Allegato IV

Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

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 preoccupazioni sotto il profilo della sicurezza in aggiunta al profilo di sicurezza noto di alemtuzumab, che hanno sollevato preoccupazioni rilevanti per il comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC).

- Casi mortali: Nel corso della procedura PSUSA sono stati individuati diversi casi mortali, 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-Barre.

La limitatezza delle informazioni, compresa la mancanza di informazioni dettagliate sui singoli casi, ha impedito una valutazione approfondita del loro impatto sul rapporto rischi/benefici di Lemtrada in considerazione dei vincoli di tempo per la valutazione PSUSA.

Alla luce di quanto precede, l'11 aprile 2019 la Commissione europea (CE) ha avviato una procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 e ha chiesto all'Agenzia di valutare le suddette preoccupazioni in termini di sicurezza e il loro impatto sul rapporto rischi/benefici per il medicinale autorizzato a livello centrale Lemtrada. La Commissione europea ha invitato l'Agenzia a formulare un parere riguardo all'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio di tale medicinale.

Inoltre, la Commissione europea ha chiesto all'Agenzia di esprimere quanto prima un parere in merito alla necessità di adottare misure provvisorie per garantire l'uso sicuro ed efficace di tale medicinale.

La presente raccomandazione riguarda unicamente le misure provvisorie raccomandate dal PRAC per Lemtrada in base ai dati preliminari attualmente disponibili. Tali misure provvisorie non pregiudicano l'esito della procedura di esame in corso ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004.

Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

Lemtrada (alemtuzumab) è indicato per i pazienti adulti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente (SMRR) con malattia attiva definita clinicamente o attraverso le immagini di risonanza magnetica. La sclerosi multipla (SM) è una malattia infiammatoria e neurodegenerativa del sistema nervoso centrale, caratterizzata da infiammazione, demielinazione e perdita neuronale. Nella patogenesi della sclerosi multipla sono coinvolti i linfociti sia T che B. Alemtuzumab si lega a CD52, un antigene superficiale delle cellule presente in alte concentrazioni sui linfociti T e B e in concentrazioni più basse sulle cellule natural killer (NK), monociti e macrofagi. CD52 è rilevabile in basse concentrazioni, o non è rilevabile, su neutrofili, cellule del plasma o cellule del midollo osseo. Alemtuzumab agisce mediante citolisi delle cellule anticorpo-dipendente e lisi mediata da complemento a seguito del legame fra la superficie della cellula e i linfociti T e B. Il meccanismo mediante il quale alemtuzumab esercita il suo effetto terapeutico sulla SM non è noto, ma può comportare effetti immunomodulatori con la deplezione e il ripopolamento dei linfociti.

Nel corso della valutazione del rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUSA) di Lemtrada, che ha coperto il periodo compreso tra il 13 settembre 2017 e il 12 settembre 2018, erano disponibili informazioni limitate sulle nuove e gravi preoccupazioni in materia di sicurezza, compresa la mancanza di informazioni dettagliate sui singoli casi, impedendo una valutazione approfondita. Tali preoccupazioni in materia di sicurezza riguardano:

Reazioni cardiovascolari (comprese quelle cerebrovascolari) associate temporaneamente alla somministrazione di alemtuzumab

Sono stati individuati numerosi casi di diverse reazioni cardiovascolari con uno stretto rapporto temporale con la somministrazione di alemtuzumab, molte delle quali potenzialmente letali o fatali.

Comune a queste reazioni cardiovascolari è stato uno stretto rapporto temporale con un'infusione di alemtuzumab, in quanto la maggior parte dei casi si è verificata durante il trattamento o nel periodo di 1-3 giorni successivi all'ultima infusione. Questo rapporto temporale con le infusioni di alemtuzumab suggerisce un nesso di causalità. Si osserva che in alcuni casi è stato documentato un aumento della pressione arteriosa. Secondo le raccomandazioni esistenti, l'osservazione di reazioni associate all'infusione deve essere effettuata durante l'infusione e nelle due ore successive. Nonostante tali raccomandazioni, nella maggior parte dei casi non è stato possibile prevedere queste reazioni cardiovascolari prima delle dimissioni dall'ospedale e le reazioni si sono verificate al di fuori di una struttura ospedaliera. Si dubita pertanto se le attuali misure di minimizzazione del rischio siano in grado di mitigare il rischio di insorgenza di queste reazioni cardiovascolari.

Reazioni immuno-mediate

I disturbi autoimmuni sono un grave rischio identificato per alemtuzumab. Sono state individuate nuove reazioni immuno-mediate potenzialmente letali o fatali.

Sono stati individuati casi di linfocitosi emofagocitica (HLH). L'HLH è una condizione potenzialmente letale di grave iperinfiammazione causata dalla proliferazione incontrollata di linfociti e macrofagi attivati. L'inizio temporale corrispondeva al momento della ricostituzione del sistema immunitario dopo la deplezione dei linfociti B e T a seguito del trattamento con Lemtrada.

Sono stati inoltre segnalati diversi casi di epatite autoimmune (AIH), anche mortali.

I casi di HLH e AIH suggeriscono che, nonostante le raccomandazioni per un monitoraggio intenso e l'attenzione alle reazioni immuno-mediate fino ai 48 mesi successivi all'ultimo ciclo di trattamento, non è stato possibile adottare misure adeguate per individuarli con sufficiente anticipo. Si dubita pertanto se le attuali misure di minimizzazione del rischio siano efficaci.

La letteratura^{1, 2, 3} ha evidenziato lesioni del sistema nervoso centrale (SNC) mediate dalla cellula B con inizio temporale 6 mesi dopo l'infusione di alemtuzumab. Questi casi sono caratterizzati da specifiche lesioni riscontrabili da immagini di risonanza magnetica e da una conta totale inaspettata di cellule B, che possono suggerire l'attivazione della malattia mediata dalla cellula B. Su questa base, gli

1 Haghikia A et al. Severe B-cell-mediated CNS disease secondary to alemtuzumab therapy (Grave patologia del sistema nervoso centrale mediata dalla cellula B secondaria alla terapia con alemtuzumab). *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 (Attivazione della malattia durante la terapia con alemtuzumab in 3 pazienti affetti da sclerosi multipla). *Neurology.* 2018 Feb; 90(7): e601-e605

3 Willis M et al., An observational study of alemtuzumab following fingolimod for multiple sclerosis (Studio osservazionale di alemtuzumab a seguito di fingolimod per la sclerosi multipla). *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017 Jan; 4(2): e320

autori dei documenti ipotizzano che una reazione autoimmune potrebbe essere diretta al sistema nervoso centrale in rari casi.

Casi mortali

Molti dei gravi rischi connessi a alemtuzumab hanno dato origine a esiti fatali, nonostante il monitoraggio dei pazienti e l'adesione alle attuali misure di minimizzazione dei rischi, come la premedicazione.

Sebbene l'efficacia di alemtuzumab nei pazienti affetti da SMRR sia ben consolidata, queste preoccupazioni emergenti e gravi in termini di sicurezza possono incidere sul rapporto rischi/benefici di Lemtrada. Sussistono inoltre seri dubbi sul fatto che le misure di minimizzazione del rischio attualmente in vigore siano sufficienti per gestire in modo adeguato i rischi associati a alemtuzumab nell'attuale popolazione bersaglio.

In considerazione della gravità degli eventi osservati e fino alla conclusione di un esame approfondito dei dati, è opportuno limitare l'esposizione di nuovi pazienti a alemtuzumab mediante l'introduzione di modifiche alle informazioni sul prodotto.

Pertanto, il PRAC ha raccomandato che un nuovo trattamento con Lemtrada dovrebbe essere avviato soltanto nei pazienti adulti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente molto 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 molto attiva quando tutti gli altri trattamenti modificanti la malattia sono controindicati o altrimenti inadatti.

Inoltre, il PRAC ha ritenuto importante che unitamente alle misure provvisorie siano attuate anche le misure di minimizzazione del rischio raccomandate nell'ambito della valutazione dell'attuale procedura PSUSA. Nell'ambito della procedura PSUSA il PRAC ha raccomandato l'aggiunta di avvertenze relative alle reazioni gravi associate temporaneamente all'infusione di alemtuzumab, tra cui emorragia alveolare polmonare, infarto del miocardio, ictus (compreso ictus ischemico e ictus emorragico), dissezione delle arterie cervicocefaliche (per esempio vertebrale, carotidea). Sono inoltre aggiunte nuove avvertenze relative all'epatite autoimmune, alle lesioni epatiche e alla linfoistocitosi emofagocitica. Sono aggiunte inoltre le seguenti nuove reazioni avverse: emorragia alveolare polmonare, linfoistocitosi emofagocitica, infarto del miocardio, ictus (compreso ictus ischemico ed emorragico), dissezione delle arterie cervicocefaliche e neutropenia.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerando quanto segue:

- il PRAC ha esaminato la procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 derivante da dati relativi alla farmacovigilanza per Lemtrada, in particolare per quanto riguarda la necessità di misure provvisorie a norma dell'articolo 20, paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 726/2004, tenendo conto dei motivi di cui all'articolo 116 della direttiva 2001/83/CE.
- Il PRAC ha esaminato i dati disponibili sulle reazioni cardiovascolari, compresi i dati forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nel contesto della procedura PSUSA. Sono stati individuati numerosi casi di varie reazioni cardiovascolari, tra cui emorragia alveolare polmonare, infarto del miocardio, ictus ischemico ed emorragico e dissezione arteriosa. Molti di questi casi erano potenzialmente letali o fatali. Comune a queste reazioni cardiovascolari è stato uno stretto rapporto temporale con un'infusione di alemtuzumab, che suggerisce un nesso di causalità.

- Il PRAC ha inoltre esaminato i dati disponibili sugli eventi avversi immuno-mediati, compresi i dati forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio nel contesto della procedura PSUSA. Sono state individuate nuove reazioni avverse immuno-mediate potenzialmente letali o fatali, tra cui linfocitocitosi emofagocitica ed epatite autoimmune. Il PRAC ha osservato altresì che la recente letteratura ha evidenziato lesioni del sistema nervoso centrale (SNC) mediate dalla cellula B con inizio temporale 6 mesi dopo l'infusione di alemtuzumab.
- Inoltre, sono stati individuati diversi casi mortali sia nella letteratura sia nella banca dati Eudravigilance. Le informazioni relative ad alcuni casi mortali indicano che le attuali raccomandazioni per il monitoraggio potrebbero essere insufficienti.
- Il PRAC ha osservato che, sebbene l'efficacia di alemtuzumab in pazienti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente sia ben consolidata, queste preoccupazioni emergenti e gravi in materia di sicurezza possano incidere sul rapporto rischi/benefici di Lemtrada e che, fino alla conclusione di un esame approfondito, sarebbe opportuno come misura provvisoria limitare il numero di pazienti esposti a alemtuzumab. Pertanto, in considerazione della gravità degli eventi osservati, il PRAC ha raccomandato di apportare modifiche provvisorie alle informazioni sul prodotto per limitare l'uso di alemtuzumab in nuovi pazienti agli adulti affetti da sclerosi multipla recidivante-remittente molto attiva, nonostante un ciclo di trattamento completo e adeguato con almeno due altri trattamenti modificanti la malattia, o ai pazienti adulti con sclerosi multipla recidivante-remittente molto attiva quando tutti gli altri trattamenti modificanti la malattia sono controindicati o altrimenti inadatti.
- Inoltre, il PRAC ha ritenuto importante che unitamente alle misure provvisorie siano attuate anche le misure di minimizzazione del rischio raccomandate nell'ambito della valutazione dell'attuale procedura PSUSA. Nell'ambito della procedura PSUSA il PRAC ha raccomandato l'aggiunta di avvertenze relative alle reazioni gravi associate temporaneamente all'infusione di alemtuzumab, tra cui emorragia alveolare polmonare, infarto del miocardio, ictus (compreso ictus ischemico e ictus emorragico), dissezione delle arterie cervicocefaliche (per esempio vertebrale, carotidea). Sono inoltre aggiunte nuove avvertenze relative all'epatite autoimmune, alle lesioni epatiche e alla linfocitocitosi emofagocitica. Sono aggiunte inoltre le seguenti nuove reazioni avverse: emorragia alveolare polmonare, linfocitocitosi emofagocitica, infarto del miocardio, ictus (compreso ictus ischemico ed emorragico), dissezione delle arterie cervicocefaliche e neutropenia.

Alla luce di quanto precede, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici di Lemtrada (alemtuzumab) rimanga favorevole, fatte salve le modifiche provvisorie concordate alle informazioni sul prodotto. Il Comitato, di conseguenza, raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Lemtrada (alemtuzumab).

La presente raccomandazione non pregiudica le conclusioni finali della procedura in corso ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004.