

IV pielikums

Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Zinātniskās liecības par progresīvo multifokālo leikoencefalopātiju (PML) pacientiem, kuri ārstēti ar *Tysabri*, strauji pieaug. Kļuvusi pieejama jauna informācija par trim galvenajiem jautājumiem: risku novērtējumi, PML diagnoze pirms klīnisko simptomu attīstības, kā arī anti-JC vīrusa antivielas. Jāizvērtē, vai nepieciešama reglamentējoša rīcība, ņemot vērā jaunus elementus.

Ņemot vērā iepriekš minēto, 2015. gada 29. aprīlī Eiropas Komisija ierosināja procedūru saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu un lūdza Aģentūru novērtēt iepriekš minētos elementus un to potenciālo ietekmi uz *Tysabri* ieguvumu un riska attiecību. EK lūdza Aģentūrai dot savu atzinumu par to, vai nepieciešama reglamentējoša rīcība attiecībā uz šo zāļu reģistrācijas apliecību.

Tā kā lūgums tika izteikts saistībā ar izvērtējumu datiem, kas iegūti farmakoloģiskās uzraudzības darbību rezultātā, atzinums ir jāpieņem Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejai (*CHMP*), pamatojoties uz ieteikumu no Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (*PRAC*).

PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Natalizumabs ir cilvēkam piemērota monoklonāla anti-viela, kuras mērķis ir $\alpha 4\beta 1$ adhēzijas molekulas α -ķēde. *Tysabri* (natalizumabs) tika apstiprināts ES 2006. gada 27. jūnijā un pašlaik tiek parakstīts kā vienīgā slimību modificējošā terapija augstas aktivitātes recidivējošai remitējošai multiplai sklerozei (MS).

Natalizumabs ir saistīts ar progresīvas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) sākumu, ko izraisa Džona Kaningema vīruss (JCV). PML sākumam MS ir prognozējamās nopietnas sekas, jo tās rezultātā apmēram 20 % pacientu iestājas nāve vai nopietna invaliditāte 40 % izdzīvojošo. Uzskata, ka ar natalizumabu saistītās PML klīniskos simptomus nevar atšķirt no klasiskās PML, un vairāk nekā pusei pacientu tie sastāv no kognitīviem traucējumiem kopā ar motorikas simptomiem, ataksiju, neurovizuāliem traucējumiem un disfāziju vai agnoziju vairāk nekā 40 % gadījumu.

Kopš natalizumaba reģistrācijas ir identificēti trīs galvenie riska faktori saistībā ar PML:

- JCV-specifisku antivielu klātbūtne,
- palielināts ārstēšanas ilgums (ārstēts > 24 mēnešus),
- imūnsupresīvās terapijas vēsture.

Pacientiem, kuriem ir visi trīs PML riska faktori, pastāv ievērojami augstāks PML risks. Tāpēc pastāv vairāki riska minimizēšanas pasākumi saistībā ar PML attiecībā uz *Tysabri*.

PML diagnoze pirms klīnisko simptomu attīstības

Visā pasaulē 2015. gada maijā 142 958 pacienti bija saņēmuši natalizumabu ar 432 814 iedarbības pacientgadiem. Visā pasaulē līdz 2015. gada 4. jūnijam ziņots par 566 PML gadījumiem, no kuriem 133 pacienti nomira (23,5 % no PML pacientiem). Pacientiem, kuri izdzīvo, bieži ir smagas klīniskas izpausmes saistībā ar nopietnu un pastāvīgu invaliditāti.

Sešdesmit diviem PML pacientiem (10,9 %) ziņots par asimptomātiskas PML sākumu. Lai gan par 10 gadījumiem tika ziņots ASV, vairums ziņojumu par asimptomātiskiem gadījumiem tika saņemts no ES/pārējās pasaules (83 %, 52/62). Lai arī asimptomātiskas PML pacientiem vispār bija līdzīgi atskaites klīniskie raksturlielumi salīdzinājumā ar simptomātiskiem pacientiem, augstākai asimptomātisko pacientu daļai bija vairāk lokalizēta slimība (64 % unilobāra PML) magnētiskās rezonanses attēlā (MRI) diagnostikas laikā salīdzinājumā ar simptomātiskiem PML pacientiem (36 %). Īsāks diagnosticēšanas laiks asimptomātiskiem pacientiem salīdzinājumā ar simptomātiskiem pacientiem var dot iespēju agrāk sākt imūnsistēmas atjaunošanu pēc

natalizumaba lietošanas pārtraukšanas. Svarīgākais, ņemot vērā rezultātus, izrādījās, ka asimptomātiskiem pacientiem laika gaitā bija mazāk invaliditātes un augstāki izdzīvošanas rādītāji salīdzinājumā ar simptomātiskiem pacientiem (95 % pret 74 %). Šie dati apstiprina iepriekšējos novērojumus, ka agrīna PML diagnostika ir kritiski svarīga, lai ierobežotu pastāvīga smadzeņu bojājuma pakāpi, pirms panāk imūnsistēmas atjaunošanos, un aktualizē vajadzību ieviest stratēģijas pēc iespējas agrākai potenciālo PML gadījumu identificēšanai, ja iespējams, pirms PML klīnisko simptomu attīstības.

Asimptomātiskos PML gadījumus identificēja ar kārtējo MRI. MRI tiek uzskatīta par sensitīvu metodi, lai identificētu pat mazus un asimptomātiskus PML bojājumus. Ņemot vērā PML smago diagnostiku, pacientiem ar augstu PML attīstības risku garantē augsta līmeņa uzraudzību un zemu sliekšni pat attiecībā uz invazīviem diagnostikas pasākumiem un intervencei. Lai gan pašlaik datu pieejamība ir ierobežota, piemēram, mazs pierādījumu skaits, informācijas trūkums par MRI biežumu PML pacientiem, kļūdaino pozitīvo un kļūdaino negatīvo MRI skrīninga rezultātu skaits, pacientiem ar augstu PML attīstības risku var ļoti nākt par labu biežākas MRI, jo periodiskas smadzeņu MRI tomēr nodrošina agrāku PML atklāšanu pat pirms simptomu attīstības un attiecīgi — labākus rezultātus.

Publicētie dati uzvedina ļauj secināt, ka pacienti, kurus uzskata par augsta PML attīstības riska pacientiem un kuri turpina ārstēšanos ar natalizumabu ilgāk nekā divus gadus, var gūt labumu no biežāka MRI skrīninga, piemēram, ik pēc trim līdz sešiem mēnešiem.

Eksperti vienprātīgi uzskata, ka regulāru MRI skrīningu, lai atklātu PML bojājumus, par kuriem ir aizdomas, var veikt bez gadolīnija kontrastvielas. Ar natalizumabu ārstētiem pacientiem ar MS, kuriem ir augsts PML risks, ieteicams smadzeņu MRI skrīnings, kurā izmanto protokolu, ietverot *FLAIR* sekvenci (inversijas rekuperācijas metodi ar šķidruma signāla vājināšanos), T_2 -izsvērtu un difūzijas izsvērtu attēlveidošanu. Pierādījumu pieaugums norāda, ka T_2 -*FLAIR* ir visjutīgākā sekvence PML atklāšanai. Difūzijas izsvērtā attēlveidošana ir ļoti jutīga, lai attēloti akūtu demielinizāciju un var arī palīdzēt diferencēt akūtus PML bojājumus no hroniskiem un subakūtiem demielinējošiem PML bojājumiem. Pacientiem ar MRI bojājumiem ar aizdomām par PML MRI protokols ir jāpaplašina, iekļaujot ar kontrastvielu uzlabotu T_1 izsvērtu attēlveidošanu, lai atklātu iekaisumu īpatnības un iespējamo PML un PML-IRIS (Imūnās atjaunošanas iekaisuma sindroms) vienlaicīgo iestāšanos, jo īpaši pēckontroļu laikā.

Ir zināms, ka nepieciešama liela pieredze mazu un asimptomātisku PML bojājumu identificēšanai ar MRI. Tādējādi izglītojošajos materiālos jābūt attiecīgiem norādījumiem, kā arī varētu izmēģināt citus instrumentus (piemēram, uz interneta bāzes), lai kopīgotu MRI un konsultētos par papildu zināšanām.

Anti-JCV antivielas indekss MRI uzraudzības biežuma noteikšanai

Šobrīd pieejamie dati liek domāt, ka anti-JCV antivielas indekss korelē ar PML risku pacientiem, kuri ir pozitīvi attiecībā uz anti-JCV antivielām un kuri nav iepriekš lietojuši imūnsupresantus. Tomēr nav skaidrs, vai vienu indeksa punktu var identificēt novērtēto indeksa sliekšņu diapazonā, nodrošinot optimālu klīnisku izmantojamību no ārstēšanas lēmumu viedokļa. Šajā diapazonā rūpīgi jāizvērtē līdzsvars starp jutīgumu un specifiku. Jutīgums ļoti maz atšķiras starp indeksiem 0,9 un 1,5, bet specifiskums uzlabojas ar 1,5. Pašlaik pieejamie pierādījumi liek domāt, ka PML risks ir zems pie indeksa, kas vienāds ar 0,9 vai zem tā (un zemāks, nekā iepriekš novērtēts) un būtiski palielinās virs 1,5 pacientiem, kuri ārstēti ar *Tysabri* ilgāk nekā divus gadus. Pacientiem, kuri iepriekš ārstēti imūnsupresantiem, nav novērota būtiska atšķirība mediānas indeksā starp ne-PML un PML pacientiem.

Anti-JCV antivielu testēšana

Pašlaik iesaka uz anti-JCV antivielām negatīvus pacientus testēt uz serokonversiju divreiz gadā. Pamatojoties uz datiem par antivielu indeksa stabilitāti no *STRATIFY-2*, ieteikums jāpatur spēkā.

Turklāt pacienti, kuri iepriekš nav saņēmuši imūnsupresantus un kuriem ir zems antivielu indekss, arī jātestē ik pēc sešiem mēnešiem, ja viņi tiek ārstēti vairāk nekā divus gadus. Pacientiem bez iepriekšējas imūnsupresantu lietošanas un ar augstu anti-JCV antivielu indeksu nav nepieciešama turpmāka antivielu testēšana, jo biežāks MRI skrīnings jāapsver, ja ārstēšanu ar natalizumabu turpina vairāk nekā divus gadus.

Anti-JCV antivielu ELISA

Pieņemums par 55 % seropozitīviem pacientiem no vispārējās ar natalizumabu ārstētās populācijas, ko izmantoja PML riska algoritma aprēķinos, paliek pieņemams. Vispār seropozitīvie rezultāti, izmantojot pirmās un otrās paaudzes analīzes, bija līdzīgi. Otrās paaudzes analīzei nav nozīmīgas ietekmes uz riska novērtējumiem algoritmā.

Izskatot reālās pasaules datus no *UNILABS* no četrām ES valstīm, kuros redzams, ka augšējais ikgadējais seroloģiskā statusa izmaiņu rādītājs var sasniegt 16 %, ir jāatjaunina ikgadējais (no negatīvā uz pozitīvo) seroloģiskā statusa izmaiņu rādītājs Ārsta informācijas un pārvaldības vadlīnijās. Turklāt jāprecizē, ka pacienti, kuri testos ir anti-JCV antivielu pozitīvi, jebkurā laikā jāuzskata par pakļautiem palielinātam PML riskam neatkarīgi no jebkura iepriekšēja vai sekojoša antivielu testa rezultāta.

PML attīstība pēc natalizumaba lietošanas pārtraukšanas

Visi PML gadījumi pacientiem, kuri saņēmuši natalizumabu, ir notikuši sešu mēnešu laikā pēc pēdējās infūzijas. Šie rezultāti atbalsta pašreizējos ieteikumus zāļu aprakstā, ka ārstiem jāpaliek modriem attiecībā uz PML pazīmēm un simptomiem apmēram sešus mēnešus pēc natalizumaba lietošanas pārtraukšanas un sešus mēnešus pēc lietošanas pārtraukšanas jāpiemēro viena un tā pati uzraudzības stratēģija. Svarīgi atjaunināt lietošanas instrukciju attiecībā uz PML risku līdz sešiem mēnešiem pēc *Tysabri* lietošanas pārtraukšanas.

PML riska novērtējums

Riska stratifikācijas algoritms mācību materiālā tiks pārskatīts, lai iekļautu pašreizējos novērtējumus, kas iegūti no apvienotas pētījumu kohortas (*STRATIFY-2*, *TOP*, *TYGRIS* un *STRATA* pētījumiem) par pacientiem, kuri ārstēti ar natalizumabu, un iekļautu anti-JCV antivielu indeksu.

Ar papildu PML riska prezentācijām, izmantojot dažādas metodoloģijas, var papildināt informāciju pašreizējā algoritmā un sniegt papildu informāciju ārstiem, kad viņi iesaistās ieguvuma/riska diskusijās ar saviem pacientiem. Jo īpaši, PML riska Kaplana-Meiera analīzes iekļaušana papildus algoritmam ļautu parādīt PML kumulatīvo risku laika gaitā.

Biomarķieri PML attīstībai

Nesenie centieni identificēt potenciālos biomarķierus ir daudzsoļi, tomēr nav līdz šim devuši rezultātus, identificējot jaunus marķierus, kas var tikt lietoti klīniskajā praksē, lai uzlabotu pastāvošo PML riska stratifikāciju.

Ņemot vērā visu iepriekš minēto, PRAC secināja, ka *Tysabri* ieguvumu un riska attiecība joprojām ir labvēlīga, ja tiek veiktas izmaiņas zāļu aprakstā un papildu riska mazināšanas pasākumiem, kā aprakstīts turpmāk.

PRAC pieņēma Riska pārvaldības plāna (RPP) pārstrādātu versiju, atspoguļojot labojumus, par kuriem panākta vienošanās procedūras laikā.

PRAC vienojās par vajadzību labot ārsta informācijas un pārvaldības vadlīnijas un attiecīgi atjaunināja izglītojošā materiāla galvenos elementus. Atjaunināto ārsta informācijas un pārvaldības vadlīniju makets atrodams kā RPP pielikums. Turklāt ir atjaunināta pacienta trauksmes karte un ārstēšanas uzsākšanas un turpināšanas veidlapas, kā arī ieviesta jauna ārstēšanas pārtraukšanas veidlapa.

Pieņemts Tiešā veselības aprūpes speciālistu ziņojuma formulējums kopā ar saziņas plānu.

PRAC ieteikuma pamatojums

Tā kā:

- PRAC izvērtēja *Tysabri* (natalizumabu) Eiropas Komisijas uzsāktajā procedūrā saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu;
- PRAC pārskatīja visus datus, ko iesniedza reģistrācijas apliecības īpašnieks par PML risku saistībā ar *Tysabri*, kā arī citus datus, kas padarīti pieejami procedūras laikā, un viedokļus, ko pauda neiroloģijas zinātnisko konsultantu grupa;
- PRAC secināja, ka PML, kas ir klīniski asimptomātisks, diagnostikā atspoguļo biežāk MRI lokalizētu slimību ar augstāku izdzīvošanas rādītāju un labāku klīnisko rezultātu salīdzinājumā ar simptomātisko PML. Šķiet, ka agra PML diagnosticēšana saistīta ar uzlabotiem rezultātiem;
- rezultātā PRAC ieteica izvērtēt biežāku MRI skrīningu uz PML (piemēram, ik pēc trim līdz sešiem mēnešiem), izmantojot saīsinātu MRI protokolu, pacientiem ar augstāku PLM attīstības risku.
- PRAC arī secināja, ka pacientiem, kuri nav saņēmuši iepriekšēju imūnsupresantu terapiju un ir anti-JCV antivielu pozitīvi, anti-JCV antivielu reakcijas līmenis (indekss) ir saistīts ar PML attīstības risku; Pašreizējie pierādījumi ļauj secināt, ka risks pieaug, pieaugot antivielu indeksam, bet nav skaidra dalījuma punkta. Pacientiem, kuri ārstēti ilgāk nekā divus gadus, PML risks ir zems pie indeksa vērtībām 0,9 vai mazākām un būtiski pieaug pie vērtībām virs 1,5;
- PRAC ieteica pacientus ar zemu anti-JCV antivielu indeksu, kuri nav saņēmuši iepriekšēju imūnsupresantu terapiju, atkārtoti testēt ik pēc sešiem mēnešiem, kad tie sasnieguši divu gadu ārstēšanas punktu;
- PRAC arī uzskatīja, ka nepieciešams atjaunināt esošo izglītojošo materiālu, jo īpaši, attiecībā uz riska novērtējumiem par PML attīstību pacientiem, kuri ārstēti ar *Tysabri*.

Ņemot vērā visu iepriekš minēto, Komiteja uzskatīja, ka *Tysabri* ieguvumu un riska attiecība joprojām ir labvēlīga, ja tiek veikti attiecīgie grozījumi zāļu aprakstā un papildu riska mazināšanas pasākumi

Komiteja tādēļ ieteica veikt izmaiņas *Tysabri* reģistrācijas apliecības noteikumos.

CHMP atzinums

Izskatot PRAC ieteikumu, CHMP piekrita PRAC vispārējiem zinātniskajiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Vispārējais secinājums

CHMP visbeidzot uzskata, ka *Tysabri* ieguvumu un riska attiecība paliek labvēlīga, ja tiek veikti iepriekš aprakstītie grozījumi zāļu aprakstā.

Tāpēc CHMP iesaka veikt izmaiņas *Tysabri* reģistrācijas apliecības noteikumos.