

## **Anexa IV**

### **Concluzii științifice**

## Concluzii științifice

Dovezile științifice privind leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) la pacienții tratați cu Tysabri se înmulțesc rapid. Au apărut noi informații privind trei aspecte esențiale: estimarea riscurilor, diagnosticarea LMP înainte de apariția simptomelor clinice și anticorpilor împotriva virusului JC (John Cunningham). Este necesar să se analizeze dacă, în lumina noilor elemente, se impune luarea unor măsuri de reglementare.

Având în vedere cele de mai sus, Comisia Europeană a declanșat, la 29 aprilie 2015, o procedură în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și a solicitat agenției o evaluare a elementelor sus-menționate și a impactului potențial al acestora asupra raportului beneficiu-risc pe care îl prezintă Tysabri. CE a solicitat agenției un aviz în care să indice dacă este necesară inițierea unei acțiuni de reglementare cu privire la autorizația de punere pe piață pentru acest produs.

Deoarece solicitarea decurge din evaluarea datelor obținute din activitățile de farmacovigilență, avizul trebuie adoptat de către Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) pe baza unei recomandări din partea Comitetului pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC).

### Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Natalizumabul este un anticorp monoclonal umanizat care are drept țintă lanțul  $\alpha$  al moleculelor de adeziune a subunității  $\alpha 4\beta 1$ . Tysabri (natalizumab) a fost aprobat în Uniunea Europeană (UE) la 27 iunie 2006 și în prezent este indicat ca unic tratament de modificare a bolii în scleroza multiplă recidivantă remitentă, foarte activă.

Natalizumabul este asociat cu instalarea leucoencefalopatiei multifocale progresive (LMP), care este cauzată de virusul John Cunningham (VJC). Instalarea LMP în scleroza multiplă are implicații grave în ceea ce privește prognosticul, deoarece conduce la deces la aproximativ 20% dintre pacienți sau la invaliditate gravă la 40% dintre supraviețuitori. Starea clinică a pacienților cu LMP asociată administrării de natalizumab nu este considerată diferită de cea a pacienților cu LMP clasică și, la mai mult de jumătate din pacienți, constă în tulburări cognitive, asociate cu simptome motorii, ataxie, tulburări neurovizuale și disfazie sau agnozie, în mai mult de 40% din cazuri.

De la autorizarea natalizumabului, au fost identificați trei factori de risc principali asociați cu LMP:

- prezența anticorpilor specifici împotriva VJC,
- durata prelungită a tratamentului (pacienți tratați > 24 de luni),
- tratament anterior cu medicamente imunosupresoare.

Pacienții care prezintă toți cei trei factori de risc de apariție a LMP sunt expuși unui risc semnificativ mai ridicat de instalare a LMP. Din acest motiv, s-au instituit o serie de măsuri pentru reducerea la minimum a riscurilor de apariție a LMP asociate administrării Tysabri.

### *Diagnosticarea LMP înainte dezvoltării simptomelor clinice*

Până în luna mai 2015 primiseră natalizumab 142 958 de pacienți din toată lumea, reprezentând 432 814 pacienți-ani de expunere. Până la 4 iunie 2015 a fost raportat un număr total de 566 de cazuri de LMP, din care 133 de pacienți au decedat (23,5 % dintre pacienții cu LMP). Pacienții care supraviețuiesc prezintă frecvent morbiditate gravă, asociată cu invaliditate gravă și permanentă.

La șaiszeci și doi de pacienți cu LMP (10,9%) a fost raportată instalarea de LMP asimptomatică. Doar 10 cazuri au fost raportate în SUA, majoritatea cazurilor asimptomatice fiind raportate în UE/restul lumii (83%, 52/62). Deși pacienții cu LMP asimptomatică au prezentat, în general,

caracteristici clinice de referință similare cu cele ale pacienților cu simptome de boală, proporțional au fost mai mulți pacienți asimptomatici care s-au prezentat cu boala mai bine localizată (64 % cu LMP unilobară) la momentul diagnosticării, când s-a utilizat imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), comparativ cu pacienții cu LMP simptomatică (36 %). Este posibil ca diagnosticarea timpurie a pacienților asimptomatici față de cea a pacienților cu simptome de boală să fi permis o reconstituire imună mai timpurie în urma întreruperii tratamentului cu natalizumab. Din punct de vedere al rezultatelor, cel mai important aspect este acela că pacienții asimptomatici au părut să prezinte o progresie mai lentă a invalidității în timp și rate superioare de supraviețuire, comparativ cu pacienții cu simptome (95 % față de 74 %). Aceste date confirmă observațiile anterioare, conform cărora diagnosticarea timpurie a LMP este esențială pentru limitarea gradului de deteriorare cerebrală permanentă înainte de a se putea realiza reconstituirea imună și subliniază necesitatea de instituire a unor strategii de identificare cât mai rapid posibil a cazurilor potențiale de LMP, dacă este posibil chiar înainte de apariția simptomelor clinice ale LMP.

Cazurile de LMP asimptomatică au fost identificate prin scanare IRM de rutină. IRM este considerată o metodă sensibilă de identificare chiar și a leziunilor reduse și asimptomatice asociate cu LMP. Având în vedere că LMP reprezintă un diagnostic deosebit de sever, gestionarea terapeutică a pacienților cu risc ridicat de dezvoltare a LMP trebuie să se facă cu garantarea unui grad înalt de vigilență și a unui prag minim, chiar și în cazul măsurilor invazive de diagnosticare și de intervenție, precum IRM. În pofida dovezilor limitate disponibile în prezent, cum ar fi numărul mic de valori cunoscute, lipsa informațiilor privind frecvența efectuării IRM la pacienții cu LMP, rata fals pozitivă și fals negativă a scanărilor IRM, pacienții care prezintă un risc ridicat de a dezvolta LMP pot să beneficieze în mod special de scanări IRM mai frecvente, deoarece scanările IRM periodice la nivelul creierului pot determina detectarea timpurie a LMP, chiar înaintea apariției simptomelor, motiv pentru care pot conduce la rezultate mai bune.

Datele publicate sugerează faptul că, la pacienții care prezintă un risc ridicat de dezvoltare a LMP și care continuă tratamentul cu natalizumab după 2 ani de tratament, pot fi benefice scanările IRM mai frecvente, de exemplu o dată la 3-6 luni.

Se pare că există un consens între experți cu privire la faptul că scanarea IRM de rutină pentru detectarea leziunilor suspectate de asociere cu LMP poate fi efectuată fără substanța de contrast mărit, gadolinu. În cazul pacienților cu scleroză multiplă tratați cu natalizumab, care sunt supuși unui risc crescut de apariție a LMP, este recomandată scanarea IRM la nivelul creierului, cu folosirea unui protocol care prevede FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery* – recuperarea magnetizării inversate cu atenuare de fluid), precum și imagistica secvențelor T2 ponderate și a secvențelor de difuzie ponderate. Un număr tot mai mare de dovezi indică faptul că T2-FLAIR este secvența cea mai sensibilă pentru detectarea LMP. Imagistica cu secvențe de difuzie ponderate este extrem de sensibilă în ilustrarea demielinizării acute și poate să permită inclusiv diferențierea leziunilor LMP acute de leziunile LMP demielinizante cronice și subacute. La pacienții cu leziuni sugestive pentru LMP detectate prin IRM, protocolul IRM trebuie extins pentru a include imagistica secvențelor T1 ponderate cu contrast îmbunătățit, pentru a detecta caracteristicile inflamatorii și posibila coincidență dintre LMP și LMP-SIRI (sindrom inflamator de reconstituire imună), în special în timpul perioadei de urmărire.

Este recunoscută necesitatea unor competențe la nivel foarte înalt pentru a identifica prin intermediul IRM leziunile mici și asimptomatice datorate LMP. Prin urmare, trebuie furnizate recomandări adecvate în materialele educaționale și ar putea fi explorate și alte instrumente (de exemplu, instrumente online) pentru utilizarea în comun a imaginilor IRM și pentru consultarea mai multor specialiști.

### *Indicele de anticorpi împotriva VJC pentru orientare în stabilirea frecvenței de monitorizare prin IRM*

Datele disponibile până în prezent sugerează că indicele de anticorpi împotriva VJC este corelat cu riscul de LMP la pacienții identificați pozitivi la testul pentru anticorpi împotriva VJC și care nu au utilizat anterior medicamente imunosupresoare. Cu toate acestea, nu este clar dacă se poate identifica o singură valoare limită a indicelui din intervalul evaluat de praguri ale indicilor, care să confere utilitate clinică optimă în privința luării unei decizii de tratament. Trebuie analizat cu atenție raportul dintre sensibilitate și specificitate în acest interval. Sensibilitatea diferă foarte puțin între indicii de 0,9 și 1,5, dar specificitatea este îmbunătățită în cazul indicelui 1,5. Dovezile disponibile în prezent sugerează că riscul de LMP este redus la un indice egal cu 0,9 sau mai mic (fiind chiar mai redus decât a fost estimat anterior) și crește substanțial la un indice mai mare de 1,5 la pacienții care au primit tratament cu Tysabri pe o perioadă mai mare de 2 ani. În cazul pacienților cărora li s-a administrat anterior un tratament cu medicamente imunosupresoare, nu a fost observată nicio diferență semnificativă între pacienții cu și fără LMP în ceea ce privește indicele median.

### *Testul pentru detectarea anticorpilor împotriva VJC*

În prezent se recomandă ca pacienții cu rezultate negative la testul pentru anticorpi împotriva VJC să fie testați de două ori pe an pentru seroconversie. Recomandarea trebuie menținută, în funcție de datele privind stabilitatea indicelui anticorpilor din STRATIFY-2.

În plus, trebuie testați o dată la 6 luni și pacienții care nu au utilizat anterior medicamente imunosupresoare și care au un indice scăzut al anticorpilor, dacă tratamentul le-a fost administrat timp de peste 2 ani. Nu este necesară testarea suplimentară pentru determinarea anticorpilor în cazul pacienților care nu au utilizat medicamente imunosupresoare și care au un indice al anticorpilor împotriva VJC ridicat, deoarece trebuie avută în vedere scanarea IRM mai frecventă dacă tratamentul cu natalizumab este continuat timp de mai mult de 2 ani.

### *Testul ELISA pentru detectarea anticorpilor împotriva VJC*

Se menține acceptabilă ipoteza statusului serologic pozitiv de 55 % utilizat în calculele algoritmice de stabilire a riscului de LMP pentru toată populația tratată cu natalizumab. Rezultatele privind statusul serologic pozitiv, obținute prin utilizarea testelor de prima și a doua generație, au fost în general similare. Nu există nicio influență semnificativă a testului de a doua generație asupra estimărilor riscului utilizate în cadrul algoritmului.

Ținând cont de datele reale furnizate de UNILABS, colectate de la pacienții din patru țări ale UE și conform cărora rata superioară anuală de modificare a statusului serologic poate atinge 16 %, rezultă că în Informațiile pentru medici și în Ghidurile de abordare terapeutică trebuie actualizată rata anuală de modificare a statusului serologic (de la negativ la pozitiv). În plus, trebuie afirmat cu claritate că pacienții care obțin rezultate pozitive la testul pentru anticorpi împotriva VJC, în orice moment, trebuie avuți în vedere pentru contracararea riscului crescut de apariție a LMP, indiferent de rezultatele oricăror teste anterioare sau ulterioare pentru detectarea anticorpilor.

### *Dezvoltarea LMP după întreruperea tratamentului cu natalizumab*

Toate cazurile de LMP constatate la pacienții care primiseră natalizumab au apărut într-un interval de 6 luni de la ultima perfuzie. Aceste constatări vin în sprijinul recomandării actuale din Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), conform căreia medicii trebuie să rămână vigilenți cu privire la semnele și simptomele asociate LMP timp de aproximativ 6 luni după întreruperea administrării natalizumabului și să aplice aceeași strategie de monitorizare timp de până la 6 luni după

întreruperea tratamentului. Este important ca prospectul să fie actualizat cu privire la riscul de apariție a LMP în intervalul de până la 6 luni după întreruperea tratamentului cu Tysabri.

#### *Estimarea riscului de apariție a LMP*

Algoritmul de stratificare a riscului prezentat în materialul educațional va fi revizuit pentru a include estimările actuale provenite dintr-un studiu cumulativ de tip cohortă (studiile STRATIFY-2, TOP, TYGRIS și STRATA) efectuat pe pacienți tratați cu natalizumab, precum și pentru a încorpora indicele pentru anticorpi împotriva VJC.

Prezentările suplimentare referitoare la riscurile de LMP prin utilizarea diferitelor metodologii pot fi complementare informațiilor din cadrul algoritmului actual și vor furniza medicilor informații suplimentare care vor putea fi folosite în discuțiile cu pacienții referitoare la beneficii/riscuri. În mod special, includerea unei analize Kaplan-Meier privind riscurile de apariție a LMP, pe lângă algoritm, ar putea permite evidențierea riscurilor cumulative ale LMP în decursul timpului.

#### *Biomarkeri pentru dezvoltarea LMP*

Eforturile întreprinse recent în vederea identificării potențialilor biomarkeri sunt promițătoare, dar până în prezent nu au condus la identificarea de markeri noi care să poată fi utilizați în practica clinică pentru a îmbunătăți stratificarea existentă a riscurilor de LMP.

Având în vedere toate informațiile de mai sus, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc al Tysabri rămâne favorabil, sub rezerva efectuării modificărilor în informațiile referitoare la produs și a luării măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscurilor descrise mai jos.

PRAC a adoptat o versiune revizuită a planului de management al riscurilor (PMR), care reflectă modificările aprobate în timpul procedurii.

PRAC a convenit asupra necesității ca Informațiile pentru medici și Ghidurile de abordare terapeutică să fie modificate și a actualizat elementele cheie din materialul educațional în consecință. La PMR au fost anexate actualizări ale modelelor de Informații pentru medici și de Ghid de abordare terapeutică. În plus, cardul de avertizare a pacientului și formularele de inițiere și de continuare a tratamentului sunt de asemenea actualizate, existând și un nou formular de întrerupere a tratamentului.

A fost adoptat modul de redactare a unei Comunicări directe către profesioniștii din domeniul sănătății (DHPC), împreună cu un plan de comunicare.

#### **Motivele recomandării PRAC**

Întrucât

- Comitetul a analizat Tysabri (natalizumab) în cadrul procedurii inițiate de Comisia Europeană în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.
- PRAC a evaluat toate datele prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) referitoare la riscul de apariție a LMP în asociere cu Tysabri, precum și alte date puse la dispoziție pe parcursul procedurii, inclusiv punctele de vedere exprimate de grupul științific consultativ pentru neurologie.
- PRAC a concluzionat că LMP asimptomatică din punct de vedere clinic la diagnosticare reprezintă o boală care poate fi localizată mai frecvent prin IRM, cu o rată de supraviețuire mai mare și cu rezultate clinice mai bune în comparație cu LMP simptomatică. Diagnosticarea timpurie a LMP pare să fie asociată cu rezultate mai bune.

- În consecință, PRAC a recomandat ca la pacienții cu risc mai mare de a dezvolta LMP să fie avută în vedere scanarea IRM mai frecventă pentru depistarea LMP (de exemplu, o dată la fiecare 3-6 luni), cu utilizarea unui protocol IRM simplificat.
- De asemenea, PRAC a concluzionat că, la pacienții care nu au primit tratament anterior cu medicamente imunosupresoare și care sunt identificați pozitiv la testele pentru anticorpi împotriva VJC, valorile de răspuns al anticorpilor împotriva VJC (indicele de anticorpi) sunt asociate cu riscul de a dezvolta LMP. Dovezile actuale sugerează că riscul crește odată cu creșterea indicelui de anticorpi, dar că nu se poate stabili o valoare limită clară. Riscul de LMP este scăzut la pacienții tratați timp de peste 2 ani care prezintă valori ale indicelui de 0,9 sau mai mici, dar crește substanțial la valori de peste 1,5.
- PRAC a recomandat ca pacienții cu indice scăzut de anticorpi împotriva VJC și care nu au primit tratament anterior cu medicamente imunosupresoare să fie retestați o dată la fiecare șase luni din momentul în care ating 2 ani de tratament.
- De asemenea, PRAC a considerat că este necesară actualizarea materialului educațional existent, în special în privința estimărilor riscului de dezvoltare a LMP la pacienții tratați cu Tysabri.

Având în vedere cele de mai sus, Comitetul a considerat că raportul beneficiu-risc în privința Tysabri rămâne favorabil, sub rezerva efectuării modificărilor aprobate în informațiile referitoare la produs și a luării unor măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor.

În consecință, Comitetul a recomandat modificarea condițiilor autorizației de introducere pe piață pentru Tysabri.

#### **Avizul CHMP**

După ce a analizat recomandarea PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

#### **Concluzie generală**

În consecință, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc al Tysabri rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor din informațiile referitoare la produs descrise mai sus.

Prin urmare, CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizației de punere pe piață pentru Tysabri.