

Anexa IV

Concluzii științifice

Concluzii științifice

În timpul evaluării raportului periodic actualizat privind siguranța (RPAS) pentru Lemtrada EMEA/H/C/PSUSA/00010055/201809), au fost evidențiate următoarele motive de îngrijorare nou apărute și grave privind siguranța care se adaugă profilului de siguranță cunoscut al alemtuzumabului și care au creat îngrijorări majore Comitetului consultativ pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC):

- Decese: Pe durata procedurii RPAS s-au identificat mai multe cazuri de deces, care indică faptul că este posibil ca recomandările actuale privind monitorizarea să fie insuficiente.
- Reacții adverse cardiovasculare apropiate din punct de vedere temporal cu administrarea în perfuzie a Lemtrada (de exemplu, ischemie cardiacă și infarct miocardic, accident vascular cerebral ischemic și hemoragic, disecție de arteră, hemoragie și embolie pulmonară, vasculită și trombocitopenie), inclusiv o posibilă corelație fiziopatologică cu aceste reacții adverse.
- Afecțiuni mediate imun cum ar fi hepatită autoimună, leziune hepatică, afectare a sistemului nervos central mediată imun și sindrom Guillain-Barré.

Volumul limitat de informații, inclusiv absența unor informații detaliate privind cazuri individuale, nu a permis evaluarea amănunțită a impactului acestora asupra raportului beneficiu-risc al Lemtrada, având în vedere constrângerile temporale asociate evaluării RPAS.

Având în vedere cele de mai sus, la 11 aprilie 2019, Comisia Europeană (CE) a declanșat o procedură în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și a solicitat agenției să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc pentru medicamentul Lemtrada, care este autorizat prin procedură centralizată. CE a solicitat agenției să emită o recomandare prin care să indice dacă autorizația de punere pe piață relevantă trebuie menținută, modificată, suspendată sau revocată.

În plus, CE a solicitat agenției să emită cât mai curând posibil o recomandare cu privire la necesitatea unor măsuri provizorii pentru a asigura utilizarea sigură și eficace a acestui medicament.

Recomandarea actuală se referă doar la măsurile provizorii recomandate de PRAC pentru Lemtrada, pe baza datelor preliminare disponibile în acest moment. Aceste măsuri provizorii nu aduc atingere rezultatului analizei aflate în curs în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Lemtrada (alemtuzumabul) este indicat la pacienți adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR), cu boală activă, definită pe baza caracteristicilor clinice sau imagistice. Scleroza multiplă (SM) este o afecțiune inflamatorie și neurodegenerativă a sistemului nervos central care se caracterizează prin inflamație, demielinizare și depleție neuronală. În patogeneza SM sunt implicate atât limfocitele T cât și limfocitele B. Alemtuzumabul se leagă de CD52, un antigen aflat pe suprafața celulelor care prezintă niveluri înalte pe suprafața ambelor tipuri de limfocite, T și B, și nivel mai redus pe suprafața celulelor ucigașe (*natural killer*), monocitelor și macrofagelor. CD52 este prezent în proporție foarte redusă sau absent pe suprafața neutrofilelor, plasmocitelor sau celulelor stem medulare. Acțiunea alemtuzumabului este mediată de citoliză celulară dependentă de anticorpi și de liză realizată de complement după legarea de suprafața limfocitelor T și B. Mecanismul prin care alemtuzumabul își exercită efectele terapeutice în SM nu este încă elucidat, însă este posibil să implice imunomodulare prin depleția și refacerea populației limfocitare.

În timpul procedurii de evaluare a raportului periodic actualizat privind siguranța (RPAS) pentru Lemtrada referitor la perioada cuprinsă între 13 septembrie 2017 și 12 septembrie 2018, a fost disponibil un volum limitat de informații referitoare la motivele de îngrijorare nou apărute și grave privind siguranța, fără a exista informații detaliate privind cazurile individuale, condiții care nu permit realizarea unei evaluări amănunțite. Aceste motive de îngrijorare privind siguranța se corelează cu:

Reacții cardiovasculare (inclusiv cerebrovasculare) asociate din perspectivă temporală cu administrarea de alemtuzumab

Au fost identificate mai multe cazuri de reacții cardiovasculare diverse, apropiate din punct de vedere temporal cu administrarea de alemtuzumab. Multe dintre acestea au pus în pericol viața sau au dus la deces.

Aceste reacții cardiovasculare au avut în comun apropierea din perspectivă temporală de administrarea în perfuzie a alemtuzumabului, având în vedere că majoritatea cazurilor au survenit în timpul ciclului de tratament sau în 1-3 zile după ultima perfuzie administrată. Această corelație temporală cu administrarea în perfuzie a alemtuzumabului sugerează o relație cauzală. Se remarcă faptul că, în unele cazuri, s-a înregistrat creșterea tensiunii arteriale. În conformitate cu recomandările existente, se efectuează monitorizarea reacțiilor asociate administrării în perfuzie (RAP) pe durata acesteia și timp de două ore după încheierea ei. În pofida acestor recomandări, în majoritatea cazurilor a fost imposibil de prevăzut apariția acestor reacții cardiovasculare înainte de externare, iar reacțiile au survenit în afara mediului spitalicesc. Prin urmare, există îndoieli că măsurile actuale de minimizare a riscului reușesc să diminueze riscul de apariție a acestor reacții cardiovasculare.

Reacții mediate imun

Tulburările autoimune reprezintă un risc important care a fost identificat în legătură cu alemtuzumabul. Au fost identificate reacții mediate imun noi, care pun viața în pericol și care ar putea duce la deces.

S-au identificat cazuri de limfohistiocitoză hemofagocitară (LHH). LHH este o afecțiune care pune viața în pericol, de tip inflamație excesivă severă provocată de proliferarea necontrolată a limfocitelor și a macrofagelor activate. Din punct de vedere al reperului temporal al debutului, acesta a corespuns momentului la care a survenit reconstituirea imună după depleția limfocitelor B și T consecutivă tratamentului cu Lemtrada.

În plus, s-au raportat mai multe cazuri de hepatită autoimună (HAI), inclusiv care au dus la deces.

Cazurile de LHH și HAI sugerează că, în pofida recomandărilor privind monitorizarea intensivă și atenției acordate reacțiilor mediate imun timp de până la 48 de luni după ultimul ciclu de tratament, nu a fost posibil luarea de măsuri adecvate care să permită depistarea lor relativ precoce. Prin urmare, există îndoieli că măsurile actuale de minimizare a riscului sunt eficiente.

Raportările din literatura de specialitate^{1, 2, 3} au evidențiat apariția unor leziuni la nivelul sistemului nervos central (SNC) mediate de celulele B cu debut în interval de 6 luni după administrarea în perfuzie a alemtuzumabului. Aceste cazuri se caracterizează prin leziuni specifice vizibile prin imagistică prin rezonanță magnetică (RMN) și un număr total neașteptat de mare de celule B, care

1 Haghighi 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

poate indica o activare a bolii mediată de celulele B. Având în vedere aceste aspecte, autorii lucrărilor emit ipoteza că, în cazuri rare, o reacție autoimună ar putea fi orientată împotriva SNC.

Decese

Mai multe dintre tipurile de risc sever corelate cu alemtuzumab au dus la deces în pofida monitorizării pacienților și a respectării măsurilor actuale de minimizare a riscului, cum ar fi utilizarea premedicației.

Deși eficacitatea alemtuzumabului la pacienții cu SMRR este bine stabilită, există posibilitatea ca aceste preocupări noi și serioase privind siguranța să afecteze raportul beneficiu-risc asociat cu Lemtrada. În plus, există incertitudini majore că măsurile de minimizare a riscului în vigoare în prezent sunt suficiente pentru a gestiona în mod adecvat riscurile asociate cu alemtuzumabul, la populația țintă pentru care este indicat.

Având în vedere severitatea reacțiilor observate și până la finalizarea analizei amănunțite a datelor, este adecvat să se limiteze expunerea altor pacienți la alemtuzumab, prin introducerea de modificări în informațiile referitoare la produs.

Prin urmare, PRAC a recomandat ca tratamentul cu Lemtrada să fie inițiat de acum înainte numai la pacienți adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă cu un nivel înalt de activitate a bolii în pofida unui ciclu de tratament complet și adecvat cu cel puțin două alte terapii modificatoare ale evoluției bolii sau la pacienți adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă cu nivel înalt de activitate a bolii la care restul terapiilor modificatoare ale evoluției bolii sunt contraindicate sau inadecvate din alte motive.

În plus, PRAC a considerat important ca măsurile de minimizare a riscului recomandate în cadrul evaluării procedurii RPAS în vigoare să fie implementate de asemenea împreună cu măsurile provizorii. PRAC a recomandat drept componentă a procedurii RPAS adăugarea unor avertismente referitoare la reacții severe corelate din perspectivă temporală cu administrarea în perfuzie a alemtuzumab, inclusiv hemoragie la nivelul alveolelor pulmonare, infarct miocardic, accident vascular cerebral (inclusiv AVC ischemic și hemoragic), disecție de arteră la nivel cervico-cefalic (de exemplu, arteră vertebrală, carotidă). Avertismente noi privind hepatita autoimună, leziunile hepatice și limfohistiocitoza hemofagocitară sunt de asemenea adăugate. În plus, se adaugă următoarele reacții adverse noi: hemoragie la nivelul alveolelor pulmonare, limfohistiocitoză hemofagocitară, infarct miocardic, accident vascular cerebral (inclusiv AVC ischemic și hemoragic), disecție de arteră la nivel cervico-cefalic și neutropenie.

Motive pentru recomandarea PRAC

Întrucât

- PRAC a considerat că procedura intră sub incidența articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, pe baza datelor de farmacovigilență pentru Lemtrada, în special având în vedere necesitatea măsurilor provizorii în conformitate cu articolul 20 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, în temeiul motivelor invocate la articolul 116 din Directiva 2001/83/CE.
- PRAC a analizat datele disponibile privind reacțiile cardiovasculare, inclusiv date furnizate de deținătorul autorizației de punere pe piață în contextul procedurii RPAS. Au fost identificate mai multe cazuri cu reacții cardiovasculare diverse, inclusiv hemoragii la nivelul alveolelor pulmonare, infarct miocardic și accident vascular cerebral ischemic și hemoragic, dar și disecție de arteră. Multe dintre acestea au pus în pericol viața sau au dus la deces. Aceste reacții

cardiovasculare au avut în comun apropierea din perspectivă temporală de administrarea în perfuzie a alemtuzumabului, ceea ce sugerează o relație cauzală.

- De asemenea, PRAC a analizat datele disponibile privind reacțiile adverse mediate imun, inclusiv date furnizate de deținătorul autorizației de punere pe piață în contextul procedurii RPAS. Au fost identificate reacții adverse mediate imun noi care pun viața în pericol și care ar putea duce la deces, inclusiv limfohistiocitoză hemofagocitară și hepatită autoimună. De asemenea, PRAC a ținut cont de faptul că raportările din literatura de specialitate au evidențiat apariția unor leziuni la nivelul sistemului nervos central (SNC) mediate de celulele B cu debut în 6 luni după administrarea în perfuzie a alemtuzumab.
- În plus, au fost identificate mai multe cazuri de deces atât în literatura de specialitate cât și în baza de date Eudravigilance. Informațiile provenite dintr-o serie de cazuri de deces indică faptul că este posibil ca recomandările actuale privind monitorizarea să fie insuficiente.
- PRAC a remarcat că, deși eficacitatea alemtuzumabului la pacienții cu scleroză multiplă recurent-remisivă este bine stabilită, aceste preocupări noi și serioase privind siguranța pot afecta raportul beneficiu-risc asociat cu Lemtrada și că, până la finalizarea unei recenzii amănunțite, limitarea expunerii pacienților la alemtuzumab este o măsură provizorie adecvată. Prin urmare, ținând cont de severitatea reacțiilor observate, PRAC a recomandat introducerea unor modificări provizorii în informațiile referitoare la produs în vederea restricționării utilizării de acum înainte a tratamentului cu alemtuzumab la pacienți adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă cu un nivel înalt de activitate a bolii în pofida unui ciclu de tratament complet și adecvat cu cel puțin două alte terapii modificatoare ale evoluției bolii sau la pacienți adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă cu nivel înalt de activitate a bolii la care restul terapiilor modificatoare ale evoluției bolii sunt contraindicate sau inadecvate din alte motive.
- În plus, PRAC a considerat important ca măsurile de minimizare a riscului recomandate în cadrul evaluării procedurii RPAS în vigoare să fie implementate, de asemenea, împreună cu măsurile provizorii. PRAC a recomandat drept componentă a procedurii RPAS adăugarea unor avertismente referitoare la reacții severe corelate din perspectivă temporală cu administrarea în perfuzie a alemtuzumabului, inclusiv hemoragie la nivelul alveolelor pulmonare, infarct miocardic, accident vascular cerebral (inclusiv AVC ischemic și hemoragic), disecție de arteră la nivel cervico-cefalic (de exemplu, arteră vertebrală, carotidă). Avertismente noi privind hepatita autoimună, leziunile hepatice și limfohistiocitoza hemofagocitară sunt de asemenea adăugate. În plus, se adaugă următoarele reacții adverse noi: hemoragie la nivelul alveolelor pulmonare, limfohistiocitoză hemofagocitară, infarct miocardic, accident vascular cerebral (inclusiv AVC ischemic și hemoragic), disecție de arteră la nivel cervico-cefalic și neutropenie.

Având în vedere cele de mai sus, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Lemtrada (alemtuzumab) rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor provizorii convenite pentru informațiile referitoare la produs. În consecință, comitetul recomandă modificarea condițiilor din autorizația de punere pe piață pentru Lemtrada (alemtuzumab).

Această recomandare nu aduce atingere concluziilor finale ale procedurii aflate în curs în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.