

## **Παράρτημα IV**

### **Επιστημονικά πορίσματα**

## Επιστημονικά πορίσματα

### Βασικές πληροφορίες

Κατά την αξιολόγηση της έκθεσης περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΑΕΠΠΑ) για το Lemtrada (ΕΜΕΑ/Η/С/PSUSA/00010055/201809), διατυπώθηκαν νέες σοβαρές ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια του φαρμάκου, επιπλέον των γνωστών επιφυλάξεων που έχει εκφράσει η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) για την εικόνα ασφάλειας της αλεμτουζουμάμπης:

- Θανατηφόρα περιστατικά: στο πλαίσιο της διαδικασίας ΑΕΠΠΑ διαπιστώθηκαν αρκετά θανατηφόρα περιστατικά, γεγονός που υποδηλώνει ότι οι ισχύουσες συστάσεις παρακολούθησης ενδέχεται να είναι ανεπαρκείς.
- Ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά επεισόδια σε στενή χρονική συσχέτιση με έγχυση Lemtrada (π.χ. καρδιακή ισχαιμία και έμφραγμα του μυοκαρδίου, ισχαιμικό και αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, αρτηριακός διαχωρισμός, πνευμονική αιμορραγία και εμβολή, αγγειίτιδα και θρομβοπενία), περιλαμβανομένης μιας πιθανής μηχανιστικής συσχέτισης με τα εν λόγω ανεπιθύμητα συμβάντα.
- Ανοσομεσολαβούμενες ασθένειες, όπως αυτοάνοση ηπατίτιδα, ηπατική βλάβη, αυτο-ανοσομεσολαβούμενες ασθένειες του κεντρικού νευρικού συστήματος και σύνδρομο Guillain-Barre (GBS).

Οι λιγοστές πληροφορίες που ήταν διαθέσιμες σχετικά με αυτές τις ανησυχίες κατά την ΑΕΠΠΑ και η έλλειψη αναλυτικών πληροφοριών για τα μεμονωμένα περιστατικά δεν επιτρέπουν μια εμπεριστατωμένη εκτίμηση.

Ως εκ τούτου, στις 10 Απριλίου 2019, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε διαδικασία δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και ζήτησε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) να αξιολογήσει τις παραπάνω ανησυχίες για την ασφάλεια του φαρμάκου και την επίπτωσή τους στη σχέση οφέλους-κινδύνου του Lemtrada, καθώς επίσης και να εκδώσει σύσταση σχετικά με το εάν η σχετική άδεια κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθεί, να τροποποιηθεί, να ανασταλεί ή να ανακληθεί.

Κατά την έναρξη της διαδικασίας, υιοθετήθηκαν προσωρινά μέτρα για την προστασία των ασθενών, ενώ η αναλυτική εκτίμηση ήταν υπό εξέλιξη. Ως προσωρινό μέτρο, προτάθηκε η *έναρξη νέων θεραπειών με Lemtrada να γίνεται μόνο σε ενήλικες ασθενείς που πάσχουν από εξαιρετικά ενεργή υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση, παρότι έχουν υποβληθεί σε πλήρη και κατάλληλη θεραπεία με τουλάχιστον δύο άλλες νοσοτροποποιητικές αγωγές, ή σε ενήλικες ασθενείς με εξαιρετικά ενεργή υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση όπου όλες οι άλλες νοσοτροποποιητικές αγωγές αντενδείκνυνται ή δεν είναι πρόσφορες.*

### Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)

Η αποτελεσματικότητα της αλεμτουζουμάμπης σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση σε πολλαπλές παραμέτρους της ασθένειας είναι εδραιωμένη και διατηρείται κατά τη μακροχρόνια παρακολούθηση. Αυτό το επίπεδο αποτελεσματικότητας απαντάται σε ένα ευρύ φάσμα πληθυσμών ασθενών, όπως υποδεικνύεται από τη συνέπεια των ευρημάτων σε διάφορες υποομάδες συμμετεχόντων στις κλινικές μελέτες της αλεμτουζουμάμπης.

Στο πλαίσιο της παρούσας επανεξέτασης, αξιολογήθηκαν διάφοροι σοβαροί, απειλητικοί για τη ζωή κίνδυνοι και κίνδυνοι πρόκλησης αναπηρίας, οι οποίοι σχετίζονται με το Lemtrada. Οξύ στεφανιαίο σύνδρομο και αγγειοεγκεφαλικά επεισόδια συμπεριλαμβανομένου αρτηριακού διαχωρισμού και αιμορραγικού εγκεφαλικού επεισοδίου, πνευμονική αιμορραγία και παροδική θρομβοπενία εντοπίστηκαν

ως κίνδυνοι σε στενή χρονική συσχέτιση με την έγχυση αλεμτουζουμάμπης. Θεωρήθηκε ότι οι κίνδυνοι αυτοί συσχετίζονται με το σύνδρομο έκλυσης κυτταροκινών, το οποίο έχει περιγραφεί στη βιβλιογραφία για την αλεμτουζουμάμπη<sup>1,2</sup>.

Μετά την επανεξέταση, επιβεβαιώθηκε εκ νέου ότι το Lemtrada προκαλεί δευτερογενείς αυτοάνοσες παθήσεις, μεταξύ άλλων αυτοάνοση ηπατίτιδα, θυρεοειδίτιδα, αυτοάνοση θρομβοπενική πορφύρα, επίκτητη αιμορροφιλία A, νεφροπάθειες, κυτταροπενίες και σοβαρές ανοσολογικές αντιδράσεις, όπως αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση. Διαπιστώθηκαν, επίσης, περιστατικά πολυ-αυτοανοσίας που σχετίζονταν με το Lemtrada.

Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας, διαπιστώθηκαν και άλλες νέες ανεπιθύμητες ενέργειες που θεωρήθηκαν επίσης ότι συσχετίζονταν με το Lemtrada, όπως επανενεργοποίηση του ιού Epstein-Barr.

Ένα γενικό χαρακτηριστικό της αλεμτουζουμάμπης που έχει επίπτωση στην εικόνα ασφάλειας του φαρμάκου και στη διαχείριση του κινδύνου είναι η ιδιαίτερα μακρά θεραπευτική επίδραση και, ως εκ τούτου, η μη συχνή χορήγηση. Επομένως, λόγω της μακροπρόθεσμης επίδρασης της αλεμτουζουμάμπης, η διακοπή της θεραπείας έχει περιορισμένη αξία από την άποψη της διαχείρισης κινδύνου.

Δεν εντοπίστηκε δείκτης υποκατάστασης ή βιοδείκτης για ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο για σοβαρή έκλυση κυτταροκινών ή αυτοανοσία. Ως εκ τούτου, πολλοί από τους πρόσφατα εντοπισμένους κινδύνους που σχετίζονται με το Lemtrada είναι απρόβλεπτοι και σε μεγάλο βαθμό αναπόφευκτοι. Υπό αυτές τις συνθήκες, είναι απαραίτητο να περιοριστεί η χορήγηση της αλεμτουζουμάμπης μόνο σε ασθενείς που μπορούν να ωφεληθούν περισσότερο από τη θεραπεία και που ενδέχεται να είναι έτοιμοι να αποδεχθούν τους σοβαρούς κινδύνους που σχετίζονται με τη θεραπεία. Κάτι τέτοιο δεν σημαίνει μόνο περιορισμό των θεραπευτικών ενδείξεων, αλλά και αντενδείξεις σε υποπληθυσμούς για τους οποίους προβλέπεται ότι, λόγω των παραγόντων κινδύνου, διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εκδήλωσης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών.

Σε αυτό το πλαίσιο και λαμβάνοντας επίσης υπόψη τη σύσταση της Επιστημονικής Συμβουλευτικής Ομάδας (SAG), η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου έκρινε ότι το Lemtrada θα πρέπει να ενδείκνυται ως νοσοτροποποιητική μονοθεραπεία για ενήλικες με εξαιρετικά ενεργή υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση (RRMS) στις ακόλουθες ομάδες ασθενών:

- ασθενείς με εξαιρετικά ενεργή νόσο παρότι έχουν υποβληθεί σε πλήρη και κατάλληλη θεραπεία με τουλάχιστον μία νοσοτροποποιητική αγωγή (DMT) ή
- ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη σοβαρή υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση που ορίζεται από 2 ή περισσότερες υποτροπές που προκαλούν αναπηρία σε ένα χρόνο και με 1 ή περισσότερες ενισχυόμενες με γαδολίνιο βλάβες στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ή σημαντική αύξηση στο φορτίο βλαβών T2 σε σύγκριση με προηγούμενη πρόσφατη μαγνητική τομογραφία.

Με αυτό το συμπέρασμα, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου αναγνωρίζει ότι η έγκαιρη έναρξη χορήγησης νοσοτροποποιητικής αγωγής υψηλής αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με εξαιρετικά ενεργή (επιθετική) ή ταχέως εξελισσόμενη υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση θεωρείται όλο και περισσότερο ως στρατηγική πρόληψης ή αναβολής της μη αναστρέψιμης βλάβης που εκδηλώνεται πρόωρα στην πορεία της νόσου<sup>3</sup>. Πρόσφατες μελέτες για την υποτροπιάζουσα-

<sup>1</sup> Wing MG et al. Mechanism of first-dose cytokine-release syndrome by CAMPATH 1-H: involvement of CD16 (FcγammaRIII) and CD11a/CD18 (LFA-1) on NK cells. J Clin Invest 1996;98(12):2819-2826

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> 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.

διαλείπουμε πολλαπλή σκλήρυνση με μακροχρόνια παρακολούθηση κατέδειξαν ότι οι νοσοτροποποιητικές αγωγές (DMT) μειώνουν το ποσοστό ασθενών των οποίων η νόσος εξελίσσεται σε δευτερογενή προϊούσα πολλαπλή σκλήρυνση, συγκριτικά με το αντίστοιχο ποσοστό ασθενών που δεν έχουν λάβει θεραπεία.

Επιπλέον, όταν επιλέγεται η καταλληλότερη και αποτελεσματικότερη θεραπεία για τον ασθενή, θα πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη η εικόνα ασφάλειας του προϊόντος και η δυνατότητα αποτελεσματικής διαχείρισης των κινδύνων. Θα πρέπει να υπάρχει αντένδειξη για τις ευάλωτες ομάδες ασθενών, όπως είναι οι ασθενείς με σοβαρές ενεργές λοιμώξεις έως την πλήρη ύφεση, αρρυθμιστή υπέρταση, ιστορικό διαχωρισμού των τραχηλικών-εγκεφαλικών αρτηριών, εγκεφαλικού επεισοδίου, στηθάγχης ή εμφράγματος του μυοκαρδίου, καθώς και ασθενείς με διαγνωσμένες διαταραχές πήξης, υπό αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική αγωγή. Αντένδειξη θα πρέπει επίσης να υπάρχει για ασθενείς με άλλες συνυπάρχουσες αυτοάνοσες παθήσεις (εκτός της πολλαπλής σκλήρυνσης), προκειμένου να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος εκδήλωσης επιπρόσθετων αυτοάνοσων διαταραχών.

Προκειμένου να εξασφαλίζεται η δέουσα παρακολούθηση των ασθενών πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την έγχυση αλεμτουζουμάμπης, η ταχεία διάγνωση και η έγκαιρη και κατάλληλη θεραπεία των προαναφερθέντων κινδύνων, η έγχυση της αλεμτουζουμάμπης θα πρέπει να πραγματοποιείται σε νοσοκομείο όπου θα υπάρχει διαθεσιμότητα εξειδικευμένων γιατρών και κατάλληλου εξοπλισμού για τη διαχείριση των κινδύνων. Ο ΚΑΚ πρότεινε να συμπεριληφθούν επίσης εξειδικευμένα κέντρα έγχυσης με εύκολη πρόσβαση σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Ωστόσο, κατά την άποψη της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου, για τη διαθεσιμότητα ειδικών άλλων ιατρικών ειδικοτήτων (π.χ. καρδιολόγων) και εξοπλισμού για την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών απαιτείται νοσοκομειακό περιβάλλον. Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου εξέτασε το ενδεχόμενο διατύπωσης μιας σύστασης για μεγαλύτερη περίοδο παρακολούθησης στο νοσοκομείο (έως και 5 ημέρες μετά την τελευταία έγχυση) ώστε να επιτραπεί ο έγκαιρος εντοπισμός και αντιμετώπιση των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδέχεται να εκδηλωθούν. Ωστόσο, έκρινε τελικά ότι αυτή η μακρά νοσηλεία ενδέχεται να μην είναι εφικτή και ότι, όπως επισημαίνεται από την Επιστημονική Συμβουλευτική Ομάδα, είναι περιορισμένα τα δεδομένα που υποδεικνύουν ότι θα έχει ουσιαστική επίδραση στην αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών μετά την έγχυση.

Επίσης, προτείνονται νέες οδηγίες αναφορικά με την έγχυση, ώστε να επιτρέπεται ο έγκαιρος εντοπισμός και αντιμετώπιση των σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών που συσχετίζονται χρονικά με την έγχυση. Επιπλέον της στενής παρακολούθησης της καρδιαγγειακής λειτουργίας πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την έγχυση, περιλαμβάνονται επίσης νέες συστάσεις για τη μέτρηση του αριθμού των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια του κύκλου έγχυσης, καθώς και για την εξέταση των ηπατικών τρανσαμινασών μετά την έγχυση σε μηνιαία βάση.

Επί του παρόντος, συνιστάται παρακολούθηση της ασφάλειας των ασθενών από την έναρξη της πρώτης θεραπευτικής συνεδρίας μέχρι και 48 μήνες μετά την τελευταία συνεδρία. Ωστόσο, σε μεμονωμένα περιστατικά, ενδέχεται να εκδηλωθούν ή να διαγνωστούν αργότερα αυτοάνοσες παθήσεις, γι' αυτό οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας πρέπει να είναι ενήμεροι γι' αυτή την πιθανότητα.

Έχουν αναφερθεί περιστατικά πνευμονικής εμβολής, αγγειίτιδας, αυτοάνοσης πάθησης του κεντρικού νευρικού συστήματος και συνδρόμου Guillain-Barre (GBS). Οι τρέχουσες ενδείξεις δεν επαρκούν για να καταλήξουμε σε αιτιώδη σύνδεση με το Lemtrada. Υπάρχουν αμφιβολίες αναφορικά με μια πιθανή αιτιώδη σύνδεση με μια σειρά άλλων αυτοάνοσων ανεπιθύμητων συμβάντων που αναφέρθηκαν σε χρονική συσχέτιση με το Lemtrada, οι οποίες θα πρέπει να συνεχίσουν να παρακολουθούνται στενά στο μέλλον.

Σε μελλοντικές ΕΠΠΑ, αναμένεται ότι ο ΚΑΚ θα υποβάλλει συγκεντρωτικές ανασκοπήσεις και θα αναλύει τις παρακάτω ανησυχίες αναφορικά με την ασφάλεια: αγγειίτιδα, φλεγμονή ΚΝΣ, σύνδρομο Guillain-

Barre, σακχαρώδης διαβήτης τύπου 1, μυασθενικό σύνδρομο, μυοσίτιδα, σαρκοειδωση, σύνδρομο Guillain-Barre, πνευμονίτιδα και ηπατίτιδα EBV.

Ένα ζήτημα ανησυχίας είναι το ποσοστό θανατηφόρων περιστατικών που αναφέρθηκαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που σημειώνονται σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά την έγχυση αλεμτουζουμάμπης. Επισημαίνεται, επίσης, η σχετικά νεαρή ηλικία των ασθενών που κατέληξαν μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα (30 ημέρες) μετά τη θεραπεία με Lemtrada. Απαιτείται μετεγκριτική μελέτη για την ασφάλεια, προκειμένου να διερευνηθούν οι εν λόγω ανησυχίες.

Απαιτείται, επίσης, μελέτη για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου, τα οποία υιοθετήθηκαν κατά τη διάρκεια της παρούσας επανεξέτασης. Δεδομένης της σοβαρής και απρόβλεπτης φύσης των πρόσφατα εντοπισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών, είναι σημαντικό να γίνει κατανοητό εάν τα πρόσφατα μέτρα που ελήφθησαν εφαρμόζονται στην κλινική πρακτική.

Ο ΚΑΚ του Lemtrada θα αποστείλει, επίσης, ανακοίνωση προς τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας (DHPC) για να τους ενημερώσει σχετικά με την έκβαση της παρούσας επανεξέτασης, ενώ θα ενημερωθεί και το εκπαιδευτικό υλικό που απευθύνεται τόσο σε επαγγελματίες του τομέα της υγείας όσο και ασθενείς.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Lemtrada παραμένει θετική υπό την επιφύλαξη των αλλαγών των πληροφοριών προϊόντος, του εκπαιδευτικού υλικού και των επιπλέον δραστηριοτήτων φαρμακοεπαγρύπνησης που περιγράφονται παραπάνω. Κατά συνέπεια, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου εισηγήθηκε την τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας του Lemtrada.

### **Λόγοι για διατύπωση σύστασης από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC)**

Εκτιμώντας τα ακόλουθα:

- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 για το Lemtrada.
- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου επανεξέτασε τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα που προέκυψαν μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου και από κλινικές δοκιμές σχετικά με θανατηφόρα περιστατικά, ανεπιθύμητα καρδιαγγειακά επεισόδια σε στενή χρονική συσχέτιση με έγχυση Lemtrada και ανοσομεσολαβούμενες ασθένειες, συμπεριλαμβανομένων δεδομένων που υποβλήθηκαν εγγράφως και σε προφορική αιτιολόγηση. Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου έλαβε επίσης υπόψη τις απόψεις που διατυπώθηκαν από την επιστημονική συμβουλευτική ομάδα νευρολογίας.
- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου έκρινε ότι ενδέχεται να εκδηλωθούν ισχαιμία του μυοκαρδίου, έμφραγμα του μυοκαρδίου, αιμορραγικό εγκεφαλικό επεισόδιο, διαχωρισμός των τραχηλικών-εγκεφαλικών αρτηριών, πνευμονική κυψελιδική αιμορραγία και θρομβοπενία, σε στενή χρονική συσχέτιση με έγχυση Lemtrada. Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου έκρινε, επίσης, ότι η αλεμτουζουμάμπη σχετίζεται με ανοσομεσολαβούμενες ασθένειες, όπως αυτοάνοση ηπατίτιδα, αιμορροφιλία Α και αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση (HLH), οι οποίες μπορεί να εκδηλωθούν σε απόσταση μηνών έως ετών μετά την τελευταία χορήγηση της θεραπείας. Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου επεσήμανε ότι αυτοί οι κίνδυνοι, οι οποίοι είναι σοβαροί και σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να έχουν θανατηφόρα έκβαση, είναι σε μεγάλο βαθμό απρόβλεπτοι.

- Κατά συνέπεια, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου διατύπωσε τη σύσταση ότι η θεραπεία με Lemtrada θα πρέπει να περιορίζεται μόνο σε ασθενείς με εξαιρετικά ενεργή υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση για τις ακόλουθες ομάδες ασθενών:
  - ασθενείς με εξαιρετικά ενεργή νόσο παρότι έχουν υποβληθεί σε πλήρη και κατάλληλη θεραπεία με τουλάχιστον μία νοσοτροποποιητική αγωγή ή
  - ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη σοβαρή υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα πολλαπλή σκλήρυνση που ορίζεται από 2 ή περισσότερες υποτροπές που προκαλούν αναπηρία σε ένα χρόνο και με 1 ή περισσότερες ενισχυόμενες με γαδολίνιο βλάβες στη μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου ή σημαντική αύξηση στο φορτίο βλαβών T2 σε σύγκριση με προηγούμενη πρόσφατη μαγνητική τομογραφία.
- Το Lemtrada θα πρέπει επίσης να αντενδείκνυται σε ασθενείς με:
  - σοβαρές ενεργές λοιμώξεις έως την πλήρη ύφεση,
  - αρρυθμιστή υπέρταση,
  - ιστορικό διαχωρισμού των τραχηλικών-εγκεφαλικών αρτηριών,
  - ιστορικό εγκεφαλικού επεισοδίου,
  - ιστορικό στηθάγχης ή εμφράγματος του μυοκαρδίου,
  - διαταραχές πήξης, υπό αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική αγωγή,
  - συνυπάρχουσες αυτοάνοσες παθήσεις, εκτός από πολλαπλή σκλήρυνση.
- Επιπλέον, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου διατύπωσε τη σύσταση ότι το Lemtrada θα πρέπει να χορηγείται μόνο σε νοσοκομειακό περιβάλλον με εύκολη πρόσβαση σε μονάδα εντατικής θεραπείας.
- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου διατύπωσε επίσης επιπλέον συστάσεις για την παρακολούθηση των ασθενών πριν, κατά τη διάρκεια και μετά την έγχυση, ώστε να εξασφαλίζεται η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών.
- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου θεώρησε απαραίτητη τη διεξαγωγή μελέτης χρήσης του φαρμάκου για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου, δεδομένου ότι οι κίνδυνοι είναι σοβαρής και απρόβλεπτης φύσης και ότι η αποτελεσματική ελαχιστοποίηση του κινδύνου είναι ιδιαίτερα σημαντική για την υποστήριξη θετικής σχέσης οφέλους-κινδύνου.
- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου θεώρησε επίσης ότι τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την επίπτωση της θνησιμότητας είναι περιορισμένα και θα διερευνήσει, επομένως, ο ΚΑΚ την επίπτωση της θνησιμότητας σε ασθενείς που έχουν λάβει Lemtrada συγκριτικά με αντίστοιχο πληθυσμό ασθενών.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Lemtrada παραμένει θετική υπό την επιφύλαξη των αλλαγών των πληροφοριών προϊόντος, του εκπαιδευτικού υλικού και των επιπλέον δραστηριοτήτων φαρμακοεπαγρύπνησης που περιγράφονται παραπάνω.

Κατά συνέπεια, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου εισηγήθηκε την τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας του Lemtrada.

## **Γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP)**

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση συμφώνησε με τα γενικά πορίσματα της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων.