

Anexo IV

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Antecedentes

Durante la evaluación del informe periódico de seguridad (PSUSA) de Lemtrada (EMA/H/C/PSUSA/00010055/201809), se identificaron los siguientes problemas de seguridad nuevos y graves añadidos al perfil de seguridad conocido de alemtuzumab, que suscitaron importantes preocupaciones al Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC):

- Casos mortales: Durante el procedimiento de la PSUSA se identificaron varios casos mortales, lo que indica que las recomendaciones de vigilancia actuales podrían ser insuficientes.
- Acontecimientos adversos cardiovasculares en estrecha relación temporal con las perfusiones de Lemtrada (p. ej., isquemia cardíaca e infarto de miocardio, ictus isquémico y hemorrágico, disección arterial, hemorragia y embolia pulmonar, vasculitis y trombocitopenia), existiendo una posible relación mecánica con estos acontecimientos adversos.
- Enfermedades de origen inmunitario, como hepatitis autoinmune, daño hepático, enfermedad autoinmune del sistema nervioso central y síndrome de Guillain-Barré.

Durante la evaluación de la PSUSA, se disponía de información limitada acerca de estas cuestiones y se carecía de datos detallados sobre casos individuales, lo cual impidió llevar a cabo una evaluación exhaustiva.

El 10 de abril de 2019, la Comisión Europea activó un procedimiento en virtud del artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 a partir de los datos de farmacovigilancia y solicitó que el PRAC evaluase la repercusión de las cuestiones anteriores en la relación riesgo/beneficio de Lemtrada y que emitiese una recomendación sobre si se debían mantener, modificar, suspender o revocar la correspondiente autorización de comercialización.

Se introdujeron medidas provisionales al inicio del procedimiento para proteger a los pacientes mientras se llevaba a cabo la evaluación detallada. Como medida provisional, se recomendó que *únicamente se inicie un nuevo tratamiento con Lemtrada en pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa a pesar de un ciclo completo y suficiente de tratamiento con al menos otros dos tratamientos modificadores de la enfermedad, o en pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa en los que todos los demás tratamientos modificadores de la enfermedad estén contraindicados o no sean adecuados.*

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

La eficacia del alemtuzumab en pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente en múltiples parámetros de la enfermedad está bien establecida y se mantiene en el seguimiento a largo plazo. Este nivel de eficacia está presente en una amplia gama de poblaciones de pacientes, tal y como demuestra la coherencia de los resultados en diversos subgrupos de participantes en ensayos clínicos del alemtuzumab.

Como parte de la revisión en curso, se han evaluado una serie de riesgos graves, potencialmente mortales e incapacitantes con Lemtrada. Se han identificado como riesgos el síndrome coronario agudo y acontecimientos cerebrovasculares, incluidos la disección arterial y el ictus hemorrágico, la hemorragia pulmonar y la trombocitopenia transitoria, en estrecha asociación temporal con la

perfusión de alemtuzumab. Estos riesgos se consideran relacionados con el síndrome de liberación de citoquina, que se ha descrito en la bibliografía para el alemtuzumab¹².

Tras la revisión, se ha confirmado de nuevo que Lemtrada causa enfermedades autoinmunes secundarias, incluida hepatitis autoinmune, tiroiditis, púrpura trombocitopénica inmune, hemofilia A adquirida, nefropatías, citopenias y reacciones inmunológicas graves, como la linfocitosis hemofagocítica. También se han identificado causas de poliautoinmunidad vinculadas a Lemtrada.

Durante el procedimiento, se identificaron otras reacciones adversas nuevas que también se consideraron relacionadas con Lemtrada, como la reactivación del virus de Epstein-Barr.

Una de las características generales del alemtuzumab que afecta a su perfil de seguridad y a la gestión de riesgos es el efecto del tratamiento a muy largo plazo y, por tanto, las pautas de administración infrecuente. Por ese motivo, debido al efecto a largo plazo del alemtuzumab, la interrupción del tratamiento tiene un valor limitado desde el punto de vista de la gestión de riesgos.

No se identificó ningún sustitutivo ni biomarcador para los pacientes con riesgo de liberación aguda de citoquinas o autoinmunidad. Por lo tanto, muchos de los riesgos asociados a Lemtrada que acaban de ser identificados son impredecibles y, en gran medida, inevitables. En estas circunstancias, es necesario restringir el uso del alemtuzumab a los pacientes que más puedan beneficiarse del tratamiento y que estén dispuestos a asumir los graves riesgos que conlleva el tratamiento. Esto incluye no solo una indicación terapéutica restringida, sino también contraindicaciones en las subpoblaciones que, debido a los factores de riesgo, se prevea que corren un mayor riesgo de desarrollar las reacciones adversas graves.

En este contexto, y teniendo también en cuenta las recomendaciones del grupo de asesoramiento científico (SAG), el PRAC concluyó que Lemtrada debe estar indicado como único tratamiento modificador de la enfermedad en pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR) muy activa para los siguientes grupos de pacientes:

- pacientes con enfermedad muy activa a pesar de un ciclo completo y suficiente de tratamiento con al menos un tratamiento modificador de la enfermedad; o
- pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente grave que evoluciona con rapidez caracterizada por dos o más recaídas incapacitantes en un año y con una o más lesiones realizadas con gadolinio en la RMN cerebral o un incremento significativo de la carga de lesión en T2 en comparación con una RMN anterior reciente.

Con esta conclusión, el PRAC reconoce que se considera cada vez más que un inicio temprano de los tratamientos modificadores de la enfermedad en pacientes con EMRR muy activa (agresiva) o que evoluciona rápidamente es una estrategia para evitar o posponer daños irreversibles que tienen lugar en etapas tempranas del curso de la enfermedad³. Los últimos estudios de la EMRR con seguimiento a largo plazo han demostrado que los tratamientos modificadores de la enfermedad reducen la proporción de pacientes que evolucionan hacia la esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP), en comparación con la proporción de pacientes no tratados que siguen el mismo curso.

Además, al seleccionar el tratamiento más adecuado y efectivo para el paciente, también debe tenerse en cuenta el perfil de seguridad y la posibilidad de gestionar los riesgos de forma eficaz. Debe estar

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.

contraindicado en los grupos de pacientes vulnerables, como aquellos que sufren infecciones activas graves hasta su resolución completa, hipertensión no controlada, antecedentes de disección de las arterias cervicocefálicas, de ictus, de angina de pecho o infarto de miocardio y pacientes con coagulopatía, con tratamiento antiplaquetario o anticoagulante. También debe estar contraindicado en los pacientes con enfermedades autoinmunes concomitantes (además de la esclerosis múltiple) para minimizar el riesgo de desarrollar enfermedades autoinmunes adicionales.

Con el fin de garantizar un seguimiento adecuado de los pacientes antes, durante y después de la perfusión de alemtuzumab, el diagnóstico rápido y el tratamiento adecuado e inmediato de los riesgos previamente descritos, la perfusión de alemtuzumab solo debe tener lugar en un hospital que disponga de expertos y equipos adecuados para gestionar los riesgos. El titular de la autorización de comercialización (TAC) propuso incluir también los centros de perfusión especializados con acceso inmediato a cuidados intensivos. Sin embargo, el PRAC opina que para poder contar con especialistas de otras disciplinas médicas (por ejemplo, cardiólogos) y equipo para el diagnóstico oportuno y la gestión de las reacciones adversas es necesario que el tratamiento se administre en un hospital. El PRAC tuvo en cuenta la recomendación de establecer un período de seguimiento más prolongado en un hospital (hasta cinco días tras la última perfusión) para poder detectar y gestionar rápidamente las reacciones adversas graves que pueda experimentar el paciente. Sin embargo, en última instancia consideró que este largo período de hospitalización puede no ser viable y que, tal y como destacó el SAG, se dispone de datos limitados que indiquen que esto afectaría de forma considerable a la gestión de las reacciones adversas posteriores a la perfusión.

Asimismo, se proponen nuevas instrucciones de perfusión para que sea posible detectar y tratar de forma temprana las reacciones adversas graves asociadas temporalmente con la perfusión. Además de una estrecha vigilancia de la función cardiovascular antes, durante y después de la perfusión, esto también incluye nuevas recomendaciones para la medida del recuento plaquetario durante el ciclo de perfusión y para las pruebas de transaminasas hepáticas una vez al mes después de la perfusión.

Actualmente, se recomienda efectuar un seguimiento de seguridad de los pacientes desde el inicio del primer ciclo de tratamiento hasta 48 meses después del último ciclo de tratamiento. Sin embargo, en casos individuales, pueden aparecer o diagnosticarse enfermedades autoinmunes más adelante, de modo que los profesionales sanitarios deben ser conscientes de esta posibilidad.

Se han notificado casos de embolia pulmonar, vasculitis, enfermedad autoinmune del sistema nervioso central y síndrome de Guillain-Barré. Las pruebas actuales son insuficientes para concluir la existencia de una relación causal con Lemtrada. Existe incertidumbre en cuanto a una posible relación causal con una serie de acontecimientos autoinmunes adversos notificados en asociación temporal con Lemtrada, y estos tendrán que seguir sometiéndose a una estrecha vigilancia en el futuro.

En futuros informes periódicos actualizados en materia de seguridad, está previsto que el TAC presente revisiones acumulativas y aborde los siguientes problemas de seguridad: vasculitis, inflamación del sistema nervioso central, síndrome de Guillain-Barré, diabetes tipo 1, síndrome miasténico, miositis, sarcoidosis, neumonitis y hepatitis por VEB.

Una de las cuestiones que suscita preocupación es la notificación del porcentaje de fallecimientos después de la comercialización, incluidos aquellos con períodos de latencia breves tras la perfusión de alemtuzumab. También se tomó nota de la edad relativamente temprana de los pacientes que fallecieron poco después (treinta días) del tratamiento con Lemtrada. Es necesario realizar un estudio de seguridad posterior a la autorización para abordar estos problemas,

así como para evaluar la efectividad de las medidas de minimización de riesgos adoptadas durante esta revisión. Habida cuenta de la naturaleza grave e impredecible de las reacciones adversas

recientemente identificadas, es importante comprender si las medidas de nueva aplicación se ajustan a la práctica clínica.

El TAC de Lemtrada también divulgará una comunicación directa para profesionales sanitarios (CDPS) con el fin de informarles del resultado de esta revisión, y se actualizará el material educativo, tanto para los profesionales sanitarios como para los pacientes.

Considerando lo anterior, el PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de Lemtrada sigue siendo favorable sujeta a los cambios en la Información sobre el producto, el material educativo y las actividades de farmacovigilancia adicionales según lo descrito anteriormente. En consecuencia, el PRAC recomendó la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización de Lemtrada.

Fundamentos de la recomendación del PRAC

Considerando que:

- El PRAC examinó el procedimiento para Lemtrada de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004.
- El PRAC revisó los datos de los que se dispone actualmente obtenidos en el período posterior a la comercialización y a partir de los ensayos clínicos sobre casos mortales, acontecimientos cardiovasculares adversos en estrecha asociación temporal con las perfusiones de Lemtrada y enfermedades de origen inmunitario, incluidos los datos proporcionados por escrito y en una explicación oral. El PRAC también tuvo en cuenta las opiniones expresadas por el SAG sobre neurología.
- El PRAC concluyó que pueden producirse isquemia de miocardio, infarto de miocardio, ictus hemorrágico, disección de las arterias cervicocefálicas, hemorragia alveolar pulmonar y trombocitopenia en estrecha asociación temporal con la perfusión de Lemtrada. El PRAC concluyó, asimismo, que el alemtuzumab está relacionado con enfermedades inmunomediadas, como la hepatitis autoinmune, la hemofilia A y la linfocitosis hemofagocítica, que pueden producirse con un período de latencia de meses o años después del último tratamiento. Indicó que estos riesgos, que son graves y en algunos casos pueden tener consecuencias mortales, son en gran medida impredecibles.
- Como consecuencia de ello, el PRAC recomendó que el tratamiento con Lemtrada se restrinja a los pacientes con esclerosis múltiple remitente recurrente muy activa pertenecientes a los siguientes grupos de pacientes:
 - pacientes con enfermedad muy activa a pesar de un ciclo completo y suficiente de tratamiento con al menos un tratamiento modificador de la enfermedad; o
 - pacientes adultos con esclerosis múltiple remitente recurrente grave que evoluciona con rapidez caracterizada por dos o más recaídas incapacitantes en un año y con una o más lesiones realizadas con gadolinio en la RMN cerebral o un incremento significativo de la carga de lesión en T2 en comparación con una RMN anterior reciente.
- Lemtrada también debe estar contraindicado en pacientes con:
 - infecciones activas graves, hasta su resolución completa;
 - hipertensión no controlada;
 - antecedentes de disección de las arterias cervicocefálicas;
 - antecedentes de ictus;

- antecedentes de angina de pecho o infarto de miocardio;
- coagulopatía, con tratamiento antiplaquetario o anticoagulante;
- enfermedades autoinmunes concomitantes distintas de la esclerosis múltiple.
- Además, el PRAC recomendó que Lemtrada se administre únicamente en hospitales, con acceso inmediato a cuidados intensivos.
- El PRAC también formuló recomendaciones adicionales para la vigilancia de los pacientes antes, durante y después de la perfusión, con el fin de garantizar el diagnóstico y la gestión puntuales de las reacciones adversas.
- El PRAC consideró que, teniendo en cuenta la naturaleza grave e impredecible de los riesgos, y que es fundamental minimizarlos de forma efectiva para promover una relación riesgo/beneficio positiva, es necesario llevar a cabo un estudio de utilización del medicamento para evaluar la efectividad de las medidas de minimización de riesgos.
- El PRAC también consideró que los datos actualmente disponibles sobre la incidencia de la mortalidad son limitados y, por lo tanto, el TAC investigará la incidencia de la mortalidad en los pacientes tratados con Lemtrada en comparación con la población de pacientes correspondiente.

Considerando lo anterior, el PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de Lemtrada sigue siendo favorable sujeta a los cambios en la Información sobre el producto, el material educativo y las actividades de farmacovigilancia adicionales según lo descrito anteriormente.

En consecuencia, el PRAC recomendó la modificación de las condiciones de la autorización de comercialización de Lemtrada.

Dictamen del CHMP

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP se mostró de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y con los motivos para la recomendación.