

**IV priedas**

**Mokslinés išvados**

## Mokslinės išvados

Mokslinių duomenų apie progresuojančią daugiažidininę leukoencefalopatiją (PDL), diagnozuotą Tysabri gydomiems pacientams, sparčiai daugėja. Gauta naujos informacijos trimis svarbiais klausimais, t. y. informacijos apie rizikos įverčius, apie PDL diagnozavimą, prieš atsirandant klinikiniams simptomams, ir apie Džono Kaningemo (angl. *John Cunningham*, JC) viruso antikūnus. Reikia apsprastyti, ar, atsižvelgiant į šiuos naujus duomenis, nėra būtinybės imtis reguliavimo veiksmų.

2015 m. balandžio 29 d. Europos Komisija, atsižvelgdama į tai, kas išdėstyta pirmiau, pradėjo Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą ir paprašė Agentūros įvertinti minėtus duomenis bei jų galimą poveikį Tysabri naudai ir rizikos santykiui. Europos Komisija (EK) paprašė Agentūros pateikti savo nuomonę, ar nėra būtinybės imtis reguliavimo veiksmų dėl šio preparato rinkodaros leidimo.

Kadangi šis prašymas pateiktas įvertinus duomenis, kurie buvo surinkti vykdant farmakologinio budrumo veiklą, nuomonę, remdamasis Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto rekomendacija, turi priimti Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP).

### Bendra PRAC atlikto mokslinio vertinimo santrauka

Natalizumabas yra humanizuotas monokloninis antikūnas, veikiantis  $\alpha 4\beta 1$  adhezijos molekulės  $\alpha$  grandinę. ES Tysabri (natalizumabas) buvo patvirtintas 2006 m. birželio 27 d. ir šiuo metu jis skiriamas kaip vienintelis ligos eigą modifikuojantis vaistas, gydant labai aktyvią recidyvuojančią remituojančią išsėtinę sklerozę (IS).

Natalizumabas siejamas su susirgimu progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija (PDL), kurią sukelia Džono Kaningemo virusas (DKV). Susirgimas PDL sergant IS turi labai rimtų pasekmių pacientų prognozėms, kadangi PDL sukelia mirtį maždaug 20 proc. pacientų, o 40 proc. išgyvenusiųjų dėl šios ligos išsivysto rimta negalia. Su natalizumabu siejamos PDL klinikiniai požymiai nesiskiria nuo klasikinės PDL: daugiau kaip pusė pacientų pasireiškia kognityvinės funkcijos sutrikimais, taip pat daugiau kaip 40 proc. atvejų pasireiškia motoriniai simptomai, ataksija, neurovizualiniai sutrikimai ir disfazija arba agnozija.

Nuo natalizumabo rinkodaros leidimo suteikimo buvo nustatyti trys pagrindiniai PDL rizikos veiksniai:

- kraujyje esantys specifiniai DKS antikūnai;
- ilgėjanti gydymo trukmė (ilgiau kaip 24 mėnesius gydomi pacientai);
- praeityje taikyta imunosupresantų terapija.

Pacientams, kuriems nustatyti visi trys PDL rizikos veiksniai, kyla gerokai didesnė PDL rizika. Todėl vartojant Tysabri, taikoma keletas PDL rizikos mažinimo priemonių.

### *PDL diagnozavimas, prieš atsirandant klinikiniams simptomams*

Nuo 2015 m. gegužės mėn. visame pasaulyje natalizumabas buvo paskirtas 142 958 pacientams, kurie vartojo šį vaistą 432 814 pacientų metų. Nuo 2015 m. birželio 4 d. pasauliniu mastu pranešta iš viso apie 566 PDL atvejus, iš kurių 133 atvejais pacientai mirė (23,5 proc. PDL sirgusių pacientų). Išgyvenę pacientai dažnai serga sunkiomis ligomis, kurios siejamos su rimta nuolatine negalia.

62 PDL (10,9 proc.) atvejais buvo pranešta apie besimptomę šios ligos pradžią. Nors 10 pranešimų apie besimptomės PDL atvejus gauta JAV, dauguma tokių atvejų nustatyta ES ir kitose pasaulio

šalyse (83 proc., 52/62). Nors pacientų, kuriems išsivystė besimptomė PDL, pirminės klinikinės charakteristikos iš esmės buvo panašios į tu, kuriems pasireiškė PDL simptomai, pacientų, kurių liga atliekant magnetinio rezonanso tyrimą (MRT) buvo labiau lokalizuota, dalis tarp pacientų, sergančių besimptome liga, buvo didesnė (64 proc. vienaskiltės PDL atvejų), palyginti su pacientais, kuriems pasireiškė PDL simptomai (36 proc.). Trumpesnis laikas iki besimptomės ligos diagnozavimo, palyginti su simptomine ligos eiga, tikriausiai suteikė galimybę imuninei sistemai greičiau atsistatyti po gydymo natalizumabu nutraukimo. Kalbant apie gydymo rezultatus, svarbiausia yra tai, kad laikui bėgant pacientams, kuriems pasireiškė besimptomė liga, išsivystė ne tokia sunki negalia, ir jų išgyvenamumas, palyginti su pacientais, kuriems pasireiškė simptominė liga, buvo didesnis (95 proc., plg. su 74 proc.). Šie duomenys patvirtina ankstesnius pastebėjimus, kad ankstyvas PDL diagnozavimas yra itin svarbus, siekiant sumažinti ilgalaikę žalą galvos smegenims iki atsistatant imuninei sistemai, ir patvirtina būtinybę įgyvendinti strategines priemones, kurios padėtų kuo anksčiau – esant galimybei, prieš atsirandant klinikiams PDL simptomams, – nustatyti galimus šios ligos atvejus.

Besimptomiai PDL atvejai buvo nustatyti atliekant įprastinį MRT. MRT laikomas jautriu metodu net ir nedideliems besimptomiams PDL sukeltiems pakitimams nustatyti. Atsižvelgiant į skaudžias PDL diagnozės pasekmes, gydant pacientus, kuriems iškilusi didelė PDL rizika, reikėtų būti itin budriems ir, esant net ir menkiausiai rizikai, imtis net ir tokių invazinės diagnostikos ar intervencinių priemonių, kaip MRT. Nepaisant šiuo metu turimų įrodymų trūkumų, kaip antai nedidelių skaičių, informacijos apie PDL sergantiems pacientams atliktų MRT dažnumą stokos, klaidingų teigiamų ir klaidingų neigiamų MRT rezultatų rodiklio, pacientams, kuriems iškilusi didelė PDL rizika, gali būti itin naudinga dažniau atlikti MRT, nes tikėtina, kad periodiškai galvos smegenų MRT suteiks galimybę nustatyti PDL anksčiau, net ir prieš atsirandant simptomams, o tai lemtų geresnius gydymo rezultatus.

Publikuoti duomenys leidžia manyti, kad pacientams, kurie priskiriami prie didelės PDL rizikos grupės ir kurie vartoja natalizumabą daugiau kaip 2 metus, gali būti naudinga atlikti MRT dažniau, pvz., kas 3–6 mėnesius.

Atrodo, jog ekspertai sutaria, kad įprastiniai magnetinio rezonanso tyrimai dėl įtariamų PDL sukeltų pažeidimų gali būti atliekami nenaudojant kontrastinių medžiagų su gadoliniu. Natalizumabu gydomiems IS sergantiems pacientams, kuriems iškilusi didelė PDL rizika, rekomenduojama galvos smegenų MRT atlikti pagal protokolą, apimantį FLAIR (angl. *fluid-attenuated inversion recovery*), T2W (angl. *T2-weighted*) ir DW (angl. *diffusion-weighted*) režimus. Vis daugiau duomenų patvirtina, kad T2-FLAIR yra jautriausia MRT seka PDL nustatyti. DW režimu atliekamas MRT labai jautriai atvaizduoja ūmų mielinio irimo procesą ir taip pat gali padėti atskirti ūmius DPL sukeltus pakitimus nuo lėtinių ir poūmių DPL sukeltos demielinizacijos židinių. MRT metu nustačius pakitimų, kurie gali būti PDL požymiai, MRT protokolą reikėtų išplėsti, jį papildant MRT T1W (angl. *T1-weighted*) režimu su kontrastine medžiaga, kad būtų galima nustatyti uždegimo požymius ir galimą PDL ir PDL sukeltą imuniteto atsistatymo uždegiminio sindromo (angl. *Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome*) aplinkybių sutapimą, ypač tolesnio stebėjimo laikotarpiu.

Pripažįstama, kad, norint nustatyti nedidelius besimptomius PDL sukeltus pakitimus atliekant MRT, būtina didelė kompetencija. Todėl šviečiamojoje medžiagoje reikia pateikti atitinkamas rekomendacijas, taip pat galima ištirti kitas (pvz., internetines) priemones, kurias naudojant būtų galima dalintis magnetinio rezonanso tomogramomis ir įgyti papildomų praktinių žinių.

*DKV antikūnų indeksas, pagal kurį galima nustatyti reikiamą MRT dažnumą*

Lig šiol sukaupti duomenys leidžia manyti, kad DKV antikūnų indeksas abipusiai susijęs su PDL rizika tarp pacientų, kurių kraujyje nustatyta DKV antikūnų ir kurie anksčiau nebuvo gydyti imunosupresantais. Vis dėlto neaišku, ar galima tarp įvertintų kelių slenkstinių ribų nustatyti

vienintelę skiriamąją ribą, kurią būtų galima naudoti kaip optimalią klinikinę priemonę, priimant sprendimus dėl gydymo. Būtina atidžiai įvertinti jautrumo ir specifiškumo pusiausvyrą šiame slenkstinių ribų spektre. Kai indeksas siekia 0,9 ir 1,5, šio metodo jautrumas yra labai panašus, bet, kai indeksas yra 1,5, jo specifiškumas yra didesnis. Šiuo metu turimi duomenys leidžia manyti, kad PDL rizika yra nedidelė, kai antikūnų indeksas yra ne didesnis kaip 0,9 (ir mažesnis, nei apskaičiuotas anksčiau), ir gerokai didesnė, kai indeksas perkopia 1,5, jei gydymas Tysabri buvo tęsiamas ilgiau kaip 2 metus. Ištyrus pacientus, kuriems anksčiau buvo taikomas gydymas imunosupresantais, reikšmingo indekso medianos skirtumo tarp PDL sergančių ir PDL nesergančių pacientų nenustatyta.

#### *DKV antikūnų tyrimas*

Šiuo metu pacientams, kurių DKV antikūnų tyrimo rezultatai yra neigiami, tyrimą dėl serokonversijos rekomenduojama atlikti du kartus per metus. Remiantis tyrimo STRATIFY-2 duomenimis apie antikūno indekso stabilumą, šią rekomendaciją reikėtų palikti.

Be to, pacientams, kuriems anksčiau nebuvo taikomas gydymas imunosupresantais ir kurių antikūnų indeksas yra nedidelis, taip pat reikėtų atlikti tyrimus kas 6 mėnesius, jeigu jie gydomi ilgiau kaip 2 metus. Pacientams, kuriems anksčiau buvo taikomas gydymas imunosupresantais ir kurių DKV antikūnų indeksas yra didelis, tolesnių antikūnų tyrimų nereikia, bet, jeigu gydymas natalizumabu tęsiamas ilgiau kaip 2 metus, reikėtų apsvarstyti galimybę dažniau atlikti MRT.

#### *DKV antikūnų ELISA tyrimas*

Tiriamas 55 proc. teigiamų serumo antikūnų tyrimo rezultatų rodiklis bendroje natalizumabu gydytų pacientų populiacijoje, kuris naudojamas apskaičiuojant PDL rizikos algoritmą, tebėra priimtinas. Apskritai, teigiami serumo antikūnų tyrimo rezultatai naudojant pirmos ir antros kartos tyrimus buvo panašūs. Antros kartos tyrimas neturi reikšmingo poveikio rizikos įvertinimo algoritme.

Atsižvelgiant į realius UNILABS tyrimus duomenis iš keturių ES šalių, iš kurių matyti, kad per metus serumo antikūnų tyrimų rezultatai gali pasikeisti net 16 proc. pacientų, bendrosios praktikos gydytojams skirtose informacijos ir gydymo gairėse reikia atnaujinti informaciją apie metinio serumo antikūnų tyrimų rezultatų pokyčius (iš neigiamų į teigiamus). Be to, reikia paaiškinti, kad pacientus, kuriems kuriuo nors momentu buvo nustatyti teigiami DKV antikūnų tyrimo rezultatai, reikėtų vertinti kaip įveikusius padidėjusią PDL riziką, nepaisant to, kokie buvo ankstesnio ar tolesnio antikūnų tyrimo rezultatai.

#### *PDL vystymasis nutraukus gydymą natalizumabu*

Visi natalizumabą vartojusiems pacientams diagnozuoti PDL atvejai buvo nustatyti praėjus ne daugiau kaip 6 mėnesiams po paskutinės infuzijos. Šios išvados atitinka šiuo metu preparato charakteristikų santraukoje pateiktą rekomendaciją, kad bendrosios praktikos gydytojai maždaug 6 mėnesius po gydymo natalizumabu nutraukimo turėtų išlikti budrūs ir stebėti, ar nepasireiškia PDL požymiai ir simptomai, ir kad tokios pat stebėjimo strategijos reikėtų laikytis iki 6 mėnesių po gydymo nutraukimo. Svarbu, kad būtų atnaujinta pakuotės lapelyje pateikta informacija apie PDL riziką iki 6 mėnesių po gydymo Tysabri nutraukimo.

#### *PDL rizikos apskaičiavimas*

Šviečiamojoje medžiagoje pateiktas rizikos stratifikacijos algoritmas bus peržiūrėtas, kad į jį būtų įtraukti dabartiniai įverčiai, apskaičiuoti pagal sujungtus visų tyrimuose (STRATIFY-2, TOP, TYGRIS

ir STRATA) dalyvavusių natalizumabu gydytų pacientų duomenis, taip pat, kad į jį būtų įtrauktas KDV antikūnų indeksas.

Papildomos skirtingais metodais pagrįstos PDL rizikos analizės gali papildyti dabartiniame algoritme pateiktą informaciją ir suteiks daugiau informacijos bendrosios praktikos gydytojams, kai šie aiškina savo pacientams apie vaisto naudos ir rizikos santykį. Visų pirma PDL rizikos analizė pagal Kaplano-Mejerio (*Kaplan-Meier*) metodą kartu su algoritmu suteiktų galimybę apskaičiuoti per tam tikrą laiką susidarančią kumuliacinę PDL riziką.

#### *PDL vystymosi biologiniai žymenys*

Neseni mėginimai nustatyti galimus PDL biologinius žymenis teikia vilčių, bet nustatyti naujų žymenų, kuriuos būtų galima naudoti klinikinėje praktikoje, siekiant padaryti šiuo metu taikomą PDL rizikos stratifikaciją veiksmingesnę, kol kas nepavyko.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, PRAC priėjo prie išvados, kad Tysabri naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai ir įgyvendintos toliau aprašytos papildomos rizikos mažinimo priemonės.

PRAC priėmė peržiūrėtą rizikos valdymo planą (RVP), kuriame atsižvelgta į pakeitimus, dėl kurių buvo sutarta procedūros metu.

PRAC sutarė, kad reikia iš dalies pakeisti bendrosios praktikos gydytojams skirtas informacijos ir gydymo gaires, taip pat atitinkamai atnaujino pagrindinę šviečiamosios medžiagos informaciją. Atnaujintų bendrosios praktikos gydytojams skirtų informacijos ir gydymo gairių modelis pridedamas prie RVP. Be to, taip pat atnaujinta paciento įspėjamoji kortelė ir gydymo pradžios ir tęsimosi formos, taip pat įvesta nauja gydymo nutraukimo forma.

Tiesioginio pranešimo sveikatos priežiūros specialistams formuluotė buvo patvirtinta kartu su komunikacijos planu.

#### **Priežastys, kuriomis pagrįsta PRAC rekomendacija**

Kadangi

- PRAC apsvaistė Europos Komisijos pradėtą Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą dėl Tysabri;
- PRAC peržiūrėjo visus rinkodaros leidimo turėtojo pateiktus duomenis apie PDL riziką vartojant Tysabri, taip pat kitus procedūros metu pateiktus duomenis ir neurologijos mokslinių konsultacijų grupės išreikštas nuomones;
- PRAC priėjo prie išvados, kad kliniškai besimptomė PDL dažniau yra pagal MRT nustatoma lokalizuota liga, kuria sergant išgyvenamumas yra didesnis ir klinikiniai gydymo rezultatai yra geresni, nei esant simptominei PDL. Atrodo, kad ankstyvas PDL diagnozavimas lemia geresnius gydymo rezultatus;
- todėl PRAC rekomendavo, gydant pacientus, kuriems iškilusi didesnė PDL rizika, įvertinti galimybę dažniau (pvz., kas 3–6 mėn.) atlikti MRT dėl PDL pagal sutrumpintą MRT protokolą;
- PRAC taip pat priėjo prie išvados, kad pacientų, kuriems anksčiau nebuvo taikomas gydymas imunosupresantais ir kurių DKV antikūnų tyrimo rezultatai yra teigiami, DKV antikūnų reakcijos lygis (indeksas) susijęs su PDL rizika. Šiuo metu turi duomenys leidžiantys manyti, kad, didėjant antikūnų indeksui, PDL rizika didėja, bet aiškios skiriamosios ribos vertės

nėra. Jei pacientas gydomas ilgiau nei 2 metus, jam kylanti PDL rizika yra nedidelė, kai indeksas yra mažesnis nei 0,9, bet kai indekso vertės viršija 1,5, ši rizika gerokai padidėja.

- PRAC rekomendavo pacientams, kurių DKV antikūnų indeksas yra nedidelis ir kuriems anksčiau nebuvo taikomas gydymas imunosupresantais, pasiekus 2 metų gydymo laikotarpio ribą, kartoti tyrimus kas šešis mėnesius.
- PRAC taip pat laikėsi nuomonės, jog būtina atnaujinti esamą šviečiamąją medžiagą, ypač informaciją, susijusią su Tysabri gydomiems pacientams kylančios PDL rizikos įverčiais.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas laikėsi nuomonės, kad Tysabri naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta, ir įgyvendintos pirmiau minėtos papildomos rizikos mažinimo priemonės.

Dėl šios priežasties komitetas rekomendavo keisti Tysabri rinkodaros leidimo sąlygas.

### **CHMP nuomonė**

Persvarstęs PRAC rekomendaciją, CHMP pritaria bendroms PRAC išvadoms ir priežastims, kuriomis pagrįsta rekomendacija.

### ***Bendra išvada***

Dėl šių priežasčių CHMP laikosi nuomonės, kad Tysabri naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti pirmiau aprašyti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

Todėl CHMP rekomenduoja keisti Tysabri rinkodaros leidimų sąlygas.