Anexo IV

Conclusões científicas

Conclusões científicas

Durante a avaliação única do relatório periódico de segurança (PSUSA) para Lemtrada (EMEA/H/C/PSUSA/00010055/201809), foram destacadas as seguintes novas preocupações de segurança graves e emergentes para além do perfil de segurança conhecido do alemtuzumab, o que levantou preocupações importantes para o Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC):

- Casos fatais: Foram identificados vários casos fatais durante o procedimento de avaliação única do RPS, o que indica que as recomendações de monitorização atuais podem ser insuficientes.

- Acontecimentos adversos cardiovasculares em associação temporal estreita com as perfusões de Lemtrada (por ex., isquemia cardíaca e enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral isquémico e hemorrágico, dissecção arterial, hemorragia e embolia pulmonar, vasculite e trombocitopenia), incluindo uma possível relação mecânica com estes acontecimentos adversos.

- Doenças imunomediadas, tais como hepatite autoimune, lesões hepáticas, doença autoimunomediada do sistema nervoso central e síndrome de Guillain-Barre.

As informações limitadas, incluindo a ausência de informações detalhadas sobre os casos individuais, impediram uma avaliação exaustiva do seu impacto no perfil benefício-risco de Lemtrada, tendo em conta as limitações temporais da avaliação do PSUSA.

Tendo em consideração o exposto, a Comissão Europeia (CE) iniciou, em 11 de abril de 2019, um procedimento nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 e solicitou à Agência que avaliasse as preocupações de segurança acima referidas e o seu impacto no perfil benefício-risco do medicamento autorizado a nível central, Lemtrada. A CE solicitou à Agência que emitisse o seu parecer sobre se a autorização de introdução no mercado para este medicamento deveria ser mantida, alterada, suspensa ou revogada.

Além disso, a CE solicitou à Agência que emitisse o seu parecer, o mais rapidamente possível, quanto à necessidade de medidas provisórias para garantir a utilização segura e eficaz deste medicamento.

A recomendação atual diz apenas respeito às medidas provisórias recomendadas pelo PRAC para Lemtrada, com base nos dados preliminares disponíveis neste momento. Estas medidas provisórias não afetam o resultado da análise em curso ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

Lemtrada (alemtuzumab) é indicado para doentes adultos com esclerose múltipla surto-remissão (EMSR) com doença ativa definida por critérios clínicos ou imagiológicos. A esclerose múltipla (EM) é uma doença inflamatória e neurodegenerativa do sistema nervoso central que se caracteriza por inflamação, desmielinização e perda neuronal. Tanto os linfócitos T como B estão envolvidos na patogénese da EM. O alemtuzumab liga-se ao CD52, um antigénio da superfície celular presente a níveis elevados nos linfócitos T e B, e a níveis mais baixos nas células natural killer (NK), monócitos e macrófagos. O CD52 não é detetado ou existe em níveis reduzidos nos neutrófilos, plasmócitos ou células estaminais da medula óssea. O alemtuzumab atua através da citólise celular dependente de anticorpos e lise mediada pelo complemento após a ligação à superfície celular de linfócitos T e B. O mecanismo através do qual o alemtuzumab exerce efeitos terapêuticos na EM é desconhecido, mas pode envolver a imunomodulação através da eliminação e repopulação de linfócitos.

Durante o procedimento de avaliação do relatório periódico de segurança (PSUSA) para Lemtrada, que compreendeu o período entre 13 de setembro de 2017 e 12 de setembro de 2018, estavam disponíveis

informações limitadas sobre novas preocupações de segurança graves e emergentes, incluindo a ausência de informações detalhadas sobre os casos individuais, impedindo a realização de uma avaliação exaustiva. Estas preocupações de segurança estão relacionadas com:

Reações cardiovasculares (incluindo cerebrovasculares) temporariamente associadas à administração de alemtuzumab

Foram identificados diversos casos de várias reações cardiovasculares em estreita relação temporal com a administração de alemtuzumab. Muitas destas reações foram fatais ou potencialmente fatais.

Em comum a estas reações cardiovasculares esteve uma estreita relação temporal com uma perfusão de alemtuzumab, uma vez que a maioria dos casos ocorreu durante o ciclo de tratamento ou no período de 1-3 dias após a última perfusão. Esta relação temporal com as perfusões de alemtuzumab é sugestiva de uma associação causal. Note-se que, em alguns casos, foi documentado um aumento da tensão arterial. De acordo com as recomendações existentes, deve realizar-se uma observação das reações associadas à perfusão (RAP) durante a perfusão de Lemtrada e até duas horas após a mesma. Apesar destas recomendações, na maioria dos casos não foi possível prever estas reações cardiovasculares antes da alta hospitalar e ocorreram reações fora do ambiente hospitalar. Assim, questiona-se se as atuais medidas de minimização do risco são capazes de reduzir o risco de ocorrência destas reações cardiovasculares.

Reações imunomediadas

As doenças autoimunes constituem um risco identificado importante associado ao alemtuzumab. Foram identificadas novas reações imunomediadas fatais e potencialmente fatais.

Foram identificados casos de linfohistiocitose hemofagocítica (LHH). A LHH é uma condição de hiperinflamação grave potencialmente fatal causada pela proliferação descontrolada de linfócitos e macrófagos ativados. O início temporal correspondeu ao tempo de reconstituição do sistema imunitário após a depleção de linfócitos B e T na sequência do tratamento com Lemtrada.

Adicionalmente, foram notificados vários casos de hepatite autoimune (HAI), incluindo casos de morte.

Os casos de LHH e HAI sugerem que, apesar das recomendações de monitorização intensa e alerta para reações imunomediadas até 48 meses após o último ciclo de tratamento, não foi possível tomar medidas adequadas para as detetar suficientemente cedo. Assim, questiona-se a eficácia das atuais medidas de minimização do risco.

Os relatos da literatura[1, 2, 3] destacaram lesões do sistema nervoso central (SNC) mediadas por células B com início temporal de 6 meses após a perfusão de alemtuzumab. Estes casos caracterizam-se por lesões específicas na RM e um número total inesperado de células B elevadas, que podem sugerir uma ativação da doença mediada por células B. Nesta base, os autores dos artigos levantam a hipótese de que, em casos raros, poderia ter sido dirigida uma reação autoimune ao SNC.

Casos fatais

---

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

Muitos dos riscos graves relacionados com o alemtuzumab resultaram em consequências fatais, apesar da monitorização dos doentes e da adesão às medidas atuais de minimização do risco, tais como pré-medicação.

Embora a eficácia de alemtuzumab em doentes com EMSR esteja bem estabelecida, estas preocupações de segurança graves e emergentes podem afetar o perfil benefício-risco de Lemtrada. Além disso, existem sérias dúvidas quanto ao facto de as medidas de minimização do risco atualmente em vigor serem suficientes para controlar adequadamente os riscos associados ao alemtuzumab na população-alvo atual.

Tendo em conta a gravidade dos acontecimentos observados, e até à conclusão de uma revisão aprofundada dos dados, é adequado limitar a exposição de novos doentes ao alemtuzumab através da introdução de alterações à informação do medicamento.

Por conseguinte, o PRAC recomendou que o novo tratamento com Lemtrada só deve ser iniciado em doentes adultos com esclerose múltipla surto-remissão altamente ativa apesar de já terem recebido um ciclo de tratamento completo e adequado com, pelo menos, dois outros tratamentos modificadores da doença, ou em doentes adultos com esclerose múltipla surto-remissão altamente ativa para os quais todos os outros tratamentos modificadores da doença sejam contraindicados ou, de outro modo, inadequados.

Além disso, o PRAC considerou importante que as medidas de minimização do risco recomendadas na avaliação do procedimento de avaliação única do RPS atual sejam igualmente implementadas juntamente com as medidas provisórias. O PRAC recomendou, como parte do procedimento de avaliação única do RPS, a inclusão de advertências relacionadas com reações graves temporariamente associadas à perfusão de alemtuzumab que incluem hemorragia alveolar pulmonar, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral (incluindo acidente vascular cerebral isquémico e hemorrágico), dissecção arterial cervico-cefálica (por ex. vertebral, carótida). São igualmente adicionadas novas advertências sobre hepatite autoimune, lesões hepáticas e linfohistiocitose hemofagocítica. Além disso, são adicionadas as novas reações seguintes: hemorragia alveolar pulmonar, linfohistiocitose hemofagocítica, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral (incluindo acidente vascular cerebral isquémico e hemorrágico), dissecção arterial cervico-cefálica e neutropenia.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que:

- O PRAC considerou o procedimento nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 resultante dos dados de farmacovigilância de Lemtrada, em particular a necessidade de medidas provisórias de acordo com o artigo 20.º, n.º 3, do Regulamento (CE) n.º 726/2004, tendo em conta os fundamentos referidos nos artigos 116.º da Diretiva 2001/83/CE.
- O PRAC reviu os dados disponíveis sobre reações cardiovasculares, incluindo os dados fornecidos pelo titular da autorização de introdução no mercado no contexto do procedimento de avaliação única do RPS. Foram identificados diversos casos de várias reações cardiovasculares, incluindo hemorragia alveolar pulmonar, enfarte do miocárdio e acidente vascular cerebral isquémico e hemorrágico, bem como dissecção arterial. Muitos destes casos foram fatais ou potencialmente fatais. Em comum com estas reações cardiovasculares esteve

uma relação temporal estreita com uma perfusão de alemtuzumab, o que sugere uma associação causal.

- O PRAC analisou igualmente os dados disponíveis sobre acontecimentos adversos imunomediados, incluindo os dados fornecidos pelo titular da autorização de introdução no mercado no contexto do procedimento de avaliação única do RPS. Foram identificadas novas reações adversas imunomediadas fatais e potencialmente fatais, incluindo linfohistiocitose hemofagocítica e hepatite autoimune. O PRAC observou igualmente que relatos recentes da literatura destacaram lesões do sistema nervoso central (SNC) mediadas por células B com início temporal de 6 meses após a perfusão de alemtuzumab.
- Além disso, foram identificados vários casos fatais, tanto na literatura, como na base de dados Eudravigilance. As informações de alguns casos fatais indicam que as recomendações de monitorização atuais podem ser insuficientes.
- O PRAC observou que, embora a eficácia do alemtuzumab em doentes com esclerose múltipla surto-remissão esteja bem estabelecida, estas preocupações de segurança graves e emergentes podem afetar o perfil benefício-risco de Lemtrada e, até que esteja concluída uma revisão aprofundada, seria adequado, como medida provisória, limitar os doentes expostos ao alemtuzumab. Por conseguinte, tendo em consideração a gravidade dos acontecimentos observados, o PRAC recomendou alterações provisórias à informação do medicamento para restringir a utilização de alemtuzumab em novos doentes a adultos com esclerose múltipla surto-remissão altamente ativa apesar de já terem recebido um ciclo de tratamento completo e adequado com, pelo menos, dois outros tratamentos modificadores da doença, ou adultos com esclerose múltipla surto-remissão altamente ativa nos quais todos os outros tratamentos modificadores da doença sejam contraindicados ou, de outro modo, inadequados.
- Além disso, o PRAC considerou importante que as medidas de minimização do risco recomendadas na avaliação do procedimento de avaliação única do RPS atual sejam igualmente implementadas juntamente com as medidas provisórias. O PRAC recomendou, como parte do procedimento de avaliação única do RPS, a inclusão de advertências relacionadas com reações graves temporariamente associadas à perfusão de alemtuzumab que incluem hemorragia alveolar pulmonar, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral (incluindo acidente vascular cerebral isquémico e hemorrágico), dissecção arterial cervico-cefálica (por ex. vertebral, carótida). São igualmente adicionadas novas advertências sobre hepatite autoimune, lesões hepáticas e linfohistiocitose hemofagocítica. Além disso, são adicionadas as novas reações seguintes: hemorragia alveolar pulmonar, linfohistiocitose hemofagocítica, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral (incluindo acidente vascular cerebral isquémico e hemorrágico), dissecção arterial cervico-cefálica e neutropenia.

Tendo em consideração o exposto, o Comité considera que o perfil benefício-risco de Lemtrada (alemtuzumab) permanece favorável, sob reserva das alterações provisórias acordadas à informação do medicamento. Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de Lemtrada (alemtuzumab).

Esta recomendação não afeta as conclusões finais do procedimento em curso nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) N.º 726/2004.