

## **Allegato IV**

### **Conclusioni scientifiche**

## Conclusioni scientifiche

### Informazioni generali

Nel corso della valutazione del rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUSA) di Lemtrada (EMA/H/C/PSUSA/00010055/201809) sono state evidenziate le seguenti nuove e gravi problematiche sotto il profilo della sicurezza in aggiunta al profilo di sicurezza noto di alemtuzumab, che hanno sollevato timori importanti per il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC).

- Casi mortali: nel corso della procedura di PSUSA sono stati registrati diversi decessi, che indicano che le attuali raccomandazioni per il monitoraggio potrebbero essere insufficienti.
- Eventi avversi cardiovascolari in stretta associazione temporale con le infusioni di Lemtrada (ad esempio ischemia cardiaca e infarto del miocardio, ictus ischemico ed emorragico, dissezione arteriosa, emorragia polmonare ed embolia, vasculite e trombocitopenia), compreso un possibile collegamento meccanico con tali eventi avversi.
- Malattie immuno-mediate quali epatite autoimmune, lesioni epatiche, patologie autoimmuni del sistema nervoso centrale e sindrome di Guillain-Barré (GBS).

Le informazioni a disposizione erano limitate, come per esempio le informazioni dettagliate sui singoli casi, in merito alle suddette preoccupazioni durante la PSUSA, precludendo una valutazione approfondita.

Il 10 aprile 2019 la Commissione europea (CE) ha quindi avviato una procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 risultante dai dati di farmacovigilanza e ha chiesto al PRAC di valutare le suddette preoccupazioni in termini di sicurezza e il loro impatto sul rapporto rischi/benefici di Lemtrada e di emanare una raccomandazione sul mantenimento, sulla variazione, sulla sospensione o sulla revoca dell'autorizzazione all'immissione in commercio pertinente.

All'inizio della procedura sono state introdotte misure provvisorie al fine di proteggere i pazienti mentre era in corso la valutazione dettagliata. Come misura provvisoria, il PRAC ha raccomandato che *un nuovo trattamento con Lemtrada dovrebbe essere avviato soltanto nei pazienti adulti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente altamente attiva, nonostante un ciclo di trattamento completo e adeguato con almeno due altri trattamenti modificanti la malattia, o nei pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente altamente attiva quando tutti gli altri trattamenti modificanti la malattia sono controindicati o altrimenti inadatti.*

### Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

L'efficacia di alemtuzumab in pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente su molteplici parametri della patologia è ben consolidata e mantenuta nel follow-up a lungo termine. Questo livello di efficacia è presente in un ampio spettro di popolazioni di pazienti, come evidenziato dalla consistenza dei risultati tra vari sottogruppi di partecipanti a studi clinici su alemtuzumab.

Nell'ambito dell'attuale revisione, è stata valutata una serie di rischi gravi, potenzialmente letali e invalidanti associati a Lemtrada. Sindrome coronarica acuta ed eventi cerebrovascolari tra cui dissezione arteriosa e ictus emorragico, emorragia polmonare e trombocitopenia transitoria sono stati individuati come rischi in stretta associazione temporale con l'infusione di alemtuzumab. Questi rischi

vengono considerati correlati con la sindrome da rilascio di citochine, che è stata descritta in letteratura per alemtuzumab<sup>1,2</sup>.

A seguito della revisione, è stato riconfermato che Lemtrada causa patologie autoimmuni secondarie tra cui epatite autoimmune, tiroidite, porpora trombocitopenica immune, emofilia A acquisita, nefropatie, citopenie e gravi reazioni immunologiche come la linfocitopenia emofagocitica. Sono stati individuati anche casi di poli-autoimmunità associata a Lemtrada.

Durante la procedura, sono state rilevate altre nuove reazioni avverse anch'esse considerate correlate a Lemtrada come la riattivazione del virus di Epstein-Barr.

Una caratteristica generale di alemtuzumab che incide sul suo profilo di sicurezza e sulla gestione del rischio è il lunghissimo effetto del trattamento, e quindi il regime di somministrazione poco frequente. Pertanto, a causa dell'effetto a lungo termine di alemtuzumab, l'interruzione del trattamento ha un valore limitato dal punto di vista della gestione del rischio.

Non sono stati individuati surrogati o biomarcatori per i pazienti a rischio di rilascio di citochine grave o autoimmunità. Di conseguenza, molti dei rischi recentemente riscontrati associati a Lemtrada sono imprevedibili e in gran parte inevitabili. In tali circostanze è necessario limitare l'uso di alemtuzumab ai pazienti che possono trarre il massimo beneficio dal trattamento e che potrebbero essere pronti ad accettare i gravi rischi associati al trattamento. Ciò include non solo un'indicazione terapeutica ristretta ma anche controindicazioni in sottopopolazioni che, a causa di fattori di rischio, si prevede avranno un rischio più elevato di sviluppare le reazioni avverse gravi.

In questo contesto, e tenendo anche conto del parere del gruppo consultivo scientifico (SAG), il PRAC ha concluso che Lemtrada deve essere indicato come singola terapia modificante la malattia in adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) altamente attiva per i seguenti gruppi di pazienti:

- pazienti con malattia altamente attiva nonostante un ciclo completo e adeguato di trattamento con almeno una terapia modificante la malattia (DMT) o
- Pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente grave in rapida evoluzione definita da 2 o più recidive disabilitanti in un anno e con 1 o più lesioni captanti il gadolinio alla RM cerebrale o un aumento significativo del carico lesionale T2 rispetto a una precedente RM recente.

Con questa conclusione, il PRAC riconosce che l'avvio precoce di DMT ad alta efficacia in pazienti con SMRR altamente attiva (aggressiva) o in rapida evoluzione è sempre più visto come una strategia per prevenire o rimandare il danno irreversibile che si verifica nelle prime fasi del decorso della malattia<sup>3</sup>. Studi recenti sulla SMRR con follow-up a lungo termine hanno mostrato che le terapie modificanti la malattia (DMT) riducono la proporzione di pazienti che progrediscono verso la sclerosi multipla secondaria progressiva (SMSP) rispetto alla percentuale di pazienti non trattati la cui malattia è in progressione.

Inoltre, quando si seleziona il trattamento più appropriato ed efficace per il paziente, devono anche essere presi in considerazione il profilo di sicurezza e la possibilità di gestire i rischi in modo efficace. Gruppi di pazienti vulnerabili come i pazienti con infezioni attive gravi fino alla completa risoluzione, ipertensione incontrollata, anamnesi di dissezione arteriosa delle arterie cervicocefaliche, di ictus, di angina pectoris o infarto del miocardio e pazienti con coagulopatia nota, in terapia antiplastrinica o

---

<sup>1</sup> 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

<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.

anticoagulante, devono essere controindicati. Anche i pazienti con altre malattie autoimmuni concomitanti (oltre alla SM) devono essere controindicati per ridurre al minimo il rischio di sviluppo di ulteriori disturbi autoimmuni.

Al fine di garantire un adeguato monitoraggio dei pazienti prima, durante e dopo l'infusione di alemtuzumab, una diagnosi rapida e un trattamento tempestivo e adeguato dei suddetti rischi, l'infusione di alemtuzumab deve avvenire in ospedale con disponibilità di personale esperto e attrezzature adeguate per la gestione dei rischi. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha proposto di includere anche centri di infusione specializzati con accesso immediato a cure intensive. Gli specialisti di altre discipline mediche (ad esempio i cardiologi) e le attrezzature per la tempestiva diagnosi e gestione delle reazioni avverse richiedono tuttavia, dal punto di vista del PRAC, un ambiente ospedaliero. Il PRAC ha preso in considerazione una raccomandazione per un periodo di follow-up più lungo in ospedale (fino a 5 giorni dopo l'ultima infusione) per consentire una pronta individuazione e gestione delle reazioni avverse gravi che possono verificarsi. Tuttavia, alla fine si è ritenuto che questo lungo ricovero in ospedale potrebbe non essere fattibile e che, come evidenziato dal SAG, i dati a disposizione sono limitati per sapere se l'effetto sarà significativo in relazione alla gestione delle reazioni avverse post-infusione.

Vengono inoltre proposte nuove istruzioni relative all'infusione per consentire una precoce individuazione e gestione di reazioni avverse gravi associate temporalmente all'infusione. Oltre a un attento monitoraggio della funzione cardiovascolare prima, durante e dopo l'infusione, esse includono anche nuove raccomandazioni per la misurazione della conta piastrinica durante il ciclo di infusione e per il test mensile delle transaminasi epatiche post-infusione.

Attualmente, si raccomanda un follow-up di sicurezza dei pazienti dall'inizio del primo ciclo di trattamento e fino a 48 mesi dopo l'ultimo ciclo di trattamento. Tuttavia, in singoli casi, condizioni autoimmuni possono verificarsi o essere diagnosticate successivamente, per cui gli operatori sanitari devono essere a conoscenza di questa possibilità.

Sono stati segnalati casi di embolia polmonare, vasculite, malattia autoimmune del sistema nervoso centrale e sindrome di Guillain-Barré (GBS). Le prove attuali non sono sufficienti per stabilire una relazione causale con Lemtrada. Vi sono incertezze per quanto riguarda una potenziale relazione causale con una serie di altri eventi avversi autoimmuni segnalati in associazione temporale con Lemtrada, e questi dovranno continuare a essere attentamente monitorati in futuro.

Nei futuri PSUR, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà presentare revisioni cumulative e discutere i seguenti problemi di sicurezza: vasculite, infiammazione del sistema nervoso centrale, GBS, diabete di tipo 1, sindrome miastenica, miosite, sarcoidosi, GBS, polmonite ed epatite da virus di Epstein-Barr.

Un aspetto che suscita preoccupazione è il tasso di segnalazione di mortalità post-commercializzazione, tra cui la mortalità con breve latenza dopo una infusione di alemtuzumab. Si rileva anche la giovane età relativa dei pazienti deceduti entro un breve periodo di tempo (30 giorni) dal trattamento con Lemtrada. È necessario uno studio di sicurezza post-autorizzazione per rispondere a queste preoccupazioni.

È inoltre necessario uno studio per valutare l'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio adottate durante questa revisione. Considerando la natura seria e imprevedibile delle reazioni avverse recentemente riscontrate, è importante capire se le misure appena attuate vengono rispettate nella pratica clinica.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Lemtrada diffonderà anche una comunicazione diretta agli operatori sanitari per informare questi ultimi circa l'esito di questa revisione, e il materiale educativo sia per gli operatori sanitari che per i pazienti sarà aggiornato.

Alla luce di quanto precede, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici di Lemtrada rimane favorevole, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto, materiali educativi e attività aggiuntive di farmacovigilanza sopra descritte. Il PRAC, di conseguenza, raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Lemtrada.

### **Motivi della raccomandazione del PRAC**

Considerando quanto segue:

- Il PRAC ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 per Lemtrada.
- Il PRAC ha riesaminato i dati attualmente disponibili dal contesto post-commercializzazione e da studi clinici su decessi, eventi avversi cardiovascolari in stretta associazione temporale con infusioni di Lemtrada e malattie immuno-mediate, compresi i dati forniti per iscritto e con spiegazione orale. Il PRAC ha anche preso in considerazione le opinioni espresse dal gruppo consultivo scientifico di neurologia.
- Il PRAC ha concluso che ischemia miocardica, infarto del miocardio, ictus emorragico, dissezione delle arterie cervicocefaliche, emorragia alveolare polmonare e trombocitopenia possono verificarsi in stretta associazione temporale con l'infusione di Lemtrada. Il PRAC ha inoltre concluso che alemtuzumab è associato a malattie immuno-mediate come epatite autoimmune, emofilia A e linfocitocitosi emofagocitica (HLH), che possono presentarsi con un ritardo di mesi o anni dopo l'ultimo trattamento. Il PRAC ha osservato che questi rischi, che sono gravi e che in alcuni casi possono avere un esito mortale, sono in gran parte imprevedibili.
- Di conseguenza, il PRAC ha raccomandato di limitare il trattamento con Lemtrada ai pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente altamente attiva per i seguenti gruppi di pazienti:
  - pazienti con malattia altamente attiva nonostante un ciclo completo e adeguato di trattamento con almeno una terapia modificante la malattia, o
  - pazienti con sclerosi multipla recidivante-remittente grave in rapida evoluzione definita da 2 o più recidive disabilitanti in un anno e con 1 o più lesioni captanti il gadolinio alla RM cerebrale o un aumento significativo del carico lesionale T2 rispetto a una precedente RM recente.
- Lemtrada deve anche essere controindicato in pazienti con:
  - infezioni attive gravi fino alla completa risoluzione;
  - ipertensione non controllata;
  - anamnesi di dissezione arteriosa delle arterie cervicocefaliche;
  - anamnesi di ictus;
  - anamnesi di angina pectoris o infarto del miocardio;
  - coagulopatia, in terapia antiplastrinica o anticoagulante;
  - malattie autoimmuni concomitanti diverse dalla sclerosi multipla.
- Inoltre, il PRAC ha raccomandato di somministrare Lemtrada solo in un contesto ospedaliero con accesso immediato a cure intensive.

- Il PRAC ha inoltre formulato ulteriori raccomandazioni per il monitoraggio dei pazienti prima, durante e dopo l'infusione per garantire una tempestiva diagnosi e gestione delle reazioni avverse.
- Il PRAC ha considerato che, data la natura seria e imprevedibile dei rischi e che un'efficace minimizzazione del rischio è la chiave per sostenere un rapporto rischi/benefici positivo, sia necessario uno studio sull'utilizzo del farmaco per valutare l'efficacia delle misure di minimizzazione del rischio.
- Il PRAC ha inoltre ritenuto che i dati attualmente disponibili sull'incidenza della mortalità siano limitati e pertanto il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà esaminare l'incidenza della mortalità nei pazienti trattati con Lemtrada rispetto a una popolazione pertinente di pazienti.

Alla luce di quanto precede, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici di Lemtrada rimane favorevole, fatte salve le modifiche a informazioni sul prodotto, materiali educativi e attività aggiuntive di farmacovigilanza sopra descritte.

Il PRAC, di conseguenza, raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Lemtrada.

#### **Parere del CHMP**

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.