

## **Anexa IV**

### **Concluzii științifice**

## Concluzii științifice

### Informații generale

Pe parcursul evaluării raportului periodic actualizat privind siguranța (RPAS) pentru Lemtrada (EMA/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 pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigență (PRAC):

- decese: pe parcursul procedurii RPAS s-au identificat mai multe cazuri de deces, care indică posibilitatea ca recomandările actuale privind monitorizarea să fie insuficiente;
- evenimente adverse cardiovasculare survenite în strânsă asociere temporală cu administrarea Lemtrada în perfuzie (de exemplu, ischemie cardiacă și infarct miocardic, accident vascular cerebral ischemic și hemoragic, disecție de arteră, hemoragie și embolie pulmonară, vasculită și trombocitopenie), care indică o posibilă corelație fiziopatologică cu aceste reacții adverse;
- boli mediate imun, cum ar fi hepatită autoimună, leziune hepatică, afectare a sistemului nervos central mediată imun și sindrom Guillain-Barré.

În timpul evaluării PSUSA au fost disponibile informații limitate privind aceste motive de îngrijorare, existând inclusiv o lipsă de informații detaliate asupra cazurilor individuale, ceea ce a făcut imposibilă o evaluare aprofundată.

Ca urmare, la 10 aprilie 2019, Comisia Europeană (CE) a declanșat, pe baza datelor de farmacovigență, o procedură în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și a solicitat ca PRAC să evalueze motivele de îngrijorare de mai sus și impactul lor asupra raportului beneficiu-risc pentru Lemtrada și să emită o recomandare prin care să indice dacă autorizația de punere pe piață relevantă trebuie menținută, modificată, suspendată sau revocată.

La inițierea procedurii au fost introduse măsuri provizorii pentru a proteja pacienții pe parcursul evaluării detaliate. Ca măsură provizorie, s-a recomandat ca *tratamentul cu Lemtrada să fie inițiat de acum înainte numai la pacienți adulți cu scleroză multiplă recurent-remisivă foarte activă 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 foarte activă la care restul terapiilor modificatoare ale evoluției bolii sunt contraindicate sau necorespunzătoare din alte motive.*

### Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Eficacitatea alemtuzumabului asupra mai multor parametri ai bolii la pacienții cu scleroză multiplă recurent-remisivă este bine stabilită și s-a menținut pe parcursul unei perioade de urmărire de lungă durată. Acest nivel de eficacitate este prezent la o gamă largă de populații de pacienți, fapt dovedit de consecvența rezultatelor obținute la diverse subgrupe de participanți la studiile clinice cu alemtuzumab.

În cadrul reevaluării curente au fost evaluate mai multe riscuri grave asociate cu Lemtrada, din categoria celor invalidante și care pun în pericol viața. Sindromul coronarian acut și evenimentele cerebrovasculare, printre care disecția de arteră și accidentul vascular cerebral hemoragic, hemoragia pulmonară și trombocitopenia tranzitorie, au fost identificate ca riscuri în strânsă asociere temporală cu

administrarea în perfuzie a alemtuzumabului. Se consideră că aceste riscuri sunt legate de sindromul de eliberare de citokine, care a fost descris în literatura pentru alemtuzumab<sup>1,2</sup>.

În urma reevaluării, s-a reconfirmat că Lemtrada cauzează boli autoimune secundare, printre care hepatită autoimună, tiroidită, purpură trombocitopenică imună, hemofilie A dobândită, nefropatii, citopenii și reacții imunologice grave, cum ar fi limfohistiocitoza hemofagocitară. De asemenea, în asociere cu Lemtrada au fost identificate cazuri de poliautoimunitate.

Pe parcursul procedurii au fost identificate și alte reacții adverse noi, cum ar fi reactivarea virusului Epstein-Barr, care sunt de asemenea considerate asociate cu Lemtrada.

O caracteristică generală a alemtuzumabului, cu impact asupra profilului său de siguranță și asupra gestionării riscurilor, este efectul foarte îndelungat al tratamentului, care duce și la un regim de administrare rară. Astfel, din cauza efectului de lungă durată al alemtuzumabului, întreruperea tratamentului are o valoare limitată din perspectiva gestionării riscurilor.

Nu a fost identificat niciun biomarker sau marker surogat pentru pacienții expuși riscului de sindrom grav de eliberare de citokine sau riscului de autoimunitate. Prin urmare, multe dintre riscurile nou identificate în asociere cu Lemtrada sunt imprevizibile și în mare măsură inevitabile. În aceste circumstanțe, este necesară restricționarea utilizării alemtuzumabului la acei pacienți care pot obține cele mai multe beneficii în urma tratamentului și care ar putea fi dispuși să accepte riscurile grave asociate cu tratamentul. Nu este vorba doar de restricționarea indicației terapeutice, ci și de contraindicații la subpopulațiile care, din cauza factorilor de risc, se anticipează a fi expuse unui risc crescut de a dezvolta reacțiile adverse grave.

În acest context, ținând cont și de recomandarea SAG, PRAC a concluzionat că Lemtrada trebuie indicat ca terapie unică de modificare a bolii la adulții cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR) pentru următoarele grupe de pacienți:

- pacienți cu nivel înalt de activitate a bolii în pofida unui ciclu de tratament complet și adecvat cu cel puțin o altă terapie modificatoare a evoluției bolii (TMB); sau
- pacienți cu scleroză multiplă recurent-remisivă severă, cu evoluție rapidă, definită prin 2 sau mai multe recidive invalidante în decurs de un an și cu una sau mai multe leziuni evidențiate cu gadolinu pe IRM cerebral sau cu o creștere semnificativă a încărcăturii lezionale T2 față de un IRM recent.

Prin această concluzie, PRAC admite că inițierea timpurie a unor TMB cu eficacitate înaltă la pacienții cu SMRR cu nivel înalt de activitate (agresivă) sau cu evoluție rapidă este considerată din ce în ce mai mult drept o strategie de prevenire sau de întârziere a deteriorării ireversibile care apare timpuriu în evoluția bolii<sup>3</sup>. Studiile recente privind SMRR, cu urmărire pe termen lung, au demonstrat că terapiile de modificare a evoluției bolii (TMB) reduc proporția de pacienți care evoluează până la SMSP, în comparație cu proporția de pacienți netratați care evoluează tot la SMSP.

În plus, atunci când se alege cel mai adecvat și mai eficace tratament pentru pacient, trebuie să se țină cont și de profilul de siguranță și de posibilitatea gestionării efective a riscurilor. Medicamentul trebuie contraindicat la grupele de pacienți vulnerabili, cum ar fi cei cu infecții active severe până la remisia completă, cei cu hipertensiune arterială necontrolată, cei cu antecedente de disecție a arterelor

---

<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.

cervicocefalice, de accident vascular cerebral, de angină pectorală sau de infarct miocardic, precum și la pacienții cu coagulopatie cunoscută, aflați în tratament cu medicamente antiagregante sau anticoagulante. De asemenea, medicamentul trebuie contraindicat la pacienții cu alte boli autoimune concomitente (altele decât SM), pentru a minimiza riscul de dezvoltare de boli autoimune suplimentare.

Pentru a se asigura monitorizarea corespunzătoare a pacienților înainte, în timpul și după perfuzia cu alemtuzumab, precum și diagnosticarea rapidă și tratamentul prompt și adecvat al riscurilor menționate anterior, perfuzia cu alemtuzumab trebuie administrată într-un spital în care există specialiști și echipamente adecvate gestionării riscurilor. Deținătorul autorizației de punere pe piață a propus să fie incluse și centrele specializate în administrarea perfuziilor, cu acces imediat la terapie intensivă. Totuși, în opinia PRAC, pentru a dispune de specialiști din alte discipline medicale (de exemplu, cardiologi) și de echipamente pentru diagnosticarea și gestionarea promptă a reacțiilor adverse este nevoie de un cadru spitalicesc. PRAC a analizat oportunitatea recomandării unei perioade mai lungi de urmărire în spital (de până la 5 zile după ultima perfuzie), pentru a permite identificarea și gestionarea promptă a reacțiilor adverse grave care pot apărea. Totuși, în cele din urmă s-a considerat că este posibil ca spitalizarea mai îndelungată să nu fie fezabilă și că, astfel cum a evidențiat SAG, există puține date care să indice că aceasta va avea un impact substanțial asupra gestionării reacțiilor adverse ulterioare perfuziei.

De asemenea, s-a propus introducerea de noi instrucțiuni privind perfuzia, care să permită identificarea și gestionarea timpurie a reacțiilor adverse grave asociate temporal cu administrarea perfuziei. Pe lângă monitorizarea atentă a funcției cardiovasculare înainte, în timpul și după perfuzie, acestea cuprind și recomandări noi privind numărarea plachetelor sanguine în timpul ciclului de perfuzare și testarea lunară a transaminazelor hepatice după perfuzie.

În prezent, se recomandă urmărirea pacienților din motive de siguranță începând cu inițierea primului ciclu de tratament și până la 48 de luni după ultimul ciclu de tratament. Totuși, în unele cazuri individuale, afecțiunile autoimune pot apărea sau pot fi diagnosticate tardiv, astfel încât profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să fie conștienți de această posibilitate.

Au fost raportate cazuri de embolie pulmonară, vasculită, boli autoimune ale sistemului nervos central și sindrom Guillain-Barré. Dovezile actuale sunt insuficiente pentru a concluziona cu privire la relația de cauzalitate cu Lemtrada. Există incertitudini cu privire la potențiala relație de cauzalitate cu o serie de alte reacții adverse autoimune raportate ca asociate temporal cu administrarea Lemtrada, acestea trebuind să fie monitorizate atent și în viitor.

În cadrul viitoarelor RPAS, este de așteptat ca deținătorul autorizației de punere pe piață să prezinte evaluări cumulative și să discute următoarele motive de îngrijorare: vasculita, inflamația SNC, sindromul Guillain-Barré, diabetul de tip 1, sindromul miastenic, miozita, sarcoidoza, pneumonita și hepatita EBV.

Un motiv de îngrijorare este și rata deceselor raportate ulterior punerii pe piață, inclusiv a celor cu o perioadă de latență scurtă după administrarea perfuziei cu alemtuzumab. De asemenea, s-a remarcat vârsta relativ tânără a pacienților care au decedat într-o perioadă scurtă de timp (30 de zile) după tratamentul cu Lemtrada. În vederea clarificării acestor motive de îngrijorare este necesar un studiu de siguranță post-autorizare.

De asemenea, este necesar un studiu care să evalueze eficacitatea măsurilor de reducere la minimum a riscurilor adoptate în cursul acestei reevaluări. Având în vedere natura gravă și imprevizibilă a reacțiilor adverse nou identificate, este important să se afle dacă noile măsuri puse în aplicare sunt respectate în practica clinică.

Deținătorul autorizației de punere pe piață pentru Lemtrada va disemina și o comunicare directă adresată profesioniștilor în domeniul sănătății, pentru a-i informa cu privire la rezultatele acestei reevaluări; de asemenea, vor fi actualizate materialele educaționale adresate atât profesioniștilor din domeniul sănătății, cât și pacienților.

Având în vedere cele de mai sus, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Lemtrada rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor din informațiile referitoare la produs, a realizării materialelor educaționale și a activităților de farmacovigilență suplimentare precizate mai sus. În consecință, PRAC a recomandat modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață pentru Lemtrada.

### **Motive pentru recomandarea PRAC**

#### **Întrucât**

- Comitetul a analizat procedura prevăzută la articolul 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 pentru Lemtrada.
- PRAC a reevaluat datele disponibile în prezent privind cazurile de deces, de evenimente adverse cardiovasculare asociate temporal cu administrarea Lemtrada în perfuzie și de boli mediate imun obținute după punerea pe piață și din studiile clinice, inclusiv datele prezentate în scris și în cadrul unei explicații verbale. De asemenea, PRAC a ținut cont de opiniile exprimate de grupul consultativ științific pentru neurologie.
- PRAC a concluzionat că, în strânsă asociere temporală cu perfuzia cu Lemtrada, este posibil să apară ischemie miocardică, infarct miocardic, accident vascular cerebral hemoragic, disecție de artere cervicocefalice, hemoragie alveolară pulmonară și trombocitopenie. De asemenea, PRAC a concluzionat că alemtuzumabul este asociat cu boli mediate imun, cum ar fi hepatita autoimună, hemofilia A și limfohistiocitoza hemofagocitară (HLH), care pot apărea cu o întârziere de câteva luni până la câțiva ani după ultimul tratament. PRAC a remarcat că aceste riscuri, care sunt grave și în unele cazuri au o evoluție letală, sunt în mare măsură imprevizibile.
- În consecință, PRAC a recomandat ca tratamentul cu Lemtrada să fie restricționat la pacienți cu scleroză multiplă recurent-remisivă foarte activă din următoarele grupe de pacienți:
  - pacienți cu boală foarte activă în pofida unui ciclu de tratament complet și adecvat cu cel puțin o terapie modificatoare a evoluției bolii; sau
  - pacienți cu scleroză multiplă recurent-remisivă severă, cu evoluție rapidă, definită prin 2 sau mai multe recidive invalidante în decurs de un an și cu una sau mai multe leziuni evidențiate cu gadolinu pe IRM cerebral sau cu o creștere semnificativă a încărcăturii lezionale T2 față de un IRM recent.
- De asemenea, Lemtrada trebuie să fie contraindicat la pacienții cu:
  - infecții active severe până la remisia completă;
  - hipertensiune arterială necontrolată;
  - antecedente de disecție a arterelor cervicocefalice;
  - antecedente de accident vascular cerebral;
  - antecedente de angină pectorală sau de infarct miocardic;
  - coagulopatie, în tratament cu medicamente antiagregante sau anticoagulante;

- boli autoimune concomitente, altele decât scleroza multiplă.
- În plus, PRAC a recomandat ca Lemtrada să fie administrat doar în mediu spitalicesc cu acces imediat la terapie intensivă.
- De asemenea, PRAC a făcut recomandări suplimentare privind monitorizarea pacienților înainte, în timpul și după perfuzie, astfel încât să se asigure diagnosticarea și tratarea promptă a reacțiilor adverse.
- PRAC a considerat că, având în vedere natura gravă și imprevizibilă a riscurilor și faptul că măsurile de reducere la minimum a riscurilor reprezintă elementul esențial pentru asigurarea unui raport beneficiu-risc pozitiv, este necesar un studiu privind utilizarea medicamentului care să evalueze eficacitatea măsurilor de reducere la minimum a riscurilor.
- De asemenea, PRAC a considerat că datele disponibile în prezent privind incidența mortalității sunt limitate și, prin urmare, deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să investigheze incidența mortalității la pacienții tratați cu Lemtrada prin comparație cu o populație relevantă de pacienți.

Având în vedere cele de mai sus, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Lemtrada rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor din informațiile referitoare la produs, a realizării materialelor educaționale și a activităților de farmacovigilență suplimentare precizate mai sus.

În consecință, PRAC a recomandat modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață pentru Lemtrada.

#### **Avizul CHMP**

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.