci rizik, jako je premedikace.

---

1 Haghighi 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.

Ačkoli je účinnost alemtuzumabu u pacientů s relabující-remitující roztroušenou sklerózou dostatečně potvrzena, tyto nově se objevující a závažné obavy z hlediska bezpečnosti mohou mít dopad na poměr přínosů a rizik přípravku Lemtrada. Navíc existují závažné pochybnosti o tom, zda aktuálně platná opatření k minimalizaci rizik jsou vhodná k dostatečnému řízení rizik spojených s alemtuzumabem u stávající cílové populace.

Vzhledem k závažnosti zaznamenaných příhod a do doby, než bude dokončen důkladný přezkum údajů, je vhodné omezit expozici nových pacientů alemtuzumabu prostřednictvím změn v informacích o přípravku.

Výbor PRAC proto vydal doporučení, aby byla léčba přípravkem Lemtrada nově zahájena pouze u dospělých pacientů, u nichž relabující-remitující roztroušená skleróza zůstává vysoce aktivní navzdory úplnému a odpovídajícímu cyklu léčby alespoň dvěma jinými přípravky ke zmírnění onemocnění, nebo u dospělých pacientů s vysoce aktivní relabující-remitující roztroušenou sklerózou, u nichž jsou všechny ostatní přípravky ke zmírnění onemocnění kontraindikovány nebo jsou z jiných důvodů nevhodné.

Výbor PRAC navíc považoval za důležité, aby opatření k minimalizaci rizik doporučená v rámci stávajícího postupu PSUSA byla rovněž provedena společně s prozatímními opatřeními. Coby součást postupu PSUSA výbor PRAC doporučil doplnit upozornění týkající se závažných reakcí v časové souvislosti s infuzí alemtuzumabu, včetně plicního alveolárního krvácení, infarktu myokardu, mozkové příhody (včetně ischemické a hemoragické mozkové příhody) a cervikocefalické (např. vertebrální, karotidální) arteriální disekce. Doplněna jsou rovněž nová upozornění ohledně autoimunitní hepatitidy, poškození jater a hemofagocytyující lymfohistiocytózy. Dále jsou doplněny tyto nové nežádoucí reakce: plicní alveolární krvácení, hemofagocytyující lymfohistiocytóza, infarkt myokardu, mozková příhoda (včetně ischemické a hemoragické mozkové příhody), cervikocefalická arteriální disekce a neutropenie.

### **Zdůvodnění doporučení výboru PRAC**

Vzhledem k tomu, že:

- Výbor PRAC zvážil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 vyplývající z farmakovigilančních údajů o přípravku Lemtrada, zejména pokud jde o potřebu prozatímních opatření v souladu s čl. 20 odst. 3 nařízení (ES) č. 726/2004 s přihlédnutím k důvodům stanoveným v článku 116 směrnice 2001/83/ES.
- Výbor PRAC přezkoumal dostupné údaje o kardiovaskulárních reakcích, včetně údajů poskytnutých držitelem rozhodnutí o registraci v souvislosti s postupem PSUSA. Bylo zjištěno několik případů různých kardiovaskulárních reakcí, včetně plicního alveolárního krvácení, infarktu myokardu, ischemické a hemoragické mozkové příhody a arteriální disekce. Mnoho těchto případů bylo život ohrožujících nebo smrtelných. U všech těchto kardiovaskulárních reakcí existovala úzká časová souvislost s infuzí alemtuzumabu, což naznačuje příčinnou souvislost.
- Výbor PRAC rovněž přezkoumal dostupné údaje o imunitně zprostředkovaných nežádoucích příhodách, včetně údajů poskytnutých držitelem rozhodnutí o registraci v souvislosti s postupem PSUSA. Byly zjištěny nové život ohrožující a potenciálně smrtelné imunitně zprostředkované nežádoucí reakce, včetně hemofagocytyující lymfohistiocytózy a autoimunitní hepatitidy. Výbor PRAC rovněž konstatoval, že údaje z nejnovější literatury poukazují na léze centrální nervové soustavy zprostředkované B buňkami s časovým nástupem během šesti měsíců po infuzi alemtuzumabu.

- Kromě toho bylo zaznamenáno několik případů úmrtí jak v literatuře, tak v databázi EudraVigilance. Informace o některých případech úmrtí naznačují, že stávající doporučení ohledně sledování mohou být nedostatečná.
- Výbor PRAC konstatoval, že ačkoli je účinnost alemtuzumabu u pacientů s relabující-remitující roztroušenou sklerózou dobře zdokumentována, tyto nově se objevující a závažné obavy z hlediska bezpečnosti mohou mít dopad na poměr přínosů a rizik přípravku Lemtrada, a dokud nebude dokončen důkladný přezkum, bylo by vhodné coby prozatímní opatření omezit expozici pacientů alemtuzumabu. Výbor PRAC proto vzhledem k závažnosti zaznamenaných příhod doporučil prozatímní změny v informacích o přípravku s cílem omezit používání alemtuzumabu u nových pacientů na dospělé pacienty, u nichž relabující-remitující roztroušená skleróza zůstává vysoce aktivní navzdory úplnému a odpovídajícímu cyklu léčby alespoň dvěma jinými přípravky ke zmírnění onemocnění, nebo na dospělé pacienty s vysoce aktivní relabující-remitující roztroušenou sklerózou, u nichž jsou všechny ostatní přípravky ke zmírnění onemocnění kontraindikovány nebo jsou z jiných důvodů nevhodné.
- Výbor PRAC navíc považoval za důležité, aby opatření k minimalizaci rizik doporučovaná v rámci stávajícího postupu PSUSA byla rovněž provedena společně s prozatímními opatřeními. Coby součást postupu PSUSA výbor PRAC doporučil doplnit upozornění týkající se závažných reakcí v časové souvislosti s infuzí alemtuzumabu, včetně plicního alveolárního krvácení, infarktu myokardu, mozkové příhody (včetně ischemické a hemoragické mozkové příhody) a cervikocefalické (např. vertebrální, karotidální) arteriální disekce. Doplněna jsou rovněž nová upozornění ohledně autoimunitní hepatitidy, poškození jater a hemofagocytující lymfohistiocytózy. Dále jsou doplněny tyto nové nežádoucí reakce: plicní alveolární krvácení, hemofagocytující lymfohistiocytóza, infarkt myokardu, mozková příhoda (včetně ischemické a hemoragické mozkové příhody), cervikocefalická arteriální disekce a neutropenie.

Na základě výše uvedeného zastává výbor stanovisko, že poměr přínosů a rizik přípravku Lemtrada (alemtuzumab) zůstává příznivý, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny schválené prozatímní změny. Výbor proto doporučuje změnu v registraci přípravku Lemtrada (alemtuzumab).

Tímto doporučením není dotčeno konečné rozhodnutí v rámci probíhajícího postupu podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004.