

Annexe IV

Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Informations générales

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 de l'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 (SGB).

Au cours de l'évaluation du PSUSA, des informations limitées, notamment un manque d'informations détaillées sur les cas individuels, étaient disponibles concernant ces préoccupations, ce qui a empêché une évaluation approfondie.

Le 10 avril 2019, la Commission européenne a donc engagé une procédure au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 sur la base de données de pharmacovigilance et a demandé au PRAC d'évaluer les préoccupations en matière de sécurité susmentionnées ainsi que leur incidence sur le rapport bénéfice/risque de Lemtrada et de formuler une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait de l'autorisation de mise sur le marché concernée.

Des mesures provisoires ont été mises en place à l'entame de la procédure afin de protéger les patients pendant le déroulement de l'évaluation approfondie. À titre de mesure provisoire, il a été 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 récurrente-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 récurrente-rémittente lorsque tous les autres traitements modificateurs de la maladie sont contre-indiqués ou autrement inappropriés.*

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

L'efficacité de l'alemtuzumab chez les patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente, pour tous les paramètres de la maladie, est bien établie et maintenue sur une longue période de suivi. Le niveau d'efficacité est présent dans un large éventail de population de patients, comme le montre l'uniformité des résultats observés chez différents sous-groupes de participants à des études cliniques sur l'alemtuzumab.

Dans le cadre de l'examen actuel, un certain nombre de risques graves, menaçant le pronostic vital et invalidants, associés à Lemtrada ont été évalués. Le syndrome coronarien aigu et les événements vasculaires cérébraux, notamment la dissection artérielle et l'AVC hémorragique, l'hémorragie pulmonaire et la thrombocytopenie transitoire ont été déterminés comme étant des risques en association temporelle étroite avec l'administration d'alemtuzumab par perfusion. On estime que ces

risques sont liés au syndrome de relargage de cytokines, lequel a été décrit dans la littérature concernant l'alemtuzumab^{1,2}.

À la suite de l'examen, il a été confirmé une nouvelle fois que Lemtrada provoque des maladies auto-immunes secondaires telles que l'hépatite auto-immune, la thyroïdite, le purpura thrombopénique immunologique, l'hémophilie A acquise, des néphropathies, des cytopénies et des réactions immunologiques graves comme la lymphohistiocytose hémophagocytaire. Des cas de poly auto-immunité associés à Lemtrada ont également été recensés.

Au cours de la procédure, de nouveaux effets indésirables ont été décelés; on estime également que ceux-ci sont liés à Lemtrada, par exemple la réactivation du virus d'Epstein-Barr.

L'une des caractéristiques générales de l'alemtuzumab, qui a une incidence sur son profil de sécurité et sur la gestion de ses risques, est l'effet très prolongé du traitement, ce qui signifie donc un schéma d'administration peu fréquent. En raison de l'effet à long terme de l'alemtuzumab, l'interruption du traitement n'a donc qu'une valeur limitée du point de vue de la gestion des risques.

Aucun substitut ou biomarqueur n'a été identifié pour les patients à risque de relargage de cytokines ou d'auto-immunité graves. Par conséquent, bon nombre de nouveaux risques recensés associés à Lemtrada sont imprévisibles et en grande partie inévitables. En pareilles circonstances, il est nécessaire de limiter l'utilisation de l'alemtuzumab aux patients pour lesquels le traitement est le plus bénéfique et qui sont prêts à accepter les risques graves associés au traitement. Cela inclut non seulement une indication thérapeutique restreinte, mais aussi des contre-indications chez les sous-populations qui, en raison de facteurs de risque, sont susceptibles d'être exposées à un risque plus élevé de développer des effets indésirables graves.

Dans ce contexte, en tenant compte des conseils prodigués par le groupe de conseils scientifiques (SAG), le PRAC a conclu que Lemtrada doit être indiqué en monothérapie comme traitement modificateur de la maladie chez les adultes atteints d'une forme très active de sclérose en plaques récurrente-rémittente pour les groupes de patients suivants:

- les patients atteints d'une maladie très active malgré un traitement complet et approprié par au moins un traitement modificateur de la maladie (TMM) ou
- les patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente sévère à évolution rapide, définie par au moins deux poussées invalidantes au cours d'une année associées à une ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.

Avec cette conclusion, le PRAC reconnaît que l'instauration précoce d'un TMM à haute efficacité chez les patients atteints d'une forme de SEP-RR très active (agressive) ou à évolution rapide est de plus en plus considérée comme une stratégie permettant de prévenir ou de retarder les dommages irréversibles qui surviennent tôt dans l'évolution de la maladie³. Des études récentes sur la SEP-RR avec un suivi à long terme ont montré que les TMM réduisent la proportion de patients qui évoluent vers la SEP-SP par rapport à celle des patients non traités.

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.

En outre, lors du choix du traitement le plus approprié et le plus efficace pour le patient, le profil de sécurité et la possibilité de gérer efficacement les risques doivent également être pris en considération. Les groupes de patients vulnérables, comme les patients atteints d'infections actives graves jusqu'à guérison complète ou qui présentent une hypertension non contrôlée, des antécédents de dissection des artères cervico-céphaliques, d'AVC, d'angine de poitrine ou d'infarctus du myocarde et les patients présentant une coagulopathie connue, sous traitement antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant, devraient faire l'objet d'une contre-indication. Les patients atteints d'autres maladies auto-immunes concomitantes (autre la SEP) devraient également faire l'objet d'une contre-indication afin de réduire le plus possible le risque de développer d'autres maladies auto-immunes.

Afin d'assurer une surveillance adéquate des patients avant, pendant et après la perfusion d'alemtuzumab, un diagnostic précoce et un traitement rapide et adéquat des risques susmentionnés, la perfusion d'alemtuzumab doit avoir lieu dans un hôpital disposant d'experts et d'équipements adéquats pour gérer ces risques. Le titulaire de l'AMM a proposé d'inclure également des centres de perfusion spécialisés ayant facilement accès à des soins intensifs. Des spécialistes d'autres disciplines médicales (par exemple, des cardiologues) et de l'équipement pour le diagnostic et la prise en charge rapides des effets indésirables nécessitent toutefois, selon le PRAC, un milieu hospitalier. Le PRAC a examiné une recommandation visant à prolonger la période de suivi à l'hôpital (jusqu'à cinq jours après la dernière perfusion) pour permettre de déceler et de prendre en charge rapidement les effets indésirables graves qui peuvent survenir. Toutefois, il a finalement été considéré que cette longue hospitalisation n'était peut-être pas réalisable et que, comme l'a souligné le SAG, les données indiquant qu'elle aura un effet substantiel sur la prise en charge des effets indésirables après la perfusion sont limitées.

De nouvelles instructions concernant la perfusion sont également proposées pour permettre l'identification et la prise en charge précoces des effets indésirables graves en association temporelle avec la perfusion. En plus de la surveillance étroite de la fonction cardiovasculaire avant, pendant et après la perfusion, de nouvelles recommandations sont également prévues pour la numération plaquettaire pendant le cycle de perfusion et pour les tests mensuels des transaminases hépatiques après perfusion.

Actuellement, le suivi de la sécurité des patients est recommandé dès l'instauration du premier cycle de traitement et jusqu'à 48 mois après le dernier cycle de traitement. Cependant, dans certains cas, des maladies auto-immunes peuvent survenir ou être diagnostiquées plus tard; les professionnels de la santé doivent donc être conscients de cette possibilité.

Des cas d'embolie pulmonaire, de vascularite, de maladie auto-immune du système nerveux central et de syndrome de Guillain-Barré (SGB) ont été signalés. Les preuves actuelles sont insuffisantes pour conclure à l'existence d'un lien de causalité avec Lemtrada. Des incertitudes demeurent quant à un lien de causalité potentiel avec un certain nombre d'autres effets indésirables auto-immuns signalés en association temporelle avec Lemtrada, et il faudra continuer à les surveiller de près à l'avenir.

Dans les futurs PSUR, le titulaire de l'AMM devra présenter des examens cumulatifs et discuter des préoccupations suivantes en matière de sécurité: vascularite, inflammation du SNC, SGB, diabète de type 1, syndrome myasthénique, myosite, sarcoïdose, pneumopathie et hépatite à VEB.

Le nombre de décès déclarés après la mise sur le marché, y compris ceux qui surviennent peu de temps après la perfusion d'alemtuzumab, constitue une préoccupation. L'âge relativement jeune des patients décédés dans un court laps de temps (30 jours) après le traitement par Lemtrada est également souligné. Une étude de sécurité post-autorisation est nécessaire pour répondre à ces préoccupations.

Une étude est également nécessaire pour évaluer l'efficacité des mesures de minimisation des risques adoptées au cours de cet examen. Compte tenu de la nature grave et imprévisible des nouveaux effets indésirables identifiés, il est important de comprendre si les nouvelles mesures mises en œuvre sont respectées dans la pratique clinique.

Le titulaire de l'AMM relative à Lemtrada diffusera également une communication directe aux professionnels de santé pour informer ceux-ci des résultats de cet examen, et le matériel éducatif destiné aux professionnels de santé et aux patients sera mis à jour.

Compte tenu de ce qui précède, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque de Lemtrada reste favorable, sous réserve des modifications apportées aux informations sur le produit, au matériel éducatif et aux autres activités de pharmacovigilance décrites ci-dessus. Par conséquent, le comité a recommandé la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché de Lemtrada.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant ce qui suit:

- Le PRAC a examiné la saisine formée au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 pour Lemtrada.
- Le PRAC a examiné les données actuellement disponibles sur les cas mortels, les événements cardiovasculaires indésirables en rapport temporel étroit avec les perfusions de Lemtrada et les maladies à médiation immunitaire, y compris les données fournies par écrit et lors d'une explication orale. Le PRAC a également tenu compte des opinions exprimées par le groupe consultatif scientifique en neurologie.
- Le PRAC a conclu que l'ischémie myocardique, l'infarctus du myocarde, l'AVC hémorragique, la dissection des artères cervico-céphaliques, l'hémorragie alvéolaire pulmonaire et la thrombocytopénie peuvent survenir en rapport temporel étroit avec la perfusion de Lemtrada. Le PRAC a également conclu que l'alemtuzumab est associé à des maladies à médiation immunitaire telles que l'hépatite auto-immune, l'hémophilie A et la lymphohistiocytose hémophagocytaire (HLH), qui peuvent survenir des mois ou des années après le dernier traitement. Le PRAC a noté que ces risques, qui sont graves et qui peuvent dans certains cas avoir des conséquences fatales, sont largement imprévisibles.
- Par conséquent, le PRAC a recommandé que le traitement par Lemtrada soit limité aux patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente très active pour les groupes de patients suivants:
 - les patients atteints d'une maladie très active malgré un traitement complet et approprié par au moins un traitement modificateur de la maladie ou
 - les patients atteints de sclérose en plaques récurrente-rémittente sévère et à évolution rapide, définie par au moins deux poussées invalidantes au cours d'une année associées à une ou plusieurs lésion(s) rehaussée(s) après injection de gadolinium sur l'IRM cérébrale ou une augmentation significative de la charge lésionnelle en T2 par rapport à une IRM antérieure récente.
- Lemtrada doit également être contre-indiqué chez les patients:
 - atteints d'infections actives graves jusqu'à guérison complète,
 - qui présentent une hypertension non contrôlée,
 - qui ont des antécédents de dissection des artères cervico-céphaliques,

- qui ont des antécédents d'AVC,
 - qui ont des antécédents d'angine de poitrine ou d'infarctus du myocarde,
 - présentant une coagulopathie, sous traitement antiagrégant plaquettaire ou anticoagulant,
 - atteints d'autres maladies auto-immunes concomitantes, outre la sclérose en plaques.
- De plus, le PRAC a recommandé que Lemtrada ne soit administré que dans un milieu hospitalier disposant d'un accès facile à des soins intensifs.
 - Le PRAC a également formulé d'autres recommandations pour la surveillance des patients avant, pendant et après la perfusion afin d'assurer un diagnostic et une prise en charge rapides des effets indésirables.
 - Le PRAC a estimé qu'étant donné la nature sérieuse et imprévisible des risques et qu'une réduction efficace des risques est essentielle pour favoriser un rapport bénéfice/risque positif, une étude sur l'utilisation du médicament est nécessaire pour évaluer l'efficacité des mesures de réduction des risques.
 - Le PRAC a également estimé que les données actuellement disponibles sur l'incidence de la mortalité sont limitées et que, par conséquent, le titulaire de l'AMM doit étudier l'incidence de la mortalité chez les patients traités par Lemtrada par rapport à une population pertinente de patients.

Compte tenu de ce qui précède, le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque de Lemtrada reste favorable, sous réserve des modifications apportées aux informations sur le produit, au matériel éducatif et aux autres activités de pharmacovigilance décrites ci-dessus.

Par conséquent, le comité a recommandé la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché de Lemtrada.

Avis du CHMP

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve l'ensemble des conclusions du PRAC et les motifs de la recommandation.