

Anness IV

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konklużjonijiet xjentifiċi

Informazzjoni ta' sfond

Matul il-valutazzjoni tar-rapport perjodiku għall-aġġornament dwar is-sigurtà (PSUSA) għal Lemtrada (EMA/H/C/PSUSA/00010055/201809), ġie enfasizzat it-tħassib emergenti u serju ġdid li ġej dwar is-sigurtà flimkien mal-profil tas-sigurtà magħruf ta' alemtuzumab, li qajjem tħassib kbir għall-Kumitat dwar il-Valutazzjoni tar-Riskji tal-Farmakoviġilanza (PRAC):

- Każijiet fatali: Matul il-proċedura tal-PSUSA ġew identifikati diversi każijiet fatali, li jindikaw li r-rakkomandazzjonijiet attwali għall-monitoraġġ jistgħu ma jkunux biżżejjed.
- Avvenimenti avversi kardjovaskulari f'assoċjazzjoni temporali mill-qrib ma' infużjonijiet ta' Lemtrada (eż. iskemija kardijaka u infart mijokardijaku, puplesija iskemika u emorraġika, dissezzjoni arterjali, emorraġija pulmonari u emboliżmu, vaskulite u tromboċitopenija), inkluża l-possibbiltà ta' rabta mekkanikistika ma' dawn l-avvenimenti avversi.
- Mard medjat mis-sistema immuni bħal epatite awtoimmuni, korriment epatiku, marda tas-sistema nervuża ċentrali medjata mis-sistema awtoimmuni u s-Sindrome ta' Guillain-Barré (GBS).

Informazzjoni limitata, inkluż nuqqas ta' informazzjoni dettaljata dwar il-każijiet individwali, kienet disponibbli dwar dan it-tħassib waqt il-valutazzjoni tal-PSUSA, u dan jipprekludi evalwazzjoni bir-reqqa.

Għalhekk, fl-10 ta' April 2019, il-Kummissjoni Ewropea (KE) tat bidu għal proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament(KE) Nru 726/2004 bħala riżultat tad-*data* dwar il-farmakoviġilanza u talbet lill-PRAC jivvaluta t-tħassib dwar is-sigurtà ta' hawn fuq u l-impatt tiegħu fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Lemtrada u biex joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq rilevanti għandhiex tinzamm, tiġu varjata, sospiża jew revokata.

Il-miżuri provvizorji ġew introdotti fil-bidu tal-proċedura biex jiproteġu lill-pazjenti filwaqt li l-evalwazzjoni dettaljata kienet għaddejja. Bħala miżura provvizorja, ġie rakkomandat li *trattament ġdid b'Lemtrada għandu jinbeda biss f'pazjenti adulti bi sklerozi multipla li tirkadi-tbatti attiva ħafna minkejja kors sħiħ u adegwat ta' trattament b'mill-inqas żewġ kuri oħra li jimmodifikaw il-marda, jew f'pazjenti adulti bi sklerozi multipla li tirkadi-tbatti attiva ħafna fejn it-trattamenti l-oħrajn kollha li jimmodifikaw il-marda huma kontraindikati jew inkella mhux adattati.*

Sommarju globali tal-valutazzjoni xjentifika mill-PRAC

L-effikaċja ta' alemtuzumab f'pazjenti bi sklerozi multipla li tirkadi-tbatti f'diversi parametri tal-marda hija stabbilita sew u tinzamm fuq segwitu fit-tul. Dan il-livell ta' effikaċja huwa preżenti f'firxa wiesgħa ta' popolazzjonijiet ta' pazjenti, kif muri mill-konsistenza tas-sejbiet f'diversi sottogruppi ta' parteċipanti fi studji kliniċi b'alemtuzumab.

Bħala parti mir-rieżami attwali, ġew iwwalutati għadd ta' riskji serji, ta' periklu għall-ħajja u ta' diżabbiltà assoċjati ma' Lemtrada. Sindrome koronarju akut u avvenimenti ċerebrovaskulari inklużi dissezzjoni arterjali u puplesija emorraġika, emorraġija pulmonari u tromboċitopenija temporanja ġew identifikati bħala riskji f'assoċjazzjoni temporali mill-qrib bl-infużjoni ta' alemtuzumab. Dawn ir-riskji

huma kkunsidrati li huma relatati mas-sindromu ta' rilaxx taċ-ċitokina, li ġie deskritt fil-letteratura għal alemtuzumab^{1,2}.

Wara r-rieżami, ġie kkonfermat mill-ġdid li Lemtrada jikkawża mard awtoimmuni sekondarju inklużi epatite awtoimmuni, tirojdite, purpura tromboċitopenika immuni, emofilja A akkwizita, nefropatiji, ċitopenji, u reazzjonijiet immunoloġiċi serji bħal limfoistjoċitozi emofagoċitika. Ġew identifikati wkoll każijiet ta' poliawtoimmunità assoċjata ma' Lemtrada.

Matul il-proċedura, ġew identifikati reazzjonijiet avversi ġodda oħra li huma wkoll ikkunsidrati bħala relatati ma' Lemtrada bħal riattivazzjoni tal-virus Epstein-Barr.

Karatteristika ġenerali ta' alemtuzumab li għandha impatt fuq il-profil tas-sigurtà tiegħu u fuq il-ġestjoni tar-riskju huwa l-effett twil ħafna tat-trattament, u b'hekk il-kors tal-għoti mhux frekwenti. Għalhekk, minħabba l-effett fit-tul ta' alemtuzumab, il-waqfien tat-trattament għandu valur limitat minn perspettiva tal-ġestjoni tar-riskju.

L-ebda surrogat jew bijomarkatur għal pazjenti f'riskju għal rilaxx taċ-ċitokina jew awtoimmunità serja ma ġie identifikat. Għalhekk ħafna mir-riskji li għadhom kif ġew identifikati assoċjati ma' Lemtrada huma imprevedibbli u ġeneralment inevitabbli. F'dawn iċ-ċirkostanzi huwa meħtieġ li l-użu ta' alemtuzumab jiġi ristrett għal pazjenti li jistgħu jibbenefikaw l-aktar mit-trattament u li jistgħu jkunu lesti jaċċettaw ir-riskji serji assoċjati mat-trattament. Dan jinkludi mhux biss indikazzjoni terapewtika ristretta iżda wkoll kontraindikazzjonijiet f'subpopolazzjonijiet antiċipati, minħabba fatturi ta' riskju, li huma f'riskju oġġli li jiżviluppaw ir-reazzjonijiet avversi serji.

F'dan il-kuntest, u meta jiġi kkunsidrat ukoll il-parir tal-SAG, il-PRAC ikkonkluda li Lemtrada għandu jiġi indikat bħala terapija waħda li timmodifika l-marda f'adulti bi sklerozi multipla li tirkadi-tbatti (RRMS) attiva ħafna għall-gruppi ta' pazjenti li ġejjin:

- Pazjenti b'mard attiv ħafna minkejja kors ta' trattament sħiħ u adegwat b'tal-anqas terapija waħda li timmodifika l-marda (DMT) jew
- Pazjenti bi sklerozi multipla li tirkadi-tbatti severa li qed tevolvi b'mod rapidu, li hija definita minn żewġ rikaduti jew aktar ta' diżabilità f'sena, u b'leżjoni waħda jew aktar ta' zieda fil-Gadolinium f'MRI tal-moħħ jew zieda sinifikanti fit-tagħbija tal-leżjoni T2 meta mqabbla ma' MRI riċenti preċedenti.

B'din il-konklużjoni, il-PRAC jirrikonoxxi li l-bidu bikri ta' DMTs ta' effikaċja għolja f'pazjenti b'RRMS attiva ħafna (aggressiva) jew li qed tevolvi b'mod rapidu qed jitqies dejjem aktar bħala strategija għall-prevenzjoni jew il-posponiment ta' ħsara irriversibbli li sseħħ kmieni fil-kors tal-marda³. Studji reċenti ta' RRMS b'segwitu fit-tul urew li t-terapiji li jimmodifikaw il-marda (DMTs) inaqqsu l-proporzjon ta' pazjenti li jipprogressaw għal SPMS meta mqabbla mal-proporzjon ta' pazjenti mhux ittrattati li jagħmlu progress.

Barra minn hekk, meta jintgħażel it-trattament l-aktar xieraq u effettiv għall-pazjent, il-profil tas-sigurtà u l-possibbiltà li jiġu ġestiti r-riskji b'mod effettiv għandhom jiġu kkunsidrati wkoll. Gruppi ta' pazjenti vulnerabbli bħal pazjenti b'infjezzjonijiet attivi severi sakemm iseħħ fejqan sħiħ, ipertensjoni mhux ikkontrollata, storja ta' dissezzjoni arterjali tal-arterji ċervikoċefaliċi, ta' puplesija, angina pectoris jew infart mijokardijaku u pazjenti b'koagulopatija magħrufa, fuq terapija kontra l-pjastrini

¹ 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

² 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

³ 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.

jew antikoagulanti, għandhom ikunu kontraindikati. Pazjenti b'mard awtoimmuni konkomitanti ieħor (minbarra MS) għandhom jiġu kontraindikati ukoll sabiex jiġi minimizzat ir-riskju li jiżviluppaw disturbi awtoimmuni oħra.

Sabiex jiġi żgurat monitoraġġ adegwat tal-pazjenti qabel, matul u wara l-infużjoni ta' alemtuzumab, dijanjożi rapida u trattament fil-pront u adegwat tar-riskji msemmija hawn fuq, l-infużjoni ta' alemtuzumab għandha ssir fi sptar b'disponibbiltà ta' esperti u tagħmir adegwat biex jiġu ġestiti r-riskji. L-MAH ippropona li jinkludi wkoll ċentri tal-infużjoni speċjalizzati b'aċċess faċli għal kura intensiva. Madankollu, speċjalisti minn dixxiplini mediċi oħra (eż. kardjoloġisti) u tagħmir għal dijanjożi f'waqtha u ġestjoni tar-reazzjonijiet avversi jeħtieġu, fil-fehma tal-PRAC, ambjent ta' sptar. Il-PRAC ikkunsidra rakkomandazzjoni għal perjodu ta' segwitu itwal fl-isptar (sa 5 ijiem wara l-aħħar infużjoni) biex jippermetti identifikazzjoni u ġestjoni f'waqtha tar-reazzjonijiet avversi serji li jistgħu jseħħu. Madankollu, fl-aħħar mill-aħħar kien ikkunsidrat li dan iż-żmien twil fl-isptar jista' ma jkunx fattibbli u li, kif enfasizzat mill-SAG, hemm *data* limitata li tindika li se jkollu impatt sostanzjali fil-ġestjoni ta' reazzjonijiet avversi ta' wara l-infużjoni.

Huma proposti wkoll struzzjonijiet ġodda għall-infużjoni biex jippermettu l-identifikazzjoni u l-ġestjoni bikrija tar-reazzjonijiet avversi serji assoċjati b'mod temporanju mal-infużjoni. Minbarra l-monitoraġġ mill-qrib tal-funzjoni kardjovaskulari qabel, matul u wara l-infużjoni, dan jinkludi wkoll rakkomandazzjonijiet ġodda għall-kejl tal-għadd tal-pjastrini matul iċ-ċiklu tal-infużjoni u għall-ittestjar ta' transaminases tal-fwied kull xahar wara l-infużjoni.

Bħalissa, is-segwitu tas-sigurtà tal-pazjenti huwa rakkomandat mill-bidu tal-ewwel kors ta' trattament u sa 48 xahar wara l-aħħar kors ta' trattament. Madankollu, f'każijiet individwali jistgħu jseħħu kundizzjonijiet awtoimmuni jew jiġu dijanjostikati aktar tard, għalhekk, il-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa għandhom ikunu konxji ta' din il-possibbiltà.

Ġew irrapportati każijiet ta' emboliżmu pulmonari, vaskulite, mard awtoimmuni tas-sistema nervuża ċentrali u Sindrome ta' Guillain-Barre (GBS). L-evidenza attwali mhijiex biżżejjed biex tikkonkludi dwar relazzjoni kawżali b'Lemtrada. Hemm incertezzi dwar relazzjoni kawżali potenzjali ma' għadd ta' avvenimenti avversi awtoimmuni oħrajn irrappurtati f'assoċjazzjoni temporali ma' Lemtrada, u dawn se jkollhom ikomplu jiġu mmonitorjati mill-qrib fil-futur.

Fil-PSURs futuri, l-MAH mistenni li jissottometti rieżamijiet kumulattivi u jiddiskuti t-tħassib li ġej dwar is-sigurtà: vaskulite, infjammazzjoni tas-CNS, GBS, dijabete tat-tip 1, sindrome mijasteniku, mijożite, sarkojożi, GBS, pulmonite u epatite EBV.

Kwistjoni ta' tħassib hija r-rata ta' rapportar wara t-tqegħid fis-suq tal-fatalitajiet, inklużi dawk b'latenza qasira wara l-infużjoni ta' alemtuzumab. Hija nnutata wkoll l-età żgħira relattiva tal-pazjenti li mietu f'perjodu qasir (30 jum) minn trattament b'Lemtrada. Huwa meħtieġ studju dwar is-sigurtà wara l-awtorizzazzjoni biex jindirizza dan it-tħassib.

Huwa meħtieġ ukoll studju biex tiġi vvalutata l-effettività tal-miżuri tal-imminimizzar tar-riskju adottati matul dan ir-rieżami. Meta tiġi kkunsidrata n-natura serja u imprevedibbli tar-reazzjonijiet avversi li għadhom kif ġew identifikati, huwa importanti li jiġi mifhum jekk il-miżuri li għadhom kif ġew implimentati humiex osservati fil-prattika klinika.

L-MAH għal Lemtrada se jxerred ukoll DHPC biex tinforma lill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa dwar l-eżitu ta' dan ir-rieżami, u l-materjal edukattiv kemm għall-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa kif ukoll għall-pazjenti se jiġi aġġornat.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Lemtrada jibqa' favorevoli sugġett għall-bidliet fl-informazzjoni dwar il-prodott, il-materjal edukattiv u l-

attivitajiet ta' farmakovigilanza addizzjonali deskritti hawn fuq. Konsegwentement, il-PRAC irrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Lemtrada.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 għal Lemtrada.
- Il-PRAC irrieżamina d-*data* disponibbli attwalment mill-ambjent ta' wara t-tqegħid fis-suq u minn provi kliniċi fuq każijiet fatali, avvenimenti avversi kardjovaskolari f'assoċjazzjoni temporali mill-qrib ma' infużjonijiet ta' Lemtrada u mard immedjat mis-sistema immuni, inkluża *data* pprovduta bil-miktub u bi spjegazzjoni bil-fomm. Il-PRAC ikkunsidra wkoll il-fehmiet espressi mill-grupp konsultattiv xjentifiku dwar in-newroloġija.
- Il-PRAC ikkonkluda li iskemija mijokardijaka, infart mijokardijaku, puplesija emorraġika, dissezzjoni tal-arterji ċervikoċefaliċi, emorraġija alveolari pulmonari u trombocitopenija jistgħu jseħħu f'assoċjazzjoni temporali mill-qrib mal-infużjoni ta' Lemtrada. Il-PRAC ikkonkluda wkoll li alemtuzumab huwa assoċjat ma' mard medjat mis-sistema immuni bħal epatite awtoimmuni, emofilja A u limfoistjoċitozi emofagoċitika (HLH), li jistgħu jseħħu b'dewmien ta' xhur sa snin wara l-aħħar trattament. Il-PRAC innota li dawn ir-riskji, li huma serji u li f'xi każijiet jistgħu jwasslu għal riżultat fatali, fil-biċċa l-kbira huma imprevedibbli.
- B'konsegwenza ta' dan, il-PRAC irrakkomanda li t-trattament b'Lemtrada għandu jkun ristrett għal pazjenti bi sklerozi multipla li tirkadi-tbatti attiva ħafna għall-gruppi ta' pazjenti li ġejjin:
 - pazjenti b'mard attiv ħafna minkejja kors ta' trattament shiħ u adegwat b'minn tal-inqas terapija waħda li timmodifika l-marda, jew
 - pazjenti bi sklerozi multipla li tirkadi-tbatti severa li qed tevolve b'mod rapidu, li hija definita minn żewġ rikaduti jew aktar ta' diżabilità f'sena, u b'leżjoni waħda jew aktar ta' zieda fil-Gadolinium f'MRI tal-moħħ jew zieda sinifikanti fit-tagħbija tal-leżjoni T2 meta mqabbla ma' MRI riċenti preċedenti.
- Lemtrada għandu jkun kontraindikata ukoll f'pazjenti:
 - b'infjezzjonijiet attivi severi sa fejqan shiħ,
 - b'ipertensjoni mhux ikkontrollata,
 - storja ta' dissezzjoni arterjali tal-arterji ċervikoċefaliċi,
 - bi storja ta' puplesija,
 - bi storja ta' angina pectoris jew infart mijokardijaku,
 - b'koagulopatija, fuq terapija kontra l-pjastrini jew antikoagulanti
 - b'mard awtoimmuni konkomitanti minbarra l-isklerozi multipla.
- Barra minn hekk, il-PRAC irrakkomanda li Lemtrada għandu jingħata biss f'ambjent ta' spjar b'aċċess faċli għall-kura intensiva.
- Il-PRAC għamel ukoll rakkomandazzjonijiet addizzjonali għall-monitoraġġ tal-pazjenti qabel, matul u wara l-infużjoni biex jiżgura dijanjozi u ġestjoni f'waqtha tar-reazzjonijiet avversi.

- Il-PRAC ikkunsidra li minħabba n-natura serja u imprevedibbli tar-riskji, u li l-imminimizzar effettiv tar-riskju huwa essenzjali biex jiġi appoġġat bilanċ pożittiv bejn il-benefiċċju u r-riskju, huwa meħtieġ studju dwar l-użu magħmul mill-medicina biex tiġi vvalutata l-effettività tal-miżuri tal-imminimizzar tar-riskju.
- Il-PRAC ikkunsidra wkoll li d-*data* disponibbli attwalment dwar l-inċidenza tal-mortalità hija limitata u għalhekk l-MAH għandu jinvestiga l-inċidenza tal-mortalità f'pazjenti ttrattati b'Lemtrada meta mqabbla ma' popolazzjoni ta' pazjenti rilevanti.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Lemtrada jibqa' favorevoli sugġett għall-bidliet fl-informazzjoni dwar il-prodott, il-materjal edukattiv u l-attivitajiet ta' farmakoviġilanza addizzjonali deskritti hawn fuq.

Konsegwentement, il-PRAC irrakkomanda l-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għal Lemtrada.

Opinjoni tas-CHMP

Wara li rrieżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet u mar-raġunijiet globali tal-PRAC għal rakkomandazzjoni.