

Annexe IV

Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Lors de l'évaluation du rapport périodique actualisé de sécurité (PSUSA) pour Lemtrada (EMA/H/C/PSUSA/00010055/201809), les préoccupations nouvelles et graves en matière de sécurité suivantes ont été mises en évidence, en plus du profil de sécurité connu d'alemtuzumab, qui suscitait de grandes préoccupations auprès du comité consultatif pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC):

- Cas mortels: Plusieurs cas mortels ont été identifiés au cours de la procédure PSUSA, ce qui indique que les recommandations actuelles en matière de surveillance pourraient être insuffisantes.
- Effets indésirables cardiovasculaires en rapport temporel étroit avec des perfusions de Lemtrada (par exemple, ischémie cardiaque et infarctus du myocarde, AVC ischémique et hémorragique, dissection artérielle, hémorragie pulmonaire et embolie, vascularite et thrombocytopenie), incluant une éventuelle relation mécanistique avec ces effets indésirables.
- Maladies à médiation immunitaire telles que l'hépatite auto-immune, les lésions hépatiques, les maladies du système nerveux central auto-immunes et le syndrome de Guillain-Barré.

Des informations limitées, y compris le manque d'informations détaillées sur les cas individuels, ont empêché une évaluation approfondie de leur impact sur le risque de bénéfice de Lemtrada compte tenu des contraintes de temps pour l'évaluation PSUSA.

Compte tenu de ce qui précède, la Commission européenne (CE) a entamé, le 11 avril 2019, une procédure au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 et a demandé à l'Agence d'évaluer les préoccupations en matière de sécurité susmentionnées et leur impact sur le rapport bénéfice-risque pour le médicament Lemtrada autorisé selon la procédure centralisée. La CE a demandé à l'Agence de donner son avis sur le point de savoir si l'autorisation de mise sur le marché pour ce produit devait être maintenue, modifiée, suspendue ou révoquée.

De plus, la CE a demandé à l'Agence de donner, dans les plus brefs délais, son avis sur la question de la nécessité de mesures provisoires pour assurer l'utilisation sûre et effective de ce médicament.

La présente recommandation porte uniquement sur les mesures provisoires recommandées par le PRAC pour le Lemtrada sur la base des données préliminaires disponibles actuellement. Ces mesures provisoires ne préjugent en rien du résultat de la procédure d'examen en cours au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Lemtrada (alemtuzumab) est indiqué chez les patients adultes atteints d'une forme active de sclérose en plaques rémittente (SEP-RR) définie par des paramètres cliniques ou IRM. La sclérose en plaques (SEP) est une maladie inflammatoire et neuro-dégénérative du système nerveux central caractérisée par une inflammation, une démyélinisation et une perte neuronale. Les lymphocytes T et B sont impliqués dans la pathogénèse de la SEP. Alemtuzumab se lie à CD52, un antigène présent en grandes quantités à la surface des lymphocytes T et B, et en moindre quantité sur les cellules NK, les monocytes et les macrophages. L'antigène CD52 est peu ou pas présent sur les neutrophiles, les plasmocytes ou les cellules souches de la moelle osseuse. Après sa liaison à la surface des lymphocytes T et B, l'alemtuzumab provoque la lyse des lymphocytes par

l'intermédiaire d'une fixation du complément et une cytotoxicité à médiation cellulaire anticorps-dépendante. Le mécanisme par lequel alemtuzumab exerce ses effets thérapeutiques dans la SEP

n'est pas connu mais peut impliquer des effets immunomodulateurs avec une déplétion et une repopulation lymphocytaire.

Lors de la procédure d'évaluation du rapport périodique actualisé de sécurité (PSUSA) pour Lemtrada couvrant la période entre le 13 septembre 2017 et le 12 septembre 2018, des informations limitées étaient disponibles sur les nouvelles préoccupations et graves en matière de sécurité, y compris le manque d'informations détaillées sur les cas individuels, empêchant une évaluation approfondie. Ces préoccupations en matière de sécurité sont liées à :

Des réactions cardiovasculaires (y compris cérébro-vasculaires) temporellement liées à l'administration d'alemtuzumab.

Plusieurs cas présentant diverses réactions cardiovasculaires et une relation temporelle étroite avec l'administration d'alemtuzumab ont été identifiés. La plupart mettaient la vie en danger ou étaient mortels.

Une relation temporelle étroite avec une perfusion d'alemtuzumab était commune à ces réactions cardiovasculaires, la majorité des cas étant survenus au cours du traitement ou dans les 1 à 3 jours suivant la dernière perfusion. Cette relation temporelle avec les perfusions d'alemtuzumab suggère une association causale. Il convient de noter que dans certains cas, une élévation de la pression sanguine a été documentée. Selon les recommandations existantes, l'observation des réactions liées à la perfusion (RAP) devrait être entreprise pendant la perfusion et pendant deux heures après celle-ci. Malgré ces recommandations, dans la majorité des cas, il n'était pas possible de prédire ces réactions cardiovasculaires avant la sortie de l'hôpital, et ces réactions sont survenues en dehors du cadre hospitalier. On se demande par conséquent si les mesures actuelles de minimisation des risques permettent d'atténuer le risque de survenue de ces réactions cardiovasculaires.

Des réactions à médiation immunitaire

Les maladies auto-immunes constituent un risque important identifié pour alemtuzumab. De nouvelles réactions à médiation immunitaire mettant la vie en danger et potentiellement mortelles ont été identifiées.

Des cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire (HLH) ont été identifiés. HLH est une hyperinflammation grave mettant la vie en danger, provoquée par une prolifération incontrôlée de lymphocytes activés et de macrophages. L'apparition temporelle correspondait au temps de reconstitution du système immunitaire après la déplétion des lymphocytes B et T suite au traitement par Lemtrada.

De plus, plusieurs cas d'hépatite auto-immune (AIH), y compris des décès, ont été signalés.

Les cas de HLH et de AIH suggèrent que, malgré les recommandations de surveillance intensive et de vigilance face aux réactions à médiation immunitaire jusqu'à 48 mois après le dernier traitement, il n'a pas été possible de prendre des mesures appropriées pour les détecter suffisamment tôt. Ainsi, on se demande si les mesures actuelles de minimisation des risques sont efficaces.

La documentation^{1, 2, 3} a mis en relief des lésions du système nerveux central (SNC) par des lymphocytes B avec une apparition temporelle de 6 mois après la perfusion d'alemtuzumab. Ces cas

1 Haghikia A et al. Maladie grave du SNC par les lymphocytes B consécutive au traitement par alemtuzumab. *Lancet Neurol.* Fév 2017;16(2):104-106

2 Wehrum et al., Activation de la maladie pendant le traitement par alemtuzumab chez 3 patients atteints de sclérose en plaques. *Neurologie* Fév 2018;90(7): e601-e605

3 Willis M et al., Une étude d'observation d'alemtuzumab après le fingolimod pour le traitement de la sclérose en plaques. *Neurol Neuro-immunol Neuro-inflamm.* Jan 2017;4(2): e320

sont caractérisés par des lésions spécifiques selon l'IRM et par un nombre total élevé inattendu de lymphocytes B pouvant suggérer une activation de la maladie par les lymphocytes B. Sur cette base, les auteurs des articles émettent l'hypothèse qu'une réaction auto-immune pourrait être dirigée contre le SNC dans de rares cas.

Cas mortels

Plusieurs des risques graves liés à l'alemtuzumab ont été mortels, malgré la surveillance des patients et le respect des mesures de minimisation des risques en vigueur, telles que la prémédication.

Bien que l'efficacité d'alemtuzumab chez les patients atteints de SEP-RR soit bien établie, ces nouvelles préoccupations et graves en matière de sécurité peuvent avoir un impact sur le rapport bénéfice-risque de Lemtrada. De plus, il existe de sérieux doutes sur le fait de savoir si les mesures de minimisation des risques actuellement en place sont suffisantes pour gérer de manière appropriée les risques liés à l'alemtuzumab dans la population cible actuelle.

Compte tenu de la gravité des effets observés et jusqu'à ce qu'un examen approfondi des données soit terminé, il convient de limiter l'exposition de nouveaux patients à l'alemtuzumab en introduisant des modifications dans les informations relatives au produit.

Par conséquent, le PRAC a recommandé que le nouveau traitement par Lemtrada ne soit instauré que chez les patients adultes atteints d'une forme très active de sclérose en plaques rémittente malgré un traitement complet et approprié avec au moins deux autres traitements modificateurs de la maladie, ou chez les patients adultes atteints d'une forme très active de sclérose en plaques rémittente lorsque tous les autres traitements modificateurs de la maladie sont contre-indiqués ou autrement inappropriés.

De plus, le PRAC a jugé important que les mesures de minimisation des risques recommandées dans l'évaluation de la procédure PSUSA en vigueur soient également mises en œuvre avec les mesures provisoires. Le PRAC a recommandé, dans le cadre de la procédure PSUSA, l'ajout d'avertissements liés à des réactions graves temporellement liées à une perfusion d'alemtuzumab, notamment une hémorragie pulmonaire alvéolaire, un infarctus du myocarde, un AVC (y compris un AVC ischémique et hémorragique), une dissection artérielle cervico-céphalique (par exemple vertébrale, carotidienne). De nouveaux avertissements sur l'hépatite auto-immune, les lésions hépatiques et la lymphohistiocytose hémophagocytaire sont également ajoutés. En outre, les nouveaux effets indésirables suivants sont ajoutés: hémorragie pulmonaire alvéolaire, lymphohistiocytose hémophagocytaire, infarctus du myocarde, AVC (y compris un AVC ischémique et hémorragique), dissection artérielle cervico-céphalique et neutropénie.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant ce qui suit:

- Le PRAC a étudié la procédure au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 résultant des données de pharmacovigilance pour Lemtrada, en particulier la nécessité de mesures provisoires conformément à l'article 20, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 726/2004, en tenant compte des principes établis aux articles 116 de la directive 2001/83/CE.
- Le PRAC a examiné les données disponibles sur les réactions cardiovasculaires, y compris les données fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans le cadre de la procédure PSUSA. Plusieurs cas présentant diverses réactions cardiovasculaires ont été identifiés, notamment une hémorragie pulmonaire alvéolaire, un infarctus du myocarde, un

AVC ischémique et hémorragique ainsi qu'une dissection artérielle. La plupart de ces cas mettaient la vie en danger ou étaient mortels. Ces réactions cardiovasculaires ont en commun une relation temporelle étroite avec une perfusion d'alemtuzumab, suggérant une association causale.

- Le PRAC a également examiné les données disponibles sur les effets indésirables à médiation immunitaire, y compris les données fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché dans le cadre de la procédure PSUSA. De nouveaux effets indésirables à médiation immunitaire mettant la vie en danger et potentiellement mortels ont été identifiés, y compris la lymphohistiocytose hémophagocytaire et l'hépatite auto-immune. Le PRAC a également noté que la documentation récente a mis en évidence des lésions du système nerveux central (SNC) par des lymphocytes B avec une apparition temporelle de 6 mois après la perfusion d'alemtuzumab.
- De plus, plusieurs cas mortels ont été identifiés tant dans la documentation que dans la base de données Eudravigilance. Les informations provenant de certains cas mortels indiquent que les recommandations actuelles en matière de surveillance pourraient être insuffisantes.
- Le PRAC a noté que, bien que l'efficacité de l'alemtuzumab chez les patients atteints de sclérose en plaques rémittente soit bien établie, ces préoccupations nouvelles et graves en matière de sécurité peuvent avoir un impact sur le rapport bénéfice-risque de Lemtrada, et jusqu'à ce qu'un examen approfondi soit terminé, il serait approprié de limiter le nombre de patients exposés à l'alemtuzumab comme une mesure provisoire. Par conséquent, compte tenu de la gravité des effets observés, le PRAC a recommandé des modifications provisoires à apporter aux informations sur le produit pour restreindre l'utilisation de l'alemtuzumab chez les nouveaux patients adultes atteints d'une forme très active de sclérose en plaques rémittente malgré un traitement complet et approprié avec au moins deux autres traitements modificateurs de la maladie, ou chez les adultes atteints d'une forme très active de sclérose en plaques rémittente lorsque tous les autres traitements modificateurs de la maladie sont contre-indiqués ou autrement inappropriés.
- De plus, le PRAC a jugé important que les mesures de minimisation des risques recommandées dans l'évaluation de la procédure PSUSA en vigueur soient également mises en œuvre avec les mesures provisoires. Le PRAC a recommandé, dans le cadre de la procédure PSUSA, l'ajout d'avertissements liés à des réactions graves temporellement liées à une perfusion d'alemtuzumab, notamment une hémorragie pulmonaire alvéolaire, un infarctus du myocarde, un AVC (y compris un AVC ischémique et hémorragique), une dissection artérielle cervico-céphalique (par exemple vertébrale, carotidienne). De nouveaux avertissements sur l'hépatite auto-immune, les lésions hépatiques et la lymphohistiocytose hémophagocytaire sont également ajoutés. En outre, les nouveaux effets indésirables suivants sont ajoutés: hémorragie pulmonaire alvéolaire, lymphohistiocytose hémophagocytaire, infarctus du myocarde, AVC (y compris un AVC ischémique et hémorragique), dissection artérielle cervico-céphalique et neutropénie.

Compte tenu des informations précédentes, le comité considère que le rapport bénéfice-risque de Lemtrada (alemtuzumab) reste favorable sous réserve des modifications provisoires convenues à apporter aux informations sur le produit. Par conséquent, le comité recommande la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché pour Lemtrada (alemtuzumab).

La présente recommandation est faite sans préjudice des conclusions finales de la procédure en cours au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004.