

Anexo IV

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Durante la evaluación del informe periódico de seguridad (PSUSA) de Lemtrada (EMA/H/C/PSUSA/00010055/201809), se identificaron los siguientes problemas de seguridad nuevos y graves añadidos al perfil de seguridad conocido de alemtuzumab, que suscitaron importantes preocupaciones al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC):

- Casos mortales: Durante el procedimiento PSUSA se identificaron varios casos mortales, lo que indica que las recomendaciones de vigilancia actuales podrían ser insuficientes.
- Acontecimientos adversos cardiovasculares en estrecha relación temporal con las perfusiones de Lemtrada (p. ej., isquemia cardíaca e infarto de miocardio, ictus isquémico y hemorrágico, disección arterial, hemorragia y embolia pulmonar, vasculitis y trombocitopenia), existiendo una posible relación mecánica con estos acontecimientos adversos.
- Enfermedades de origen inmunitario, como hepatitis autoinmunitaria, daño hepático, enfermedad autoinmunitaria del sistema nervioso central y síndrome de Guillain-Barré.

La escasa información, incluida la falta de información detallada sobre los casos individuales, impidió una evaluación exhaustiva de su repercusión en la relación riesgo/beneficio de Lemtrada a causa de las limitaciones temporales para la evaluación PSUSA.

Teniendo en cuenta todo ello, el 11 de abril de 2019 la Comisión Europea (CE) activó un procedimiento en virtud del artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 y solicitó a la Agencia que evaluase los problemas de seguridad mencionados y su repercusión en la relación riesgo/beneficio del medicamento autorizado por el procedimiento centralizado de Lemtrada. La CE solicitó a la Agencia que emitiese un dictamen sobre si la autorización de comercialización de este producto debía mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse.

Además, la CE solicitó a la Agencia que emitiese lo antes posible un dictamen acerca de la necesidad de adoptar medidas provisionales para garantizar un uso seguro y eficaz de este medicamento.

La recomendación actual hace referencia únicamente a las medidas provisionales recomendadas por el PRAC con respecto a Lemtrada sobre la base de los datos preliminares disponibles en este momento. Estas medidas provisionales se entienden sin perjuicio del resultado del proceso de revisión en curso conforme al artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

Lemtrada (alemtuzumab) está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) con enfermedad activa, definida por las características clínicas o los estudios de imagen. La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad inflamatoria y neurodegenerativa del sistema nervioso central que se caracteriza por inflamación, desmielinización y pérdida de neuronas. En la patogenia de la EM intervienen linfocitos T y B. Alemtuzumab se une al CD52, un antígeno de la superficie celular presente en grandes cantidades en los linfocitos T y B, y en menor medida en los linfocitos citolíticos naturales, los monocitos y los macrófagos. El antígeno CD52 se detecta poco o nada en los neutrófilos, las células plasmáticas o las células madre de la médula ósea. Alemtuzumab actúa a través de la citólisis celular dependiente de anticuerpos y la lisis mediada por el complemento tras la unión a la superficie celular de los linfocitos T y B. Se desconoce el mecanismo por el cual alemtuzumab ejerce sus efectos terapéuticos en la EM, pero podría consistir en una inmunomodulación a través de la depleción y repoblación de los linfocitos.

Durante el procedimiento de evaluación del informe periódico de seguridad (PSUSA) de Lemtrada, que abarca el periodo comprendido entre el 13 de septiembre de 2017 y el 12 de septiembre de 2018, la información sobre nuevos problemas de seguridad graves fue limitada, incluida la falta de información detallada sobre los casos individuales, lo que impidió una evaluación exhaustiva. Estos problemas de seguridad son los siguientes:

Reacciones cardiovasculares (incluidas las cerebrovasculares) con una asociación temporal con la administración de alemtuzumab

Se identificaron varios casos de diversas reacciones cardiovasculares con una estrecha relación temporal con la administración de alemtuzumab. Muchos de ellos fueron potencialmente mortales o mortales.

Todas estas reacciones cardiovasculares tenían en común una relación temporal estrecha con una perfusión de alemtuzumab, ya que la mayoría de los casos se produjeron durante el tratamiento o en los 1-3 días siguientes a la última perfusión. Esta relación temporal con las perfusiones de alemtuzumab es indicativa de una asociación causal. Hay que señalar que en algunos casos se documentó un aumento de la presión arterial. Según las recomendaciones existentes, se debe vigilar a los pacientes por si aparecen reacciones asociadas a la perfusión (RAP) durante la perfusión y las dos horas siguientes. A pesar de estas recomendaciones, en la mayoría de los casos no fue posible predecir estas reacciones cardiovasculares antes del alta hospitalaria, por lo que las reacciones se produjeron fuera de un entorno hospitalario. Por tanto, se cuestiona si las medidas actuales de minimización de riesgos son capaces de reducir el riesgo de aparición de estas reacciones cardiovasculares.

Reacciones inmunitarias

Las enfermedades autoinmunitarias son un riesgo identificado importante de alemtuzumab. Se identificaron nuevas reacciones inmunitarias potencialmente mortales.

Se identificaron casos de linfocitosis hemofagocítica (LHH). La LHH es una hiperinflamación grave potencialmente mortal causada por la proliferación incontrolada de linfocitos y macrófagos activados. La aparición de este trastorno coincidió con la reconstitución del sistema inmunitario tras la depleción de linfocitos B y T después del tratamiento con Lemtrada.

Además, se notificaron varios casos de hepatitis autoinmunitaria (HAI), algunos de ellos mortales.

Los casos de LHH y AIH sugieren que a pesar de las recomendaciones de mantener una vigilancia intensiva y un estado de alerta ante la posible aparición de reacciones inmunitarias hasta 48 meses después del último ciclo de tratamiento, no se han podido adoptar unas medidas adecuadas para detectarlas a tiempo. Por tanto, se cuestiona la eficacia de las medidas actuales de minimización del riesgo.

Algunas publicaciones^{1, 2, 3} han señalado la aparición de lesiones del sistema nervioso central (SNC) mediadas por linfocitos B 6 meses después de la perfusión de alemtuzumab. Estos casos se caracterizan por lesiones específicas en la RM y una cifra inesperadamente elevada de linfocitos B, lo que podría indicar una activación de la enfermedad mediada por linfocitos B. En vista de estos datos,

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

los autores de los artículos plantearon la hipótesis de que, en algunos casos raros, podría producirse una reacción autoinmunitaria dirigida al SNC.

Casos mortales

Varios de los riesgos graves relacionados con alemtuzumab tuvieron desenlaces mortales a pesar de someter a los pacientes a observación y de cumplir las medidas actuales de minimización del riesgo, como la premedicación.

Aunque la eficacia del alemtuzumab en pacientes con EMRR está bien establecida, estos problemas de seguridad nuevos y graves podrían influir en la relación riesgo/beneficio de Lemtrada. Además, existen serias dudas de que las medidas de minimización del riesgo actualmente implantadas sean suficientes para controlar debidamente los riesgos asociados al alemtuzumab en la población destinataria actual.

Dada la gravedad de los acontecimientos observados y hasta que se complete la revisión exhaustiva de los datos, es conveniente limitar la exposición de nuevos pacientes al alemtuzumab mediante la introducción de modificaciones en la información sobre el producto.

Por consiguiente, el PRAC recomendó que únicamente se inicie un nuevo tratamiento con Lemtrada en pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa a pesar de un ciclo completo y suficiente de tratamiento con al menos otros dos tratamientos modificadores de la enfermedad, o en pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa en los que todos los demás tratamientos modificadores de la enfermedad estén contraindicados o no sean adecuados.

Además, el PRAC consideró importante que las medidas de minimización del riesgo recomendadas en la evaluación del procedimiento PSUSA actual también se aplicasen junto con las medidas provisionales. El PRAC recomendó como parte del procedimiento PSUSA la adición de advertencias relacionadas con las reacciones graves que presentan una asociación temporal con la perfusión de alemtuzumab, como hemorragia alveolar pulmonar, infarto de miocardio, ictus (isquémico o hemorrágico) y disección de las arterias de cabeza y cuello (p. ej., vertebrales, carótidas). También se han añadido nuevas advertencias sobre la hepatitis autoinmunitaria, el daño hepático y la linfocitosis hemofagocítica. Además, se añaden las siguientes reacciones adversas nuevas: hemorragia alveolar pulmonar, linfocitosis hemofagocítica, infarto de miocardio, ictus (isquémico o hemorrágico), disección de las arterias de cabeza y cuello y neutropenia.

Motivos de la recomendación del PRAC

Considerando lo siguiente:

- El PRAC examinó el procedimiento de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 a partir de los datos de farmacovigilancia de Lemtrada, en concreto la necesidad de adoptar medidas provisionales en virtud del artículo 20, apartado 3, del Reglamento (CE) n.º 726/2004, teniendo en cuenta los motivos establecidos en el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE.
- El PRAC revisó los datos disponibles sobre las reacciones cardiovasculares, incluidos los datos facilitados por el titular de la autorización de comercialización en el contexto del procedimiento PSUSA. Se identificaron varios casos de diversas reacciones cardiovasculares, como hemorragia alveolar pulmonar, infarto de miocardio e ictus isquémico y hemorrágico, así como disección arterial. Muchos de estos casos fueron potencialmente mortales o mortales. Todas

estas reacciones cardiovasculares tenían en común una relación temporal estrecha con una perfusión de alemtuzumab, lo que es indicativo de una asociación causal.

- El PRAC también revisó los datos disponibles sobre los acontecimientos adversos inmunitarios, incluidos los datos facilitados por el titular de la autorización de comercialización en el contexto del procedimiento PSUSA. Se identificaron nuevas reacciones adversas inmunitarias potencialmente mortales, como la linfocitosis hemofagocítica y la hepatitis autoinmunitaria. El PRAC también señaló que en publicaciones recientes se han identificado lesiones del sistema nervioso central (SNC) mediadas por linfocitos B, que aparecieron 6 meses después de la perfusión de alemtuzumab.
- Además, se identificaron varios casos mortales tanto en las publicaciones como en la base de datos Eudravigilance. La información de algunos de estos casos mortales indica que las recomendaciones de vigilancia actuales podrían ser insuficientes.
- El PRAC señaló que, aunque la eficacia de alemtuzumab en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente está bien establecida, estos problemas de seguridad nuevos y graves podrían influir en la relación riesgo/beneficio de Lemtrada y que, hasta que se complete la revisión exhaustiva, sería adecuado adoptar la medida provisional de limitar la exposición de los pacientes al alemtuzumab. Por consiguiente, dada la gravedad de los acontecimientos observados, el PRAC recomendó la introducción de modificaciones provisionales en la información sobre el producto para limitar el uso de alemtuzumab en pacientes adultos nuevos con esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa a pesar de un ciclo completo y suficiente de tratamiento con al menos otros dos tratamientos modificadores de la enfermedad, o con esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa en los que todos los demás tratamientos modificadores de la enfermedad están contraindicados o no sean adecuados.
- Además, el PRAC consideró importante que las medidas de minimización del riesgo recomendadas en la evaluación del procedimiento PSUSA actual también se aplicasen junto con las medidas provisionales. El PRAC recomendó como parte del procedimiento PSUSA la adición de advertencias relacionadas con las reacciones graves que presentan una asociación temporal con la perfusión de alemtuzumab, como hemorragia alveolar pulmonar, infarto de miocardio, ictus (isquémico o hemorrágico) y disección de las arterias de cabeza y cuello (p. ej., vertebrales, carótidas). También se han añadido nuevas advertencias sobre la hepatitis autoinmunitaria, el daño hepático y la linfocitosis hemofagocítica. Además, se añaden las siguientes reacciones adversas nuevas: hemorragia alveolar pulmonar, linfocitosis hemofagocítica, infarto de miocardio, ictus (isquémico o hemorrágico), disección de las arterias de cabeza y cuello y neutropenia.

A la vista de lo anterior, el Comité considera que la relación riesgo/beneficio de Lemtrada (alemtuzumab) sigue siendo favorable, siempre que se lleven a cabo las modificaciones provisionales de la información sobre el producto. En consecuencia, el Comité recomendó la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización de Lemtrada.

Esta recomendación se emite sin perjuicio de las conclusiones finales del procedimiento en curso conforme al artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004.