

## **Anexo IV**

### **Conclusões científicas**

## Conclusões científicas

### Informações gerais

Durante a avaliação única do relatório periódico de segurança (PSUSA) para Lemtrada (EMA/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 PSUSA, 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 (SGB).

Durante a PSUSA, a informação disponível sobre estas questões era limitada, havendo falta de informações pormenorizadas sobre os casos individuais, o que impediu a realização de uma avaliação exaustiva.

Por conseguinte, em 10 de abril de 2019, a Comissão Europeia (CE) iniciou um procedimento ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 com base nos dados de farmacovigilância e solicitou ao PRAC que avaliasse as preocupações de segurança supra e o seu impacto na relação benefício-risco do Lemtrada, e que emitisse uma recomendação sobre se a autorização de introdução no mercado relevante deve ser mantida, alterada, suspensa ou revogada.

Foram introduzidas medidas provisórias no início do procedimento para proteger os doentes enquanto a avaliação pormenorizada estava em curso. Como medida provisória, 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.*

### Resumo da avaliação científica pelo PRAC

A eficácia do alemtuzumab em doentes com esclerose múltipla surto-remissão, ao nível de vários parâmetros da doença, está bem estabelecida e mantém-se durante o seguimento a longo prazo. Este nível de eficácia está presente numa vasta gama de populações de doentes, conforme demonstrado pela consistência dos resultados obtidos em vários subgrupos de participantes em estudos clínicos de alemtuzumab.

No âmbito da presente revisão, foram avaliados vários riscos graves, potencialmente fatais e incapacitantes associados ao Lemtrada. Síndrome coronária aguda, acontecimentos cerebrovasculares, incluindo dissecção arterial e acidente vascular cerebral hemorrágico, hemorragia pulmonar e trombocitopenia transitória foram identificados como riscos em associação temporal estreita com a

perfusão de alemtuzumab. Considera-se que estes riscos estão relacionados com a síndrome de libertação de citocinas, descrita na literatura relativa ao alemtuzumab<sup>1,2</sup>.

Após a revisão, foi reconfirmado que o Lemtrada causa doença autoimune secundária, incluindo hepatite autoimune, tiroidite, púrpura trombocitopénica imune, hemofilia A adquirida, nefropatias, citopenias e reações imunológicas graves, como linfocitose hemofagocítica. Foram também identificados casos de poliautoimunidade associados ao Lemtrada.

Durante o procedimento, foram identificadas outras reações adversas novas que também são consideradas relacionadas com o Lemtrada, como a reativação do vírus Epstein-Barr.

Uma característica geral do alemtuzumab que tem impacto no seu perfil de segurança e na gestão do risco é o efeito muito longo do tratamento e, conseqüentemente, o regime de administração pouco frequente. Assim sendo, devido ao efeito prolongado do alemtuzumab, a descontinuação do tratamento tem um valor limitado do ponto de vista da gestão do risco.

Não foram identificados substitutos ou biomarcadores em doentes em risco de libertação grave de citocinas ou autoimunidade. Por conseguinte, muitos dos riscos recentemente identificados associados ao Lemtrada são imprevisíveis e, em grande medida, inevitáveis. Nestas circunstâncias, é necessário restringir a utilização do alemtuzumab a doentes que possam beneficiar o máximo do tratamento e que estejam preparados para aceitar os riscos graves associados ao tratamento. Isto inclui não apenas uma indicação terapêutica restrita, mas também contraindicações em subpopulações que se prevê, devido aos fatores de risco, estarem em maior risco de desenvolver reações adversas graves.

Neste contexto, e tendo também em consideração o parecer do SAG, o PRAC concluiu que o Lemtrada deve ser indicado como uma terapêutica única modificadora da doença em adultos com esclerose múltipla surto-remissão (EMSR) altamente ativa nos seguintes grupos de doentes:

- Doentes com doença altamente ativa apesar de um ciclo de tratamento completo e adequado com, pelo menos, uma terapêutica modificadora da doença (TMD); ou
- Doentes com esclerose múltipla surto-remissão grave em rápida evolução, definida por 2 ou mais recidivas incapacitantes num ano, e com 1 ou mais lesões realçadas por gadolínio em RM cranioencefálica ou um aumento significativo da carga de lesões T2, comparativamente a uma RM recente anterior.

Com esta conclusão, o PRAC reconhece que o início precoce de TMD de alta eficácia em doentes com EMSR altamente ativa (agressiva) ou em rápida evolução é encarado cada vez mais como uma estratégia para prevenir ou adiar os danos irreversíveis que ocorrem precocemente no curso da doença<sup>3</sup>. Estudos recentes da EMSR com seguimento a longo prazo demonstraram que as terapêuticas modificadoras da doença (TMD) reduzem a proporção de doentes que evoluem para esclerose múltipla secundária progressiva (EMSP) em comparação com os doentes não tratados.

Além disso, ao selecionar o tratamento mais adequado e eficaz para o doente, há também que considerar o perfil de segurança e a possibilidade de gerir os riscos de forma eficaz. Devem ser contraindicados grupos de doentes vulneráveis, tais como doentes com infeções ativas graves até resolução completa, hipertensão não controlada, antecedentes de dissecção arterial das artérias cervicoencefálicas, de acidente vascular cerebral, angina de peito ou enfarte do miocárdio, e doentes

---

<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.

com coagulopatia conhecida, sob terapêutica antiplaquetária ou anticoagulante. Os doentes com outras doenças autoimunes concomitantes (para além da EM) também devem ser contraindicados, de modo a minimizar o risco de desenvolvimento de perturbações autoimunes adicionais.

A fim de assegurar uma monitorização adequada dos doentes antes, durante e após a perfusão de alemtuzumab, um diagnóstico rápido e um tratamento rápido e adequado dos riscos acima mencionados, a perfusão de alemtuzumab deve ter lugar num hospital com especialistas e equipamentos adequados disponíveis para gerir os riscos. O titular da AIM propôs incluir também centros de perfusão especializados com acesso imediato a cuidados intensivos. Contudo, na opinião do PRAC, a presença de especialistas de outras disciplinas médicas (por ex., cardiologistas) e de equipamentos para o diagnóstico e tratamento atempados das reações adversas exige um ambiente hospitalar. O PRAC considerou uma recomendação para um período de seguimento mais longo no hospital (até 5 dias após a última perfusão), a fim de permitir a identificação e o tratamento imediatos de reações adversas graves que possam ocorrer. No entanto, em última análise, considerou-se que esta hospitalização longa pode não ser viável e que, tal como sublinhado pelo SAG, existem dados limitados que indiquem que terá um impacto substancial no tratamento das reações adversas pós-perfusão.

São também propostas novas instruções para a perfusão, de modo a permitir a identificação e o tratamento precoces de reações adversas graves temporalmente associadas à perfusão. Para além da monitorização estreita da função cardiovascular antes, durante e após a perfusão, isto inclui também novas recomendações para a medição da contagem de plaquetas durante o ciclo de perfusão e para o teste mensal das transaminases hepáticas após a perfusão.

Atualmente, recomenda-se o seguimento de segurança dos doentes desde o início do primeiro ciclo de tratamento até 48 meses após o último ciclo de tratamento. No entanto, em casos individuais, podem ocorrer ou ser diagnosticadas posteriormente doenças autoimunes, pelo que os profissionais de saúde devem estar conscientes desta possibilidade.

Foram notificados casos de embolia pulmonar, vasculite, doença autoimune do sistema nervoso central e síndrome de Guillain-Barre (SGB). Os dados atuais são insuficientes para chegar à conclusão de que existe uma relação causal com o Lemtrada. Existem incertezas acerca de uma potencial relação causal com vários outros acontecimentos adversos autoimunes notificados em associação temporal com Lemtrada, e estes terão de continuar a ser cuidadosamente monitorizados no futuro.

Em futuros RPS, espera-se que o titular da AIM submeta revisões cumulativas e discuta as seguintes questões de segurança: vasculite, inflamação do SNC, SGB, diabetes tipo 1, síndrome miasténica, miosite, sarcoidose, pneumonite e hepatite por EBV.

Uma questão preocupante é a taxa de notificações de mortes pós-comercialização, incluindo aquelas com curta latência após a perfusão de alemtuzumab. É também de assinalar a idade relativamente jovem dos doentes que morreram num curto período (30 dias) após o tratamento com Lemtrada. Para dar resposta a estas preocupações, é necessário um estudo de segurança pós-autorização.

É igualmente necessário um estudo para avaliar a eficácia das medidas de minimização do risco adotadas durante esta revisão. Considerando a natureza grave e imprevisível das reações adversas recentemente identificadas, é importante compreender se as novas medidas implementadas são cumpridas na prática clínica.

O titular da AIM do Lemtrada irá também divulgar uma comunicação dirigida aos profissionais de saúde (CDPS) para os informar dos resultados desta revisão, e o material educacional para profissionais de saúde e doentes será atualizado.

Face ao acima exposto, o PRAC concluiu que a relação benefício-risco do Lemtrada permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento, aos materiais educacionais e às atividades de farmacovigilância adicionais acima descritas. Por conseguinte, o PRAC recomendou a alteração dos termos da autorização de introdução no mercado do Lemtrada.

### **Fundamentos para a recomendação do PRAC**

Considerando que:

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 relativo ao Lemtrada.
- O PRAC analisou os dados atualmente disponíveis da experiência pós-comercialização e de ensaios clínicos relativamente aos casos fatais, acontecimentos adversos cardiovasculares em associação temporal estreita com as perfusões de Lemtrada e doenças imunomediadas, incluindo dados fornecidos por escrito e numa exposição oral. O PRAC teve igualmente em conta as opiniões expressas pelo grupo de aconselhamento científico sobre neurologia.
- O PRAC concluiu que pode ocorrer isquemia do miocárdio, enfarte do miocárdio, acidente vascular cerebral hemorrágico, dissecação das artérias cervicoencefálicas, hemorragia pulmonar alveolar e trombocitopenia em associação temporal estreita com a perfusão de Lemtrada. O PRAC concluiu também que o alemtuzumab está associado a doenças imunomediadas, tais como hepatite autoimune, hemofilia A e linfocitose hemofagocítica (LHH), que podem ocorrer com um atraso de meses a anos após o último tratamento. O PRAC observou que estes riscos, que são graves e que podem, em alguns casos, ter um desfecho fatal, são largamente imprevisíveis.
- Consequentemente, o PRAC recomendou que o tratamento com Lemtrada deve ser restringido a doentes com esclerose múltipla surto-remissão altamente ativa nos seguintes grupos de doentes:
  - doentes com doença altamente ativa apesar de um ciclo de tratamento completo e adequado com, pelo menos, uma terapêutica modificadora da doença, ou
  - doentes com esclerose múltipla surto-remissão grave em rápida evolução, definida por 2 ou mais recidivas incapacitantes num ano, e com 1 ou mais lesões realçadas por gadolínio em RM cranioencefálica ou um aumento significativo da carga de lesões T2, comparativamente a uma RM recente anterior.
- O Lemtrada também deve ser contraindicado em doentes com:
  - infeções ativas graves até resolução completa,
  - hipertensão não controlada,
  - antecedentes de dissecação arterial das artérias cervicoencefálicas,
  - antecedentes de acidente vascular cerebral,
  - antecedentes de angina de peito ou enfarte do miocárdio,
  - coagulopatia, sob terapêutica antiplaquetária ou anticoagulante,
  - doenças autoimunes concomitantes, para além da esclerose múltipla.
- Além disso, o PRAC recomendou que o Lemtrada só deve ser administrado num ambiente hospitalar com acesso imediato a cuidados intensivos.

- O PRAC fez ainda recomendações adicionais para a monitorização dos doentes antes, durante e após a perfusão, a fim de assegurar o diagnóstico e tratamento atempados das reações adversas.
- O PRAC considerou que, dada a natureza grave e imprevisível dos riscos, e que uma minimização eficaz do risco é fundamental para sustentar uma relação benefício-risco positiva, é necessário um estudo de utilização do medicamento para avaliar a eficácia das medidas de minimização do risco.
- O PRAC também considerou que os dados atualmente disponíveis sobre a incidência de mortalidade são limitados, pelo que o titular da AIM deve investigar a incidência de mortalidade em doentes tratados com Lemtrada, em comparação com uma população de doentes relevante.

Face ao acima exposto, o PRAC concluiu que a relação benefício-risco do Lemtrada permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento, aos materiais educacionais e às atividades de farmacovigilância adicionais acima descritas.

Por conseguinte, o PRAC recomendou a alteração dos termos da autorização de introdução no mercado do Lemtrada.

#### **Parecer do CHMP**

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.