

Badania kliniczne wykazały, że efekty leczenia preparatem Lemtrada® (alemtuzumab) firmy Genzyme u większości pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego utrzymują się przez pięć lat

- Faza kontynuacyjna dwóch kluczowych badań fazy III wykazała, że kolejno 68 i 60 procent pacjentów leczonych preparatem Lemtrada nie wymagało dodatkowego stosowania tego leku w ciągu czterech lat od rozpoczęcia terapii**
- Dodatkowo zaobserwowano pozytywny wpływ leku na ograniczenie nawrotów choroby, występowania niepełnosprawności, atrofii mózgu, a także na aktywność zmian w badaniach rezonansem magnetycznym (eng. MRI)**

Paryż, Francja – 26 października 2015 r. – Na początku października firma [Sanofi](#) oraz jej spółka zależna [Genzyme](#) ogłosiły najnowsze wyniki z pięcioletniej obserwacji w kontynuacyjnym badaniu preparatu Lemtrada® (alemtuzumab) u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego (RRMS). Wyniki te zostały zaprezentowane 9 października b.r. podczas 31. Kongresu Europejskiego Komitetu ds. Leczenia i Badań Stwardnienia Rozsianego (eng.ECTRIMS) w Barcelonie.

Opisane poniżej efekty działania leku zaobserwowane podczas dwuletnich badań u pacjentów z RRMS leczonych preparatem Lemtrada w kluczowych badaniach klinicznych fazy III, utrzymywały się przez kolejne trzy lata w trakcie badania kontynuacyjnego (w roku trzecim, czwartym i piątym). Po pierwszych dwóch turach leczenia w kluczowych badaniach, które zastosowano w miesiącu zerowym oraz w 12. miesiącu, około 68 procent pacjentów leczonych preparatem Lemtrada z badania CARE-MS I oraz 60 procent pacjentów z badania CARE-MS II nie wymagało dodatkowego leczenia preparatem Lemtrada w ciągu kolejnych czterech lat – do miesiąca 60. Wśród efektów działania leku zaobserwowano, że:

- Niska roczna częstotliwość występowania nawrotów choroby wśród pacjentów, którzy otrzymywali preparat Lemtrada w badaniach CARE-MS I (0,18) i CARE-MS II (0,26), utrzymywała się od trzeciego (0,19 i 0,22) do piątego (0,15 i 0,18) roku badania.
- Do piątego roku badania u 80 procent pacjentów z badania CARE-MS I oraz u 75 procent pacjentów z badania CARE-MS II nie wystąpiło pogorszenie progresji choroby potwierdzone w okresie sześciu miesięcy, oceniane w skali EDSS (Expanded Disability Status Scale).
- Do piątego roku badania poprawa wyniku w skali EDSS w porównaniu ze stanem wyjściowym sprzed leczenia, potwierdzona w okresie co najmniej sześciu miesięcy, miała miejsce – odpowiednio – u 33 oraz u 43 procent pacjentów, u których występowała pewnego stopnia niepełnosprawność przed otrzymaniem preparatu Lemtrada w badaniach CARE-MS I oraz CARE-MS II.

- Do piątego roku badania u pacjentów, którzy otrzymywali preparat Lemtrada w badaniach CARE-MS I i II, wystąpiło spowolnienie utraty objętości mózgu ocenianej na podstawie frakcji miąższu mózgu w badaniu metodą rezonansu magnetycznego (eng. MRI). W trzecim, czwartym i piątym roku mediana rocznej utraty objętości mózgu wynosiła -0,20 procent lub mniej, a zatem była mniejsza niż podczas dwuletnich badań kluczowych.
- W żadnym roku badania (trzecim, czwartym i piątym) u większości pacjentów nie występowały oznaki aktywności choroby w badaniach RM (CARE-MS I: 70–72 procent; CARE-MS II: 68–70 procent).

Do piątego roku badania częstotliwość występowania większości zdarzeń niepożądanych podczas badań kontynuacyjnych była porównywalna lub mniejsza w porównaniu z badaniami kluczowymi. Częstotliwość występowania zdarzeń niepożądanych, dotyczących tarczycy, była najwyższa w trzecim roku, a następnie sukcesywnie spadała.

Badania fazy III preparatu Lemtrada były randomizowanymi, zaślepienymi dla osoby oceniającej, dwuletnimi kluczowymi badaniami porównującymi leczenie preparatem Lemtrada i preparatem Rebif[®] (interferon beta-1a podawany podskórnie w dużej dawce) u pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, z aktywną chorobą, którzy nie otrzymywali uprzednio leczenia (w badaniu CARE-MS I), lub u których stwierdzono niewystarczającą reakcję na wcześniejsze leczenie (CARE-MS II).

Do badania kontynuacyjnego włączono ponad 90 procent pacjentów, którzy przyjmowali preparat Lemtrada w ramach badań fazy III CARE-MS. Pacjenci ci kwalifikowali się do dodatkowego leczenia preparatem Lemtrada w badaniu kontynuacyjnym, jeżeli wystąpił u nich co najmniej jeden rzut lub co najmniej dwie nowe bądź powiększające się zmiany w mózgu lub rdzeniu kręgowym.

– Uzyskane dane ilustrują, że u większości pacjentów leczonych preparatem Lemtrada wystąpiły trwałe efekty leczenia, pomimo niestosowania dodatkowej terapii – powiedziała prof. dr n. med. Eva Havrdová z Centrum SM, Klinika Neurologii, I Wydział Medyczny, Uniwersytet Karola w Pradze, Czechy. – Zaobserwowane konsekwentne efekty, utrzymujące się w odniesieniu do różnych istotnych punktów końcowych w okresie pięciu lat, są bardzo obiecujące.

Poważne działania niepożądane związane z preparatem Lemtrada zaobserwowane w badaniach klinicznych obejmowały reakcje związane z infuzją, zaburzenia autoimmunologiczne (takie, jak choroby tarczycy, autoimmunologiczne cytopenie i nefropatie), zakażenia i zapalenie płuc. W celu wsparcia wczesnego wykrywania i leczenia tych kluczowych, zidentyfikowanych i potencjalnych zagrożeń wdrożono programy zarządzania ryzykiem, obejmujące edukację i monitorowanie. Najczęstsze działania niepożądane preparatu Lemtrada obejmują wysypkę, bóle głowy, gorączkę, zapalenie nosa i gardła, nudności, zakażenie układu moczowego, uczucie zmęczenia, bezsenność, zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie wirusem opryszczki, pokrzywkę, świąd, zaburzenia dotyczące tarczycy, zakażenia grzybicze, bóle stawów, bóle kończyn, bóle pleców, biegunkę, zapalenie zatok, bóle gardła, parestezje, zawroty głowy, bóle brzucha, zaczerwienienie twarzy i wymioty. (Istotne informacje dotyczące bezpieczeństwa zamieszczono poniżej.)

– Przedstawione dziś dane z pięcioletniej obserwacji są ekscytujące i ważne dla osób z rzutową postacią SM. Jest tak, ponieważ preparat Lemtrada daje szansę na zmianę metody leczenia pacjentów, którzy nadal cierpią z powodu tej wyniszczającej choroby i u których preparat Lemtrada stanowi możliwą opcję terapeutyczną – powiedział Bill Sibold, Dyrektor Działu Stwardnienia Rozsianego w firmie Genzyme.

W badaniu CARE-MS I preparat Lemtrada był znamienne bardziej skuteczny niż interferon beta-1a pod względem redukcji rocznej częstości występowania nawrotów; zaobserwowana różnica dotycząca spowalniania progresji niepełnosprawności nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej. W badaniu CARE-MS II preparat Lemtrada okazał się istotnie skuteczniejszy niż interferon beta-1a pod względem redukcji rocznej częstości występowania nawrotów, przy czym u pacjentów



otrzymujących preparat Lemtrada uzyskano znamienne spowolnienie narastania niepełnosprawności w porównaniu z grupą otrzymującą interferon beta-1a.

Lemtrada® (alemtuzumab) – skrócona informacja o produkcie leczniczym. W celu uzyskania pełnej informacji o leku należy skontaktować się z przedstawicielem podmiotu odpowiedzialnego: Sanofi-Aventis Sp. z o.o., ul. Bonifraterska 17, 00-203 Warszawa, tel. (22) 2800000.

LEMTRADA, 12 mg, koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji (koncentrat jałowy)

Przejrzyści, bezbarwny do lekko żółtego odcienia koncentrat o pH mieszczącym się w zakresie 7,0–7,4. Każda fiolka zawiera 12 mg alemtuzumabu w 1,2 ml (10 mg/ml). Alemtuzumab jest przeciwciałem monoklonalnym uzyskiwanym w zawieszynie zmodyfikowanych metodą rekombinacji DNA komórek ssaczych (komórki jajnika chomika chińskiego), hodowanych w podłożu odżywczym.

Wskazania do stosowania: Produkt leczniczy LEMTRADA jest wskazany do stosowania u dorosłych pacjentów z aktywną rzutowo-ustępującą postacią stwardnienia rozsianego (ang. *relapsing remitting multiple sclerosis*, RRMS) potwierdzoną przez objawy kliniczne lub wyniki diagnostyki obrazowej.

Dawkowanie i sposób podawania: Leczenie produktem leczniczym LEMTRADA powinno być rozpoczynane i prowadzone pod nadzorem neurologa mającego doświadczenie w leczeniu pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Należy zapewnić dostęp do specjalistów i sprzętu koniecznego do przeprowadzenia w odpowiednim czasie diagnostyki i leczenia najczęstszych działań niepożądanych, zwłaszcza reakcji autoimmunologicznych i zakażeń. Konieczne jest zabezpieczenie środków umożliwiających reagowanie na reakcje nadwrażliwości i (lub) anafilaktyczne. Pacjenci leczeni produktem leczniczym LEMTRADA muszą otrzymać Kartę ostrzegawczą pacjenta oraz Poradnik dla pacjenta. Ponadto, należy ich poinformować o zagrożeniach związanych ze stosowaniem produktu leczniczego LEMTRADA. **Dawkowanie:** Zalecana dawka produktu leczniczego LEMTRADA to 12 mg na dobę podawane w postaci infuzji dożylniej w trakcie 2 tur leczenia. Początkowa tura leczenia: 12 mg na dobę przez 5 kolejnych dni (całkowita dawka 60 mg). Druga tura leczenia: 12 mg na dobę przez 3 kolejne dni (dawka całkowita 36 mg) podawane 12 miesięcy po początkowej turze leczenia. Pominiętych dawek nie należy podawać tego samego dnia, w którym podawana jest dawka planowa. **Obserwacja pacjentów:** Zaleca się 2 tury leczenia (patrz dawkowanie) z zastosowaniem okresu obserwacji bezpieczeństwa pacjenta, trwającego od rozpoczęcia leczenia aż do upływu 48 miesięcy od ostatniej infuzji. **Premedykacja:** Przez wszystkie 3 pierwsze dni każdej tury leczenia, bezpośrednio przed podaniem produktu leczniczego LEMTRADA, należy stosować u pacjentów premedykację kortykosteroidami. W badaniach klinicznych u pacjentów stosowano premedykację z użyciem 1000 mg metyloprednizolonu przez pierwsze 3 dni każdej tury leczenia produktem leczniczym LEMTRADA. Dodatkowo, przed podaniem produktu leczniczego LEMTRADA można również rozważyć zastosowanie premedykacji z użyciem leków przeciwhistaminowych i (lub) przeciwgorączkowych. U wszystkich pacjentów, od pierwszego dnia każdego kursu leczenia, należy wprowadzić doustną profilaktykę zakażenia wirusem *herpes* i kontynuować ją przez co najmniej 1 miesiąc po zakończeniu leczenia produktem leczniczym LEMTRADA. W badaniach klinicznych pacjentom podawano acyklowir w dawce 200 mg dwa razy na dobę lub produkt równoważny. **Osoby w podeszłym wieku:** W badaniach klinicznych nie uwzględniono pacjentów powyżej 55. roku życia. Nie określono, czy w ich wypadku odpowiedź na produkt leczniczy jest odmienna od tej obserwowanej u młodszych pacjentów. **Zaburzenia czynności nerek lub wątroby:** Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania produktu leczniczego LEMTRADA u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby. **Dzieci i młodzież:** Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego LEMTRADA u dzieci w wieku od 0 do 18 lat chorujących na stwardnienie rozsiane. Nie powinno się stosować alemtuzumabu u dzieci w wieku od urodzenia do 10 r.ż. do leczenia stwardnienia rozsianego. Nie ma dostępnych danych. **Sposób podawania:** Przed wykonaniem infuzji konieczne jest rozcieńczenie produktu leczniczego LEMTRADA. Rozcieńczony roztwór należy podawać w postaci infuzji dożylniej trwającej około 4 godziny. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Zakażenie ludzkim wirusem niedoboru odporności (HIV). **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:**



LEMTRADA nie jest rekomendowana do leczenia pacjentów z nieaktywną postacią choroby ani tych, którzy są stabilni w trakcie aktualnego leczenia. Pacjenci poddawani leczeniu preparatem leczniczym LEMTRADA muszą otrzymać Ulotkę dla pacjenta, Kartę ostrzegawczą pacjenta oraz Poradnik dla pacjenta. Przed rozpoczęciem leczenia, pacjentów należy poinformować o zagrożeniach i korzyściach związanych z leczeniem, a także o konieczności poddania się trwającej 48 miesięcy obserwacji po ostatniej infuzji produktu leczniczego LEMTRADA. Autoimmunizacja: Leczenie może skutkować wytworzeniem autoprzeciwciał i zwiększeniem ryzyka wystąpienia choroby autoimmunologicznej, w tym immunologicznej plamicy małopłytkowej (ang. *immune thrombocytopenic purpura*, ITP), chorób tarczycy lub, rzadziej, nefropatii (np. choroby z obecnością przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych). Należy zachować ostrożność w przypadku pacjentów, u których wystąpiły wcześniej choroby autoimmunologiczne inne niż stwardnienie rozsiane, mimo, że dostępne dane nie sugerują możliwości pogorszenia istniejących wcześniej stanów z autoagresji wskutek leczenia alemtuzumabem. *Immunologiczna plamica małopłytkowa (ITP)*: W ramach badań klinicznych prowadzonych z udziałem grupy kontrolnej dotyczących stwardnienia rozsianego u około 1% leczonych pacjentów zaobserwowano poważne przypadki immunologicznej plamicy małopłytkowej. W badaniu klinicznym z grupą kontrolną u pacjentów chorujących na stwardnienie rozsiane u 1 pacjenta doszło do rozwoju immunologicznej plamicy małopłytkowej, która nie została rozpoznana do momentu wykonania wymaganych comiesięcznych badań krwi i doprowadziła do zgonu pacjenta z powodu krwotoku śródmózgowego. Immunologiczna plamica małopłytkowa ujawniała się zazwyczaj w okresie od 14 do 36 miesięcy po pierwszej ekspozycji na produkt leczniczy. Do objawów immunologicznej plamicy małopłytkowej mogą należeć między innymi: skłonność do zasinień, wybroczyny, samoistne krwawienie z błon śluzowych (np. krwawienie z nosa, krwioplucie), krwawienia miesiączkowe nieregularne lub o nasileniu większym niż zwykle. Krwioplucie może również wskazywać na chorobę z obecnością przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych i wymaga przeprowadzenia odpowiedniego rozpoznania różnicowego. Należy przypominać pacjentowi o konieczności zachowania czujności pod kątem możliwych objawów oraz niezwłocznego zwrócenia się o pomoc medyczną w razie jakichkolwiek wątpliwości. Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co miesiąc przez 48 miesięcy od ostatniej infuzji, należy wykonywać badanie morfologiczne krwi z rozmazem. Po tym okresie należy przeprowadzić badania w oparciu o objawy kliniczne sugerujące obecność immunologicznej plamicy małopłytkowej. W razie podejrzenia wystąpienia immunologicznej plamicy małopłytkowej należy niezwłocznie wykonać badanie morfologiczne krwi. W sytuacji potwierdzenia wystąpienia immunologicznej plamicy małopłytkowej należy natychmiast podjąć odpowiednią interwencję medyczną, w tym niezwłocznie skierować pacjenta do specjalisty. Dane pochodzące z badań klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego wykazały, że przestrzeganie zaleceń odnośnie monitorowania krwi i edukacja w zakresie objawów immunologicznej plamicy małopłytkowej umożliwiają wczesne jej wykrycie i rozpoczęcie leczenia, które w większości przypadków było skuteczne po zastosowaniu terapii pierwszej linii. Ryzyko związane z ponownym leczeniem produktem leczniczym LEMTRADA po wystąpieniu immunologicznej plamicy małopłytkowej nie jest znane. *Nefropatie*: Nefropatie, w tym chorobę z obecnością przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych (choroba anty-GBM), zaobserwowano u 0,3% pacjentów biorących udział w badaniach klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego. Zazwyczaj pojawiały się one w ciągu 39 miesięcy po ostatnim podaniu produktu leczniczego LEMTRADA. W badaniach klinicznych stwierdzono 2 przypadki choroby z obecnością przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych. Oba te przypadki miały ciężki przebieg, zostały wykryte wcześniej dzięki obserwacji klinicznej oraz monitorowaniu wyników badań laboratoryjnych i zakończyły się pomyślnie po zastosowaniu leczenia. Do objawów klinicznych nefropatii mogą należeć: zwiększenie stężenia kreatyniny w surowicy, krwiomocz i (lub) białkomocz. Chociaż nie zaobserwowano tego podczas badań klinicznych, skutkiem choroby z obecnością przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych może być krwotok pęcherzykowy objawiający się krwiopluciem. Krwioplucie może również wskazywać na immunologiczną plamicę małopłytkową (patrz wyżej) i wymaga przeprowadzenia odpowiedniego rozpoznania różnicowego. Należy przypominać pacjentowi o zachowaniu czujności na możliwe objawy oraz o konieczności niezwłocznego zwrócenia się o pomoc medyczną w razie jakichkolwiek wątpliwości. Choroba z obecnością przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych może prowadzić do niewydolności nerek wymagającej dializy i (lub) przeszczepu, jeśli szybko nie zostanie podjęte leczenie, i zagrażającej życiu w wypadku zaniechania leczenia. Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co miesiąc przez 48 miesięcy od



ostatniej infuzji należy badać stężenie kreatyniny w surowicy. Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co miesiąc przez 48 miesięcy od ostatniej infuzji, należy wykonywać mikroskopowe badanie osadu moczu. Stwierdzenie klinicznie istotnych zmian stężenia kreatyniny w surowicy w porównaniu z poziomem wyjściowym, wystąpienie niewyjaśnionego krwimoczu i (lub) białkomoczu powinno skłonić do dalszej oceny w kierunku nefropatii, w tym do niezwłocznego skierowania do specjalisty. Wczesne rozpoznanie i rozpoczęcie leczenia nefropatii może zmniejszyć ryzyko niepomyślnych następstw. Po tym okresie należy przeprowadzać badania w oparciu o objawy kliniczne sugerujące obecność nefropatii. Ryzyko związane z ponownym leczeniem produktem leczniczym LEMTRADA po wystąpieniu nefropatii nie jest znane. *Choroby tarczycy:* W ramach badań klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego u około 36% pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA w dawce 12 mg zaobserwowano autoimmunologiczne choroby tarczycy w ciągu 48 miesięcy po pierwszej ekspozycji na produkt leczniczy LEMTRADA. Zdarzenia związane z tarczycą występowały częściej u pacjentów z chorobami tarczycy w wywiadzie zarówno w grupie leczonej produktem leczniczym LEMTRADA, jak i w grupie leczonej interferonem beta 1 a (IFNB-1a). U pacjentów z czynną chorobą tarczycy produkt leczniczy LEMTRADA można podawać, jeżeli potencjalne korzyści usprawiedliwiają ryzyko. Obserwowane autoimmunologiczne choroby tarczycy obejmowały nadczynność lub niedoczynność tego gruczołu. Większość zdarzeń miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Przed dopuszczeniem produktu leczniczego do obrotu poważne zdarzenia wystąpiły u mniej niż 1% pacjentów. Tylko choroba Gravesa-Basedowa, nadczynność tarczycy i niedoczynność tarczycy wystąpiły u więcej niż 1 pacjenta. Większość przypadków dotyczących gruczołu tarczowego leczono konwencjonalnymi metodami, jednak u niektórych pacjentów wymagana była interwencja chirurgiczna. W badaniach klinicznych pacjenci, u których wystąpiły zdarzenia związane z tarczycą, uzyskali zgodę na ponowne leczenie produktem leczniczym LEMTRADA. Mimo, że doświadczenie w tym zakresie jest ograniczone, nie zaobserwowano pogorszenia stopnia ciężkości zaburzeń tarczycy u pacjentów poddanych ponownemu leczeniu. Możliwość dalszego leczenia produktem leczniczym LEMTRADA należy rozważyć indywidualnie na podstawie oceny stanu klinicznego konkretnego pacjenta. Przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co 3 miesiące przez 48 miesięcy od ostatniej infuzji, należy wykonywać badania czynności tarczycy, takie jak oznaczenie stężenia tyreotropiny. Po tym czasie badania należy wykonywać w oparciu o dane kliniczne sugerujące nieprawidłową czynność tarczycy. Choroba tarczycy stanowi szczególne zagrożenie w przypadku kobiet w ciąży. W badaniach klinicznych stężenie przeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO) u pacjentów przed leczeniem nie było wskaźnikiem wystąpienia działań niepożądanych związanych z tarczycą. Zdarzenia związane z tarczycą wystąpiły u połowy pacjentów z dodatnim wynikiem testu na obecność przeciwciał anty-TPO na początku badania oraz u jednej czwartej pacjentów z wynikiem ujemnym. Zdecydowana większość (około 80%) pacjentów, u których wystąpiły zdarzenia związane z tarczycą po leczeniu, miała wyjściowo ujemny wynik testu na obecność przeciwciał anty-TPO. Wynika z tego, że niezależnie od wyniku testu na obecność przeciwciał anty-TPO przed rozpoczęciem leczenia, u pacjentów mogą wystąpić działania niepożądane związane z tarczycą. Należy zatem u wszystkich pacjentów okresowo wykonywać badania zgodnie z harmonogramem przedstawionym powyżej. *Cytopenie:* W ramach badań klinicznych dotyczących stwardnienia rozsianego rzadko zgłaszano podejrzenie cytopenii autoimmunologicznych, takich jak: neutropenia, niedokrwistość hemolityczna czy pancytopenia. W celu monitorowania cytopenii należy wykonywać badania morfologiczne krwi (patrz powyższy punkt poświęcony immunologicznej płamicy małopłytkowej). W razie potwierdzenia cytopenii należy niezwłocznie podjąć odpowiednią interwencję medyczną, w tym skierowanie do specjalisty. Reakcje związane z infuzją: W badaniach klinicznych prowadzonych z udziałem grupy kontrolnej reakcje związane z infuzją definiowano jako dowolne działanie niepożądane występujące w trakcie infuzji produktu leczniczego LEMTRADA lub w ciągu 24 godzin od jej zakończenia. Większość z tych reakcji może być spowodowana uwalnianiem cytokin w czasie infuzji. U większości pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA w ramach badań klinicznych z grupą kontrolną dotyczących stwardnienia rozsianego w czasie podawania produktu leczniczego LEMTRADA w dawce 12 mg i (lub) w ciągu 24 godzin po podaniu występowały reakcje związane z infuzją o nasileniu od łagodnego do umiarkowanego. Należały do nich często: ból głowy, wysypka, gorączka, nudności, pokrzywka, świąd, bezsenność, dreszcze, zaczerwienienie, zmęczenie, duszność, zaburzenia smaku, dyskomfort w klatce piersiowej, uogólniona wysypka, częstoskurcz, niestrawność, zawroty głowy i ból. Poważne reakcje wystąpiły u 3% pacjentów i obejmowały przypadki gorączki, pokrzywki, migotania przedsionków, nudności, dyskomfortu w klatce piersiowej i niedociśnienia.



Objawy kliniczne reakcji anafilaktycznych mogą wydawać się podobne do objawów klinicznych reakcji związanych z infuzją, jednak charakteryzują się wyższym stopniem ciężkości i mogą zagrażać życiu. Reakcje anafilaktyczne zgłaszano rzadziej niż reakcje związane z infuzją. W celu złagodzenia reakcji związanych z infuzją zaleca się stosowanie premedykacji. W badaniach klinicznych z grupą kontrolną większość pacjentów otrzymała leki przeciwhistaminowe i (lub) przeciwgorączkowe przed co najmniej jedną infuzją produktu leczniczego LEMTRADA. Reakcje związane z infuzją mogą wystąpić u pacjentów niezależnie od wcześniejszego leczenia. Zaleca się obserwację pacjentów pod kątem reakcji związanych z infuzją w czasie podawania produktu leczniczego LEMTRADA oraz przez 2 godziny po podaniu. Jeśli wystąpi reakcja związana z infuzją, należy w razie potrzeby podjąć odpowiednie leczenie objawowe. W razie słabej tolerancji infuzji można wydłużyć jej czas trwania. Jeśli wystąpią ciężkie reakcje związane z infuzją, należy rozważyć niezwłoczne przerwanie infuzji dożylniej. Podczas badań klinicznych reakcje anafilaktyczne oraz poważne reakcje związane z infuzją wymagające przerwania leczenia występowały bardzo rzadko. Lekarze powinni zwracać szczególną uwagę na zdarzenia kardiologiczne w wywiadzie pacjenta, ponieważ reakcje związane z infuzją mogą obejmować występowanie objawów kardiologicznych, takich jak częstoskurcz. Konieczne jest zabezpieczenie środków umożliwiających reagowanie w razie wystąpienia reakcji anafilaktycznych lub poważnych reakcji związanych z infuzją. **Zakażenia:** W trwających przez maksymalnie 2 lata badaniach klinicznych z grupą kontrolną dotyczących stwardnienia rozsianego, zakażenia wystąpiły u 71% pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA w dawce 12 mg i u 53% pacjentów leczonych podawanym podskórnie interferonem beta-1a [IFNB 1a] (44 mikrogramy 3 razy w tygodniu). Zakażenia te miały przeważnie nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Zakażenia, które występowały częściej u pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA niż u pacjentów leczonych IFNB 1a, obejmowały: zapalenie nosogardzieli, zakażenia układu moczowego, zakażenia górnych dróg oddechowych, zapalenie zatok, opryszczkowe zapalenie jamy ustnej, grypę i zapalenie oskrzeli. W ramach badań klinicznych z udziałem grupy kontrolnej dotyczących stwardnienia rozsianego, ciężkie zakażenia wystąpiły u 2,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA i u 1% pacjentów leczonych IFNB-1a. Zakażenia o ciężkim przebiegu stwierdzone w grupie leczonej produktem leczniczym LEMTRADA obejmowały: zapalenie wyrostka robaczkowego, zapalenie żołądka i jelit, zapalenie płuc, półpasiec i zakażenia w obrębie zębów. Czas trwania zakażeń był zazwyczaj standardowy, a objawy ustępowały po zastosowaniu konwencjonalnego leczenia. Ciężkie zakażenia wirusem ospy wietrznej i półpaśca, obejmujące zakażenie pierwotne i reaktywację wirusa, występowały podczas badań klinicznych częściej wśród pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA w dawce 12 mg (0,3%) niż u pacjentów przyjmujących IFNB-1a (0%). U 2% pacjentek leczonych produktem leczniczym LEMTRADA w dawce 12 mg zgłaszano również zakażenia wirusem brodawczaka ludzkiego (HPV) w obrębie szyjki macicy, w tym dysplazję szyjki macicy. W przypadku pacjentek zalecane jest przeprowadzanie raz w roku badania przesiewowego pod kątem zakażenia wirusem HPV. Podczas badań klinicznych z udziałem grupy kontrolnej u pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA oraz IFNB-1a zgłaszano występowanie gruźlicy. Czynną i utajoną gruźlicę stwierdzono u 0,3% pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA, częściej na obszarach endemicznych. Przed rozpoczęciem leczenia u wszystkich pacjentów należy przeprowadzić badania pod kątem zarówno aktywnego, jak i nieaktywnego (utajonego) zakażenia gruźliczego, zgodnie z lokalnymi wytycznymi. W badaniach klinicznych z grupą kontrolną dotyczących stwardnienia rozsianego powierzchowne zakażenia grzybicze, w szczególności kandydoza jamy ustnej i pochwy, częściej występowały u pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA (12%) niż u pacjentów otrzymujących IFNB-1a (3%). Lekarze powinni rozważyć odłożenie rozpoczęcia podawania produktu leczniczego LEMTRADA u pacjentów z czynnym zakażeniem do czasu osiągnięcia pełnej nad nim kontroli. Profilaktykę z zastosowaniem doustnych leków przeciw wirusowi *herpes* należy wprowadzić od pierwszego dnia leczenia produktem leczniczym LEMTRADA i kontynuować ją przez co najmniej 1 miesiąc po zakończeniu każdego kursu leczenia. W badaniach klinicznych pacjentom podawano acyklowir w dawce 200 mg dwa razy na dobę lub produkt równoważny. Produkt leczniczy LEMTRADA nie był podawany w celu leczenia stwardnienia rozsianego jednocześnie z produktami przeciwnowotworowymi i immunosupresyjnymi ani po podaniu tych produktów. Tak jak w przypadku innych terapii immunomodulacyjnych, rozważając podanie produktu leczniczego LEMTRADA, należy wziąć pod uwagę możliwy złożony wpływ produktów leczniczych na układ immunologiczny pacjenta. Jednoczesne stosowanie produktu leczniczego LEMTRADA z każdym z tych produktów może zwiększać ryzyko rozwoju immunosupresji. Brak danych dotyczących powiązania produktu



lecniczego LEMTRADA z reaktywacją wirusa zapalenia wątroby typu B (WZW B) lub zapalenia wątroby typu C (WZW C), gdyż z udziału w badaniach klinicznych wykluczano pacjentów z objawami czynnego lub przewlekłego zakażenia. Należy rozważyć wykonanie przed rozpoczęciem podawania produktu leczniczego LEMTRADA badania przesiewowego u pacjentów z wysokim ryzykiem zakażenia wirusem WZW B i (lub) WZW C, a także należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy LEMTRADA pacjentom będącym nosicielami wirusa WZW B i (lub) WZW C, gdyż w ich przypadku może istnieć ryzyko nieodwracalnego uszkodzenia wątroby na skutek potencjalnej reaktywacji wirusa wynikającej z ich wcześniejszego stanu zdrowia.

Nowotwory złośliwe: Tak jak w przypadku innych terapii immunomodulacyjnych, rozpoczynając podanie produktu leczniczego LEMTRADA, należy zachować ostrożność u pacjentów z występującym wcześniej i (lub) aktywnym nowotworem złośliwym. Obecnie nie wiadomo, czy alemtuzumab zwiększa ryzyko wystąpienia nowotworów złośliwych tarczycy, jednak sama tylko autoimmunologiczna choroba tarczycy może być czynnikiem ryzyka nowotworów złośliwych tarczycy.

Antykoncepcja: U myszy w czasie ciąży i po porodzie obserwowano przenikanie przez łożysko produktu leczniczego LEMTRADA i jego potencjalną aktywność farmakologiczną. Kobiety w wieku rozrodczym powinny w czasie leczenia i przez 4 miesiące po zakończeniu kursu leczenia produktem leczniczym LEMTRADA stosować skuteczną metodę antykoncepcji.

Szczepionki: Zaleca się, aby pacjenci spełnili lokalne wymagania dotyczące szczepień na co najmniej 6 tygodni przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym LEMTRADA. Nie badano możliwości wytworzenia odpowiedzi immunologicznej na jakąkolwiek szczepionkę po zakończeniu leczenia produktem leczniczym LEMTRADA. Po kursie leczenia produktem leczniczym LEMTRADA nie przeprowadzono oficjalnych badań klinicznych z grupą kontrolną dotyczących bezpieczeństwa immunizacji pacjentów chorującym na stwardnienie rozsiane z użyciem szczepionek zawierających żywe wirusy, w związku z czym nie należy podawać tego typu szczepionek pacjentom ze stwardnieniem rozsianym, którzy niedawno przeszli taki kurs leczenia.

Wykrywanie przeciwciał przeciw wirusowi ospy wietrznej i półpaśca/szczepienie: Podobnie jak w przypadku każdego produktu leczniczego o działaniu immunomodulacyjnym, przed rozpoczęciem kursu leczenia produktem leczniczym LEMTRADA pacjenci, którzy nie chorowali na ospę wietrzną lub którzy nie zostali zaszczepieni przeciwko wirusowi ospy wietrznej i półpaśca (VZV), powinni zostać przebadani pod kątem obecności przeciwciał przeciw wirusowi VZV. U pacjentów, u których nie wykryto tych przeciwciał, należy rozważyć wykonanie szczepienia przeciw wirusowi VZV przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym LEMTRADA. Aby umożliwić wystąpienie pełnego działania szczepionki przeciw wirusowi VZV, należy odłożyć leczenie produktem leczniczym LEMTRADA na okres 6 tygodni po szczepieniu.

Zalecane badania laboratoryjne w celu monitorowania pacjentów: Przez 48 miesięcy po ostatnim kursie leczenia produktem leczniczym LEMTRADA należy okresowo wykonywać następujące badania laboratoryjne w celu monitorowania pacjentów pod kątem wczesnych objawów choroby autoimmunologicznej: Pełne badanie morfologiczne krwi z rozmazem (przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co miesiąc); Oznaczenie stężenia kreatyniny w surowicy (przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co miesiąc); Badanie moczu z mikroskopową oceną osadu (przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co miesiąc); Badanie czynności tarczycy, np. oznaczenie stężenia tyreotropiny (przed rozpoczęciem leczenia, a następnie co 3 miesiące). Po tym czasie jakiegokolwiek objawy kliniczne sugerujące obecność nefropatii lub zaburzeń tarczycy będą wskazywały na konieczność przeprowadzenia dalszych badań.

Informacje dotyczące stosowania alemtuzumabu uzyskane przed wprowadzeniem produktu leczniczego LEMTRADA do obrotu, pochodzące ze źródeł innych niż badania sponsorowane przez firmę: Poniżej przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowane przed rejestracją produktu leczniczego LEMTRADA, zgłaszane podczas stosowania alemtuzumabu w leczeniu przewlekłej białaczki limfocytowej B-komórkowej (PBL-B), jak również innych chorób, na ogół z wykorzystaniem wyższych i częściej podawanych dawek (np. 30 mg) niż zalecana w leczeniu stwardnienia rozsianego. Działania te były zgłaszane dobrowolnie przez pacjentów z populacji o zmiennej wielkości, dlatego nie zawsze było możliwe wiarygodne oszacowanie częstości ich występowania lub związku przyczynowego z ekspozycją na alemtuzumab.

Choroba autoimmunologiczna: Do zdarzeń autoimmunologicznych zgłaszanych przez pacjentów leczonych alemtuzumabem należały: neutropenia, niedokrwistość hemolityczna (w tym przypadek śmiertelny), nabyta hemofilia, choroba z obecnością przeciwciał przeciwko błonie podstawnej kłębuszków nerkowych i choroba tarczycy. U pacjentów leczonych alemtuzumabem, którzy nie chorowali na stwardnienie rozsiane, stwierdzono ciężkie i czasem śmiertelne zdarzenia autoimmunologiczne, w tym autoimmunologiczną niedokrwistość hemolityczną, autoimmunologiczną małopłytkowość, niedokrwistość aplastyczną,



zespół Guillaina-Barrégo oraz przewlekłą zapalną poliradikuloneuropatię demielinizacyjną. U pacjenta onkologicznego leczonego alemtuzumabem zgłoszono dodatni odczyn Coombsa. Inny pacjent onkologiczny leczony alemtuzumabem zmarł w wyniku choroby przeszczep przeciw gospodarzowi związanej z przetoczeniem krwi. **Reakcje związane z infuzją:** U pacjentów, którzy nie chorowali na stwardnienie rozsiane i byli leczeni alemtuzumabem z użyciem większych i częściej podawanych dawek niż w przypadku leczenia stwardnienia rozsianego, występowały ciężkie i czasem śmiertelne reakcje związane z infuzją, w tym skurcz oskrzeli, hipoksja, utrata przytomności, nacieki płucne, zespół ostrej niewydolności oddechowej, zatrzymanie oddechu, zawał mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca, ostra niewydolność serca i zatrzymanie akcji serca. Zgłaszano również ciężkie reakcje anafilaktyczne i inne reakcje nadwrażliwości, w tym wstrząs anafilaktyczny i obrzęk naczyń ruchomych. **Zakażenia i zarażenia pasożytnicze:** U pacjentów, którzy nie chorowali na stwardnienie rozsiane i byli leczeni alemtuzumabem z użyciem większych i częściej podawanych dawek niż w przypadku leczenia stwardnienia rozsianego, występowały ciężkie i czasem śmiertelne zakażenia wirusowe, bakteryjne, pierwotniakowe i grzybicze, w tym wynikające z reaktywacji utajonych zakażeń. U pacjentów z PBL-B leczonych, jak i nie leczonych alemtuzumabem, zgłaszano postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (PML). Częstość występowania PML u pacjentów z PBL-B leczonych alemtuzumabem nie była wyższa od częstości podstawowej. **Zaburzenia krwi i układu chłonnego:** U pacjentów, którzy nie chorowali na stwardnienie rozsiane, zgłaszano przypadki ciężkich krwawień. **Zaburzenia serca:** U pacjentów leczonych alemtuzumabem, którzy nie chorowali na stwardnienie rozsiane i którym podawano wcześniej środki o potencjalnym działaniu kardiotoksycznym, zgłaszano występowanie zastoinowej niewydolności serca, kardiomiopatii oraz zmniejszenie frakcji wyrzutowej. **Zaburzenia limfoproliferacyjne związane z wirusem Epsteina-Barra:** W ramach badań sponsorowanych przez inne firmy obserwowano zaburzenia limfoproliferacyjne związane z zakażeniem wirusem Epsteina-Barra. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa: Populacja objęta oceną bezpieczeństwa w łącznej analizie danych pochodzących z badań klinicznych prowadzonych z udziałem grupy kontrolnej liczyła 1188 pacjentów z postacią rzutowo-ustępującą stwardnienia rozsianego (RRMS) i leczonych produktem leczniczym LEMTRADA (w dawce 12 mg lub 24 mg). Dało to 2363 pacjento-lat okresu obserwacji bezpieczeństwa z medianą okresu obserwacji wynoszącą 24 miesiące. Najważniejszymi działaniami niepożądanymi były choroby autoimmunologiczne (immunologiczna plamica małopłytkowa, choroby tarczycy, nefropatie, cytopenie), reakcje związane z infuzją i zakażenia. Najczęściej występującymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem produktu leczniczego LEMTRADA (u $\geq 20\%$ pacjentów) były: wysypka, ból głowy, gorączka i zakażenia dróg oddechowych. Wykaz działań niepożądanych: Informacje przedstawione w poniżej uzyskano na podstawie łącznych danych dotyczących bezpieczeństwa obejmujących okres maksymalnie 24 miesiące i pochodzących od pacjentów chorujących na RRMS leczonych produktem leczniczym LEMTRADA w dawce 12 mg na dobę przez 5 kolejnych dni w momencie rozpoczęcia badania, a następnie przez 3 kolejne dni w 12. miesiącu badania. Działania niepożądane występujące u $\geq 0,5\%$ pacjentów wymieniono według klasyfikacji układów i narządów oraz zgodnie z terminologią MedDRA. **Działania niepożądane w badaniu 1., 2. i 3. zaobserwowane u $\geq 0,5\%$ pacjentów leczonych produktem leczniczym LEMTRADA w dawce 12 mg:** bardzo często ($\geq 1/10$): zakażenie górnych dróg oddechowych, zakażenie układu moczowego; limfopenia, leukopenia; ból głowy, zaczerwienienie, nudności, pokrzywka, wysypka, świąd, gorączka, zmęczenie (działania niepożądane zgłoszone jako reakcje związane z infuzją. Do tych reakcji należą również migotanie przedsionków i reakcja anafilaktyczna występujące z częstością poniżej 0,5% wartości odcięcia dla powiązanych zdarzeń). Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): Zakażenia dolnych dróg oddechowych, półpasiec, zapalenie żołądka i jelit, opryszczkowe zapalenie jamy ustnej, kandydoza, jamy ustnej, kandydoza sromu i pochwy, grypa, zapalenie ucha; limfadenopatia; zespół uwolnienia cytokin; Choroba Gravesa-Basedowa, nadczynność tarczycy, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, niedoczynność tarczycy, wole, dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwtarczycowych; lęk, nawrót stwardnienia rozsianego, niedoczulica, parestezja, drżenie, niewyraźne widzenie, zawroty głowy, rzadkoskurcz, kołatanie serca, nadciśnienie, kaszel, krwawienie z nosa, ból jamy ustnej i gardła, ból brzucha, wymioty, biegunka, zapalenie jamy ustnej, rumień, wybroczyny, łysienie, nadmierna potliwość, trądzik, ból mięśni, osłabienie mięśni, ból stawów, ból pleców, ból kończyn, skurcze mięśni, ból szyi, białkomocz, krwiomocz, Obfite krwawienia miesiączkowe, nieregularne krwawienia miesiączkowe, obrzęk obwodowy, astenia, choroba grypopodobna, złe samopoczucie, ból w miejscu infuzji, stłuczenia; bezsenność, zawroty głowy, zaburzenia smaku, częstoskurcz, niedociśnienie, duszność, niestrawność, uogólniona wysypka,



dyskomfort w klatce piersiowej, dreszcze, ból (działania niepożądane zgłoszone jako reakcje związane z infuzją. Do tych reakcji należą również migotanie przedsionków i reakcja anafilaktyczna występujące z częstością poniżej 0,5% wartości odcięcia dla powiązanych zdarzeń). Niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$): zakażenie w obrębie zębów, opryszczka, narządów płciowych, grzybica paznokci, immunologiczna plamica, małopłytkowa, małopłytkowość, obniżone stężenie hemoglobiny, obniżony, hematokryt, depresja, zaburzenia czucia, przeczulica, zapalenie spojówek, ucisk w gardle, czkawka, podrażnienie gardła, zaparcie, refluks żołądkowo-przłykowy, krwawienie z dziąseł, dysfagia, Zwiększona aktywność aminotransferazy asparaginianowej, pęcherze, nocne poty, dysplazja szyjki macicy, brak miesiączki, zmniejszenie masy ciała.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181 C, 02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301 Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego z datą 12/2013.

Rpz – produkt leczniczy wydawany z przepisu lekarza do zastrzeżonego stosowania.

Podmiot odpowiedzialny: Genzyme Therapeutics Ltd., 4620 Kingsgate, Cascade Way, Oxford Business Park South, Oxford, OX4 2SU, Wielka Brytania.

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu wydane przez Komisję Wspólnot Europejskich nr: EU/1/13/869/001.

Informacje o preparacie Lemtrada® (alemtuzumab)

Preparat Lemtrada jest zarejestrowany w ponad 40 państwach, a ponadto jest w trakcie oceny przez władze rejestracyjne w kolejnych krajach. Preparat Lemtrada przebadano w ramach kompleksowego i szeroko zakrojonego programu badań klinicznych z udziałem prawie 1500 pacjentów na całym świecie oraz obejmującego 5400 pacjentolat obserwacji.

Alemtuzumab to przeciwciało monoklonalne działające na białko CD52, które występuje w dużych ilościach na powierzchni limfocytów T i B. Uważa się, że krążące limfocyty T i B odpowiadają za niszczący proces zapalny w przebiegu SM. Choć dokładny mechanizm działania alemtuzumabu nie jest znany, uważa się, że lek ten zmniejsza liczbę krążących limfocytów T i B po każdym cyklu leczenia. Liczba limfocytów zwiększa się z czasem i następuje odnowienie populacji limfocytów, zmienne dla różnych podtypów limfocytów.

Firma Genzyme posiada ogólnoswiatowe prawa do alemtuzumabu i ponosi odpowiedzialność za badania rozwojowe nad tym lekiem oraz za jego wprowadzenie do obrotu ze wskazaniem w leczeniu stwardnienia rozsianego. Firma Bayer Healthcare otrzymuje płatności warunkowe proporcjonalne do ogólnoswiatowych przychodów ze sprzedaży.

Informacje o Genzyme – spółce Sanofi

Genzyme jest od ponad 30 lat jedną z wiodących firm opracowujących skuteczne metody leczenia rzadkich, wyniszczających chorób. Osiągamy te cele poprzez światowej klasy badania oraz dzięki poświęceniu i empatii naszych pracowników. Skupiając się głównie na rzadkich schorzeniach oraz stwardnieniu rozsianym, dążymy do wywierania pozytywnego wpływu na życie pacjentów i ich rodzin. Cel ten przyświeca nam i inspiruje nas każdego dnia. Terapie wprowadzone przez Genzyme na rynki na całym świecie są przełomowe i reprezentują ratujące życie postępy w medycynie. Jako spółka z grupy Sanofi, Genzyme czerpie korzyści z zasobów jednej z największych na świecie firm farmaceutycznych, również dążącej do poprawy jakości życia pacjentów. Więcej informacji można znaleźć na stronie www.genzyme.com.

Genzyme® jest zastrzeżonym znakiem towarowym Genzyme Corporation.

Informacje o firmie Sanofi

Firma Sanofi, działający na skalę globalną lider sektora farmaceutycznego, zajmuje się odkrywaniem, opracowywaniem i upowszechnianiem rozwiązań terapeutycznych, które zaspokajają potrzeby pacjentów. Sanofi rozwija pozycję lidera w obszarach takich jak rozwiązania dla cukrzyków, szczepionki dla ludzi, innowacyjne leki, środki ochrony zdrowia, rynki wschodzące, zdrowie zwierząt oraz Genzyme. Spółka Sanofi jest notowana na giełdach w Paryżu (EURONEXT: [SAN](#)) i Nowym Jorku (NYSE: [SNY](#)).

Stwierdzenia odnoszące się do przyszłości firmy Alnylam

Różne deklaracje zawarte w niniejszej informacji, dotyczące przyszłych oczekiwań, planów i perspektyw firmy Alnylam, w tym, bez ograniczeń, przyszłości firmy Alnylam w kontekście potencjalnych produktów terapeutycznych RNAi, włączając produkt ALN-AT3 przeznaczony do leczenia hemofilii i rzadkich zaburzeń krzepnięcia, oczekiwań dotyczących przedstawiania danych z badań klinicznych, w tym zakończenia badania produktu ALN-AS1 mającego na celu potwierdzenie koncepcji jego działania u ludzi, oczekiwań dotyczących udziału spółki Genzyme w opracowywaniu i wprowadzaniu do obrotu produktów terapeutycznych RNAi, oczekiwań dotyczących otrzymywania potencjalnych płatności związanych z pracami badawczo-rozwojowymi, ważnymi etapami w kontekście rejestracji oraz sprzedaży produktów, a także honorariów od spółki Genzyme, oczekiwań dotyczących strategii rozwoju linii opracowywanych produktów w ramach strategicznych obszarów terapeutycznych (STA), jak również planów dotyczących wprowadzania na rynek produktów terapeutycznych RNAi, w tym produktu ALN-AT3, stanowią stwierdzenia odnoszące się do przyszłości w rozumieniu amerykańskiej ustawy o reformie postępowania sądowego w sprawach związanych z prywatnymi papierami wartościowymi (Private Securities Litigation Reform Act) z roku 1995. Rzeczywiste wyniki mogą znacznie różnić się od wskazanych w tego typu stwierdzeniach odnoszących się do przyszłości w wyniku szeregu istotnych czynników, w tym, bez ograniczeń, takich jak zdolność firmy Alnylam do odkrywania i opracowywania potencjalnych nowych leków i metod ich podawania, odpowiednie wykazanie skuteczności i bezpieczeństwa takich potencjalnych nowych leków, wyniki badań przedklinicznych oraz klinicznych oceniających potencjalne produkty, które mogą być niemożliwe do ponownego uzyskania lub mogą nie wystąpić u innych pacjentów bądź w dodatkowych badaniach, albo też mogą w inny sposób potwierdzać zasadność dalszego opracowywania potencjalnych produktów, działania organów regulacyjnych, które mogą mieć wpływ na rozpoczynanie, przebieg czasowy oraz postęp badań klinicznych, uzyskanie, utrzymanie i ochrona własności intelektualnej, zdolność firmy Alnylam do zabezpieczenia swoich patentów przed naruszeniem, jak też ochrona jej portfolio patentów przed zagrożeniami ze strony osób trzecich, uzyskanie rejestracji produktów, konkurencja ze strony innych podmiotów stosujących technologie zbliżone do wykorzystywanej przez firmę Alnylam, a także innych podmiotów opracowujących produkty przeznaczone do podobnych zastosowań, zdolność firmy Alnylam do zarządzania wydatkami operacyjnymi, zdolność firmy Alnylam do uzyskania dodatkowych funduszy na swoje działania biznesowe, a także utworzenia i utrzymania strategicznych sojuszy biznesowych oraz nowych inicjatyw biznesowych, zależność firmy Alnylam od innych podmiotów w kontekście opracowywania, wytwarzania, wprowadzania do obrotu, sprzedaży i dystrybucji produktów, wyniki ewentualnych sporów oraz nieoczekiwane wydatki, a także zagrożenia opisane szerzej w rozdziale „Czynniki ryzyka” w najnowszym raporcie kwartalnym na formularzu 10-Q, przedłożonym przez firmę Alnylam do Komisji Papierów Wartościowych i Giełd (SEC), a także w innych dokumentach przekazanych do SEC przez firmę Alnylam. Ponadto wszelkie stwierdzenia odnoszące się do przyszłości stanowią poglądy firmy Alnylam jedynie w chwili obecnej i nie należy traktować ich jako stwierdzeń odzwierciedlających jej poglądy w jakimkolwiek późniejszym czasie. Firma Alnylam wyraźnie zrzeka się zobowiązania do aktualizacji jakichkolwiek stwierdzeń odnoszących się do przyszłości.

Stwierdzenia odnoszące się do przyszłości firmy Sanofi

Niniejszy komunikat prasowy zawiera stwierdzenia odnoszące się do przyszłości w rozumieniu amerykańskiej ustawy o reformie postępowania sądowego w sprawach związanych z prywatnymi papierami wartościowymi z roku 1995 (Private Securities Litigation Reform) w aktualnie obowiązującej wersji. W myśl tej definicji stwierdzenia odnoszące się do przyszłości nie stanowią faktów historycznych. Stwierdzenia te zawierają przewidywania i oszacowania wraz z założeniami będącymi podstawą do ich wysnuwania, a także obejmują stwierdzenia dotyczące planów, celów, zamiarów i oczekiwań związanych z przyszłymi wynikami finansowymi, zdarzeniami, działaniami, usługami, opracowywaniem produktów i możliwościami, oraz stwierdzenia dotyczące przyszłych wyników. Stwierdzenia odnoszące się do przyszłości zazwyczaj zawierają czasowniki typu „spodziewać się”, „oczekiwać”, „uważać, że...”, „zamierzać”, „szacować”, „planować” i temu podobne. Mimo iż zarząd firmy Sanofi jest przekonany o tym, że oczekiwania zwerbalizowane w owych stwierdzeniach odnoszących się do przyszłości są uzasadnione, inwestorzy powinni zdawać sobie sprawę z tego, że informacje i stwierdzenia odnoszące się do przyszłości uzależnione są od rozlicznych form ryzyka i niepewności, z których wielu nie daje się przewidzieć i z których wiele znajduje się poza kontrolą Sanofi, oraz że owe formy ryzyka i niepewności mogą sprawić, że faktyczne wyniki i rozwój będą znacznie się różniły od tych, które podano, implikowano czy przewidywano w informacjach lub stwierdzeniach odnoszących się do przyszłości. Te czynniki ryzyka i niepewności obejmują między innymi niepewność nierozzerwalnie związaną z badaniami naukowymi i rozwojem, przyszłymi danymi klinicznymi oraz analizami, w tym analizami wykonywanymi po wprowadzeniu produktu na rynek, decyzjami urzędów rejestracyjnych, takich jak FDA lub EMA, dotyczącymi tego, czy i kiedy zatwierdzić dany lek, produkt lub jego zastosowanie biologiczne, które to decyzje dotyczące dowolnego produktu zgłoszonego do rejestracji wraz z decyzjami dotyczącymi oznakowań i innych aspektów mogą wpłynąć na dostępność lub potencjał rynkowy takiego produktu; nieudzielenie gwarancji, że produkty zgłoszone do rejestracji, o ile zostaną zatwierdzone, odniosą sukces na rynku; przyznanie innych zezwoleń w przyszłości i sukces rynkowy produktów alternatywnych; zdolność Grupy do wykorzystania zewnętrznych możliwości rozwoju, tendencje w zmianach kursów walut i aktualnych stóp procentowych, wpływ polityk ograniczania kosztów i późniejszych zmian w ich treści, średnia liczba akcji pozostających w obrocie, jak również kwestie omówione lub określone w publicznie dostępnej dokumentacji przedłożonej przez Sanofi instytucjom SEC i AMF, w tym między innymi wymienione w rozdziałach „Czynniki ryzyka” i „Ostrzeżenia dotyczące stwierdzeń odnoszących się do przyszłości” w raporcie rocznym firmy Sanofi na formularzu 20-F za rok



zakończony 31 grudnia 2014 r. Firma Sanofi nie przyjmuje żadnych zobowiązań uaktualniania lub korygowania jakichkolwiek stwierdzeń odnoszących się do przyszłości, chyba że jest to wymagane stosownymi przepisami prawnymi.

Przedstawiciele firmy Sanofi odpowiedzialni za kontakty:

Relacje Sanofi z mediami

Laurence Bollack

Tel.: +33 (0)1 53 77 46 46

mr@sanofi.com

Relacje firmy Sanofi z inwestorami

Sébastien Martel

Tel.: +33 (0)1 53 77 45 45

ir@sanofi.com

Relacje Genzyme z mediami

Erin Pascal

Tel.: +1 617 768 6864

erin.pascal@genzyme.com

Kontakt z mediami w Polsce

Monika Chmielewska-Żehaluk

Dyrektor Działu Komunikacji

Tel. +48 22 280 07 53

Tel.kom. +48 695 588 881

Monika.Chmielewska-Zehaluk@sanofi.com