

## **Aneks IV**

### **Wnioski naukowe**

## Wnioski naukowe

Gwałtownie rośnie liczba dowodów naukowych dotyczących postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML) u pacjentów leczonych lekiem Tysabri. Pojawiły się nowe informacje na temat trzech najważniejszych zagadnień: oszacowania ryzyka, rozpoznania PML przed rozwojem objawów klinicznych, a także przeciwciał przeciwko wirusowi JC. Należy rozważyć, czy w świetle tych nowych elementów istnieje potrzeba przeprowadzenia działań regulacyjnych.

W związku z powyższym w dniu 29 kwietnia 2015 r. Komisja Europejska wszczęła procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 i zwróciła się do Agencji o przeprowadzenie oceny powyższych elementów oraz ich potencjalnego wpływu na stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Tysabri. KE wystąpiła do Agencji z wnioskiem o wydanie opinii o ewentualnej konieczności przeprowadzenia działań regulacyjnych w sprawie pozwolenia na dopuszczenie tego produktu do obrotu.

Ponieważ wniosek ten jest następstwem oceny danych uzyskanych w wyniku działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, opinię tę powinien przyjąć Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) na podstawie zalecenia wydanego przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC).

### Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC

Natalizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym ukierunkowanym na łańcuch α4β1 molekuly adhezyjnej α4β1. Tysabri (natalizumab) zatwierdzono w UE w dniu 27 czerwca 2006 r. i jest obecnie wskazany do stosowania w monoterapii do modyfikacji przebiegu choroby w ustępująco-nawracającej postaci stwardnienia rozsianego (SM) o dużej aktywności.

Stosowanie natalizumabu wiąże się z występowaniem postępującej leukoencefalopatii wieloogniskowej (PML) wywoływanej przez wirus Johna Cunninghama (JCV). Wystąpienie PML w SM ma znaczące implikacje rokownicze, gdyż prowadzi do śmierci ok. 20% chorych lub do poważnej niepełnosprawności u 40% pacjentów, którzy przeżyli. Obraz kliniczny PML związanej ze stosowaniem natalizumabu jest uznawany za nieodbiegający od typowej PML i obejmuje on zaburzenia poznawcze u ponad połowy pacjentów wraz z objawami ruchowymi, ataksją, zaburzeniami widzenia o podłożu neurologicznym i dysfazją lub agnozą w ponad 40% przypadków.

Od wydania pozwolenia dla natalizumabu zidentyfikowano trzy najważniejsze czynniki ryzyka wystąpienia PML:

- obecność przeciwciał swoistych dla JCV,
- wydłużający się czas trwania leczenia (> 24 miesiące),
- leczenie immunosupresyjne w wywiadzie.

U pacjentów ze wszystkimi trzema czynnikami ryzyka rozwoju PML ryzyko wystąpienia tej choroby jest znacząco wyższe. W związku z tym prowadzi się szereg działań ukierunkowanych na zminimalizowanie ryzyka związanego z PML w odniesieniu do leku Tysabri.

### *Rozpoznanie PML przed rozwojem objawów klinicznych*

Według stanu na maj 2015 r. 142 958 pacjentów na całym świecie było leczonych natalizumabem, co oznacza 432 814 pacjento-lat ekspozycji. Według stanu na 4 czerwca 2015 r. na całym świecie odnotowano łącznie 566 przypadków wystąpienia PML, z czego 133 chorych zmarło (23,5% pacjentów chorych na PML). U pacjentów, którzy przeżyli, występują często poważne stany chorobowe związane z poważną i trwałą niepełnosprawnością.

U sześćdziesięciu dwóch chorych na PML (10,9%) stwierdzono bezobjawowy początek PML. 10 przypadków odnotowano w USA, natomiast większość przypadków bezobjawowych zgłoszono w UE/innych krajach świata (83%, 52/62). Mimo, że u chorych na PML rozpoczynającą się bezobjawowo wyjściowa charakterystyka kliniczna była na ogół zbliżona do tej u pacjentów wykazujących objawy, w obrazie rezonansu magnetycznego (RM) w czasie rozpoznania stwierdzono bardziej umiejscowioną chorobę (64% przypadków PML w jednym płacie) u wyższego odsetka pacjentów niewykazujących objawów niż u chorych na PML wykazujących objawy (36%). Krótszy czas do rozpoznania choroby u pacjentów niewykazujących objawów w porównaniu z pacjentami wykazującymi objawy mógł uruchomić wcześniejszą rekonstrukcję immunologiczną po zaprzestaniu podawania natalizumabu. Co najważniejsze, przy uwzględnieniu wyników, wydaje się, że u pacjentów niewykazujących objawów odnotowano mniejszy przyrost przypadków niepełnosprawności na przestrzeni czasu oraz wyższe współczynniki przeżycia niż u pacjentów wykazujących objawy (95% w porównaniu z 74%). Dane te potwierdzają wcześniejsze obserwacje, zgodnie z którymi wczesne rozpoznanie PML ma kluczowe znaczenie dla ograniczenia stopnia trwałego uszkodzenia mózgu przed osiągnięciem rekonstrukcji immunologicznej, a także zwiększa potrzebę wdrożenia strategii na rzecz możliwie jak najwcześniejszego rozpoznawania ewentualnych przypadków PML, w miarę możliwości przed rozwojem objawów klinicznych PML.

Przypadki PML rozpoczynającej się bezobjawowo zidentyfikowano w ramach rutynowych badań metodą rezonansu magnetycznego (RM). RM uznaje się za czułą metodę umożliwiającą wykrycie nawet niewielkich i bezobjawowych zmian charakterystycznych dla PML. Biorąc pod uwagę złowieszcze perspektywy po rozpoznaniu PML, w przypadku zarządzania pacjentami objętymi wysokim poziomem ryzyka rozwoju PML gwarantuje się wysoki poziom nadzoru oraz niski próg dostępu nawet do inwazyjnych metod diagnostycznych i interwencji w rodzaju RM. Mimo ograniczeń w obecnie dostępnych dowodach, takich jak niewielkie liczby, brak informacji na temat częstotliwości przeprowadzania badań RM u chorych na PML, a także odsetek fałszywie dodatnich i fałszywie ujemnych wyników obrazowania metodą RM, pacjenci objęci wysokim poziomem ryzyka rozwoju PML mogą w szczególności skorzystać z częstszych badań RM, gdyż okresowe badania mózgu metodą RM mogą zapewnić wcześniejsze wykrycie PML nawet przed rozwojem objawów, a co za tym idzie, także lepsze wyniki.

Jak wynika z opublikowanych danych, pacjenci uznani za objętych wysokim poziomem ryzyka rozwoju PML, którzy przyjmują natalizumab przez okres dłuższy niż 2 lata, mogą skorzystać z częstszego obrazowania metodą RM przeprowadzanego np. co 3 lub 6 miesięcy.

Wydaje się, że eksperci są zgodni co do tego, iż rutynowe obrazowanie metodą RM pod kątem podejrzewanych zmian związanych z PML może być przeprowadzane bez wzmocnienia gadolinem. W przypadku leczonych natalizumabem chorych na SM, którzy objęci są wysokim poziomem ryzyka wystąpienia PML, zalecane jest obrazowanie mózgu metodą RM z zastosowaniem protokołu obejmującego technikę FLAIR (sekwencja MRI, wygaszenia płynu – odzysku inwersji), obrazy T2-zależne oraz obrazowanie dyfuzyjne. Coraz więcej dowodów wskazuje na to, że najbardziej czułą sekwencją do wykrywania PML jest T2-FLAIR. Obrazowanie dyfuzyjne jest wysoce czułą metodą umożliwiającą ukazanie ostrej demielinizacji, a ponadto może pomóc w odróżnieniu ostrych zmian wywołanych przez PML od przewlekłych i podostrych zmian demielinizacyjnych związanych z PML. W przypadku chorych, u których badanie RM wykryło zmiany wskazujące na PML, protokół RM powinien zostać rozszerzony, aby uwzględnić obrazowanie T1-zależne z kontrastem w celu wykrywania cech zapalnych oraz ewentualnej zbieżności PML i PML-IRIS (zapalny zespół rekonstrukcji immunologicznej), zwłaszcza w czasie badania uzupełniającego.

Uznaje się, że do zidentyfikowania niewielkich i bezobjawowych zmian charakterystycznych dla PML w ramach badania RM niezbędny jest wysoki poziom wiedzy specjalistycznej. Należy zatem uwzględnić w materiałach edukacyjnych odpowiednie wytyczne, a ponadto można przeanalizować

możliwość wykorzystania innych narzędzi (np. dostępnych w internecie) do udostępniania obrazów RM i konsultacji z wykorzystaniem dodatkowych źródeł wiedzy.

#### *Wskaźnik przeciwciał przeciwko JCV do celów informowania o częstotliwości monitorowania metodą RM*

Jak wynika z dostępnych do tej pory danych, wskaźnik przeciwciał przeciwko JCV jest skorelowany z ryzykiem wystąpienia PML u chorych z dodatnim wynikiem na obecność przeciwciał przeciwko JCV, którzy nie otrzymywali wcześniej leków immunosupresyjnych. Nie jest jednak jasne, czy można zidentyfikować pojedynczy punkt odcięcia wskaźnika w zakresie ocenionych progów wskaźnika, które zapewnią optymalną użyteczność kliniczną w odniesieniu do decyzji dotyczących leczenia. Należy dokładnie rozpatrzyć równowagę pomiędzy czułością a swoistością we wspomnianym zakresie. Czułość różni się bardzo niewiele pomiędzy wartościami wskaźnika wynoszącymi 0,9 i 1,5, natomiast przy wartości 1,5 swoistość jest zwiększona. Jak wynika z obecnie dostępnych dowodów, ryzyko wystąpienia PML jest niskie, gdy wartość wskaźnika jest równa lub niższa od 0,9 (i niższa niż wcześniej oszacowana), i wzrasta znacznie powyżej wartości 1,5 w przypadku chorych, których terapia lekiem Tysabri trwa dłużej niż 2 lata. W przypadku chorych, którzy byli wcześniej leczeni lekami immunosupresyjnymi, nie stwierdzono znaczącej różnicy w medianie wskaźnika pomiędzy chorymi bez PML i chorymi z PML.

#### *Badania pod kątem przeciwciał przeciwko JCV*

Zgodnie z obecnym zaleceniem chorzy z ujemnym wynikiem na obecność przeciwciał przeciwko JCV powinni być badani pod kątem serokonwersji dwa razy w ciągu roku. Jak wynika z danych dotyczących stabilności wskaźnika przeciwciał uzyskanych w ramach badania STRATIFY-2, zalecenie to powinno zostać utrzymane.

Ponadto chorzy, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami immunosupresyjnymi, a u których wartości wskaźnika przeciwciał nie są niskie, także powinni być badani co 6 miesięcy w przypadku, gdy ich leczenie trwa dłużej niż 2 lata. W przypadku pacjentów, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami immunosupresyjnymi, a u których wartość wskaźnika przeciwciał przeciwko JCV jest wysoka, dalsze badanie na obecność przeciwciał nie jest niezbędne, gdyż częstsze obrazowanie metodą RM powinno się rozważać w sytuacji, gdy leczenie natalizumabem trwa dłużej niż 2 lata.

#### *Test ELISA na obecność przeciwciał przeciwko JCV*

Założenie, że w całej populacji leczonej natalizumabem wykorzystanej do obliczeń algorytmu ryzyka wystąpienia PML dodatni status serologiczny występuje w 55% przypadków, jest w dalszym ciągu możliwe do przyjęcia. Na ogół dodatnie wyniki dotyczące statusu serologicznego przy użyciu testów pierwszej i drugiej generacji były zbliżone. Test drugiej generacji nie wywiera znaczącego wpływu na oszacowanie ryzyka w obrębie algorytmu.

Biorąc pod uwagę dane uzyskane w codziennej praktyce lekarskiej pochodzące z UNILABS w czterech państwach UE, wykazujące, że górna roczna szybkość zmian statusu serologicznego może sięgać nawet 16%, należy zaktualizować roczną (od ujemnej do dodatniej) szybkość zmian statusu serologicznego podaną w wytycznych dotyczących informacji dla lekarzy i zarządzania. Ponadto należy uściślić, że w przypadku chorych, u których wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko JCV jest przez cały czas dodatni, powinno się uznać, że przewyciężyli oni zwiększone ryzyko wystąpienia PML, bez względu na jakiegokolwiek wcześniejsze lub późniejsze wyniki badań na obecność przeciwciał.

### *Rozwój PML po zaprzestaniu podawania natalizumabu*

Wszystkie przypadki PML u chorych, którym podawano natalizumab, wystąpiły w ciągu 6 miesięcy od podania ostatniej infuzji. Ustalenia te potwierdzają obecne zalecenie zawarte w ChPL, zgodnie z którym lekarze powinni zachować czujność w odniesieniu do przedmiotowych i podmiotowych objawów PML przez około 6 miesięcy po zaprzestaniu podawania natalizumabu, a taka sama strategia monitorowania powinna obowiązywać przez okres do 6 miesięcy po zaprzestaniu podawania leku. Ważne jest, aby zaktualizować ulotkę dołączoną do opakowania poprzez zamieszczenie w niej informacji o ryzyku wystąpienia PML w czasie do 6 miesięcy od zaprzestania podawania leku Tysabri.

### *Oszacowanie ryzyka wystąpienia PML*

Algorytm stratyfikacji ryzyka zawarty w materiałach edukacyjnych zostanie zmieniony w celu uwzględnienia w nim bieżących szacunków uzyskanych z połączonych danych dotyczących kohorty badania (badania STRATIFY-2, TOP, TYGRIS i STRATA) pacjentów leczonych natalizumabem, a także zamieszczenia w nim wskaźnika przeciwciał przeciwko JCV.

Dodatkowe prezentacje dotyczące ryzyka wystąpienia PML z użyciem różnych metodologii mogą stanowić uzupełnienie informacji w obrębie bieżącego algorytmu, i zapewnią dodatkowe informacje lekarzom, gdy będą oni dyskutować ze swoimi pacjentami na temat korzyści i ryzyka. W szczególności uwzględnienie analizy Kaplana-Meiera ryzyka wystąpienia PML obok algorytmu pozwoliłoby przedstawić skumulowane ryzyko wystąpienia PML na przestrzeni czasu.

### *Biomarkery rozwoju PML*

Najnowsze starania zmierzające do rozpoznania potencjalnych biomarkerów są obiecujące, nie doprowadziły jednak jak dotąd do zidentyfikowania nowych markerów, które można by wykorzystać w praktyce klinicznej w celu poprawy stratyfikacji ryzyka wystąpienia PML.

W świetle wszystkich powyższych informacji PRAC uznał, że stosunek korzyści do ryzyka leku Tysabri pozostaje korzystny z zastrzeżeniem wprowadzenia poprawek do druku informacyjnego oraz przeprowadzenia dodatkowych działań ukierunkowanych na zminimalizowanie ryzyka, które opisano poniżej.

PRAC przyjął poprawioną wersję planu zarządzania ryzykiem (PZR) odzwierciedlającą poprawki uzgodnione w czasie procedury.

PRAC zgodził się co do konieczności wprowadzenia poprawek do wytycznych dotyczących informacji dla lekarzy i zarządzania, a także odpowiednio zaktualizował kluczowe elementy materiałów edukacyjnych. Projekt graficzny zaktualizowanych wytycznych dotyczących informacji dla lekarzy i zarządzania jest dostępny w postaci załącznika do PZR. Ponadto zaktualizowano kartę ostrzeżeń dla pacjenta oraz formularze wdrożenia i kontynuacji leczenia, a także wprowadzono nowy formularz kontynuacji leczenia.

Treść bezpośredniego komunikatu do pracowników służby zdrowia przyjęto wraz z planem komunikacji.

### **Podstawy zalecenia PRAC**

Zważywszy, że

- PRAC rozpatrzył sprawę leku Tysabri (natalizumab) w ramach procedury na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, wszczętej przez Komisję Europejską;

- PRAC dokonał przeglądu wszystkich przedstawionych przez podmiot odpowiedzialny danych dotyczących ryzyka wystąpienia PML związanego z lekiem Tysabri, a także wszystkich innych danych udostępnionych podczas procedury oraz poglądów wyrażonych przez naukową grupę doradczą ds. neurologii;
- PRAC uznał, że PML bez objawów klinicznych w momencie rozpoznania jest częściej umiejscowioną chorobą w obrazowaniu metodą RM, o wyższym współczynniku przeżycia i lepszych wynikach klinicznych, niż PML z objawami; wczesne rozpoznanie PML wydaje się mieć związek z lepszymi wynikami.
- W rezultacie PRAC zalecił rozważenie częstszego obrazowania PML metodą RM (np. co 3-6 miesięcy) przy użyciu skróconego protokołu badań metodą RM w przypadku chorych objętych wyższym ryzykiem rozwoju PML.
- PRAC uznał także, iż u chorych, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami immunosupresyjnymi i mają dodatni wynik badania na obecność przeciwciał przeciwko JCV, poziom produkcji przeciwciał przeciwko JCV (wskaźnik) jest powiązany z ryzykiem wystąpienia PML. Aktualne dane wskazują, że ryzyko to zwiększa się wraz ze wzrostem wskaźnika przeciwciał, nie istnieje jednak wyraźna wartość odcinająca. W przypadku pacjentów leczonych przez ponad 2 lata ryzyko wystąpienia PML jest niskie przy wartościach wskaźnika wynoszących 0,9 lub niższych, natomiast wzrasta znacząco przy wartościach powyżej 1,5.
- PRAC zalecił, aby chorzy o niskich wartościach wskaźnika przeciwciał przeciwko JCV, którzy nie byli wcześniej leczeni lekami immunosupresyjnymi, byli co sześć miesięcy poddawani ponownym badaniom, gdy czas ich leczenia wynosi już 2 lata.
- PRAC uznał ponadto, że niezbędna jest aktualizacja istniejących materiałów szkoleniowych, zwłaszcza w zakresie oszacowania ryzyka rozwoju PML u pacjentów otrzymujących lek Tysabri.

W świetle powyższego Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka leku Tysabri pozostaje korzystny z zastrzeżeniem wprowadzenia uzgodnionych poprawek do druku informacyjnego oraz przeprowadzenia dodatkowych działań ukierunkowanych na zminimalizowanie ryzyka.

W rezultacie Komitet zalecił zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie leku Tysabri do obrotu.

### **Opinia CHMP**

Po dokonaniu przeglądu zalecenia PRAC CHMP zgadza się z ogółem wniosków naukowych i podstaw do wydanego zalecenia.

### ***Wnioski ogólne***

W rezultacie CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka leku Tysabri pozostaje korzystny z zastrzeżeniem wprowadzenia poprawek do druku informacyjnego, które opisano powyżej.

W związku z powyższym CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie leku Tysabri do obrotu.