

## **Príloha IV**

### **Vedecké závery**

## Vedecké závery

Vedecké dôkazy o progresívnej multifokálnej leukoencefalopatii (PML) u pacientov liečených liekom Tysabri rýchlo pribúdajú. Sú k dispozícii nové informácie o troch kľúčových otázkach: odhady rizika; stanovenie diagnózy PML pred vznikom klinických príznakov; a protilátky proti JC vírusu. Je potrebné posúdiť, či sú vzhľadom na tieto nové informácie potrebné regulačné opatrenia.

S ohľadom na uvedené skutočnosti Európska komisia začala 29. apríla 2015 postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 a požiadala agentúru, aby posúdila uvedené informácie a ich možný vplyv na pomer prínosu a rizika lieku Tysabri. Európska komisia požiadala agentúru, aby vydala stanovisko, či sú v súvislosti s povolením na uvedenie tohto lieku na trh potrebné regulačné kroky.

Keďže žiadosť vyplýva z vyhodnotenia údajov pochádzajúcich z činností v rámci dohľadu nad liekmi, toto stanovisko má byť prijaté Výborom pre lieky na humánne použitie (CHMP) na základe odporúčania Výboru pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi (PRAC).

### **Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC**

Natalizumab je humanizovaná monoklonálna protilátka zacielená na  $\alpha$ -reťazec adhezívnej molekuly  $\alpha 4\beta 1$ . Liek Tysabri (natalizumab) bol v EÚ povolený 27. júna 2006 a v súčasnosti je indikovaný ako jediná terapia modifikujúca ochorenie pri vysoko aktívnej relaps-remitujúcej skleróze multiplex (SM).

Natalizumab súvisí s nástupom progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML), ktorá je zapríčinená vírusom Johna Cunninghama (JC vírusom). Nástup PML pri SM má závažné prognostické dôsledky, pretože vedie k smrti asi u 20 % pacientov alebo k závažnému postihnutiu u 40 % pacientov, ktorí prežili. Klinické prejavy PML súvisiacej s natalizumabom sa nepovažujú za odlišné od klasickej PML a spočívajú v kognitívnych poruchách u viac než polovice pacientov spolu s motorickými príznakmi, ataxiou, nervovovizuálnymi poruchami a dysfáziou alebo agnóziou vo viac ako 40 % prípadoch.

Od povolenia natalizumabu boli identifikované tri hlavné rizikové faktory vzniku PML:

- prítomnosť špecifických protilátok proti JC vírusu,
- predĺženie trvania liečby (> 24 mesiacov),
- anamnéza imunosupresívnej liečby.

U pacientov, ktorí majú všetky tri rizikové faktory vzniku PML, je výrazne vyššie riziko PML. Preto bolo pre liek Tysabri zavedených niekoľko opatrení riadenia rizík v súvislosti s PML.

### *Stanovenie diagnózy PML pred vznikom klinických príznakov*

Do mája 2015 používalo natalizumab na celom svete 142 958 pacientov, čo predstavuje vystavenie 432 814 pacient-rokov. Na celom svete bolo do 4. júna 2015 hlásených 566 prípadov PML, pričom 133 pacientov zomrelo (23,5 % pacientov s PML). Pacienti, ktorí prežijú, majú často závažnú morbiditu súvisiacu s ťažkým a trvalým postihnutím.

U šesťdesiatich dvoch pacientov s PML (10,9 %) bol hlásený asymptomatický nástup PML. Zatiaľ čo v USA bolo hlásených desať prípadov, väčšina asymptomatických prípadov bola hlásená v EÚ/zvyšku sveta (83 %, 52/62). Aj keď mali asymptomatickí pacienti s PML celkovo podobné východiskové klinické charakteristiky ako symptomatickí pacienti, vyšší počet asymptomatických pacientov mal v čase stanovenia diagnózy lokalizovanejšie ochorenie (64 % unilobárna PML) na základe zobrazenia magnetickou rezonanciou (MRI) v porovnaní so symptomatickými pacientmi s

PML (36 %). Kratší čas do stanovenia diagnózy asymptomatických pacientov v porovnaní so symptomatickými pacientmi možno umožnil skoršiu imunorekonštitúciu po vysadení natalizumabu. Najdôležitejšie však je, že pokiaľ ide o výsledky, zdá sa, že u asymptomatických pacientov sa postihnutie v priebehu času zhoršuje pomalšie a miera prežitia je vyššia ako u symptomatických pacientov (95 % vs. 74 %). Tieto údaje potvrdzujú predchádzajúce pozorovania, že včasné stanovenie diagnózy PML je veľmi dôležité na obmedzenie stupňa trvalého poškodenia mozgu pred dosiahnutím imunorekonštitúcie, a zdôrazňujú potrebu zaviesť stratégie na najskoršiu možnú identifikáciu potenciálnych prípadov PML, pokiaľ možno pred vznikom klinických príznakov PML.

Asymptomatické prípady PML boli identifikované pomocou bežného MRI vyšetrenia. MRI vyšetrenie sa považuje za citlivú metódu na identifikovanie dokonca aj malých a asymptomatických PML lézií. Vzhľadom na závažnosť diagnózy PML je oprávnená vysoká úroveň bdlosti a nízky prah dokonca aj pre invazívne diagnostické opatrenia a intervencie, ako je MRI vyšetrenie, na liečbu pacientov s vysokým rizikom vzniku PML. Napriek tomu, že dôkazy, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, majú určité nedostatky, ako je nízky počet, nedostatočné informácie o frekvencii MRI vyšetrenia u pacientov s PML, falošne pozitívna a falošne negatívna miera MRI skriningov, pre pacientov s vysokým rizikom vzniku PML môžu byť mimoriadnym prínosom častejšie MRI vyšetrenia, keďže pri pravidelných MRI vyšetreniach mozgu je väčšia pravdepodobnosť, že PML sa zistí včas, dokonca pred vznikom príznakov, čo povedie k lepším výsledkom.

Z uverejnených údajov vyplýva, že u pacientov, ktorí sa považujú za vysokorizikových, pokiaľ ide o vznik PML a ktorí sú naďalej liečení natalizumabom dlhšie ako 2 roky, môže byť prínosom častejší MRI skrining, napr. každých 3 až 6 mesiacov.

Zdá sa, že experti sa zhodujú v tom, že bežný MRI skrining na podozrenie PML lézií sa môže vykonať bez zvýšeného kontrastu pomocou gadolína. U pacientov so SM liečených natalizumabom, ktorí majú vysoké riziko PML, sa odporúča MRI skrining mozgu s použitím protokolu, ktorý zahŕňa FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery), T2-vážené a difúzne vážené zobrazenie. K dispozícii je stále viac dôkazov, že T2-FLAIR je najcitlivejšia sekvencia na detekciu PML. Difúzne vážené zobrazenie je vysoko citlivé na znázornenie akútnej demyelinizácie a môže tiež pomôcť odlíšiť akútne PML lézie od chronických a subakútnych demyelinizačných PML lézií. U pacientov s léziami zistenými pomocou MRI vyšetrenia, ktoré naznačujú PML, sa má MRI protokol rozšíriť tak, aby zahŕňal T1-vážené zobrazenie so zvýšeným kontrastom na detekciu zápalových vlastností a možného súbežného výskytu PML a PML-IRIS (imunorekonštitučný zápalový syndróm), najmä počas sledovania.

Uznáva sa, že na identifikovanie malých a asymptomatických PML lézií pomocou MRI vyšetrenia je potrebná vysoká odbornosť. Preto je potrebné, aby vzdelávacie materiály obsahovali dostatočné usmernenie, pričom sa môžu použiť aj iné nástroje (napr. z webu) na spoločné využívanie vyšetrení MRI a ďalší odborný posudok.

#### *Index protilátok proti JC vírusu na usmernenie k frekvencii MRI monitorovania*

Z dostupných údajov, ktoré sú doteraz k dispozícii, vyplýva, že index protilátok proti JC vírusu koreluje s rizikom PML u pacientov pozitívnych na protilátky proti JC vírusu, ktorí v minulosti neužívali žiadne imunosupresívum. Nie je však jasné, či sa môže identifikovať jedna hranica indexu v rozsahu posúdených prahov indexu, ktoré poskytnú optimálnu klinickú využiteľnosť, pokiaľ ide o rozhodnutia týkajúce sa liečby. Rovnováha medzi citlivosťou a špecifickosťou v tomto rozsahu sa musí starostlivo zvažovať. Citlivosť sa odlišuje veľmi málo v rozmedzí indexu 0,9 až 1,5, ale špecifickosť sa s hodnotou 1,5 zlepšuje. Z dôkazov, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii vyplýva, že riziko PML je nízke pri indexe do 0,9 (a nižšie ako sa v minulosti odhadovalo) a podstatne sa zvyšuje pri hodnote nad 1,5 u pacientov, ktorí sú liečení liekom Tysabri dlhšie ako 2 roky. Pokiaľ

ide o pacientov, ktorí v minulosti dostávali imunosupresívnu liečbu, nepozoroval sa významný rozdiel v mediáne indexu medzi pacientmi bez PML a pacientmi s PML.

#### *Testovanie protilátok proti JC vírusu*

V súčasnosti sa odporúča, aby pacienti, ktorí sú negatívni na protilátky proti JC vírusu, boli testovaní na sérokonverziu dvakrát ročne. Na základe údajov o stabilite indexu protilátok zo štúdie STRATIFY-2 sa má toto odporúčanie zachovať.

Pacienti, ktorí v minulosti neužívali imunosupresívum a majú nízky index protilátok, majú byť tiež testovaní každých 6 mesiacov, ak sú liečení dlhšie ako 2 roky. Pokiaľ ide o pacientov, ktorí v minulosti neužívali imunosupresívum a majú vysoký index protilátok proti JC vírusu, nie je potrebné žiadne ďalšie testovanie protilátok, keďže sa má zväziť častejší MRI skrining, ak liečba natalizumabom pokračuje dlhšie ako 2 roky.

#### *Test ELISA na protilátky proti JC vírusu*

Predpokladaný 55 % pozitívny stav séra pre celkovú populáciu liečenú natalizumabom použitý pri výpočtoch algoritmu rizika PML ostáva prijateľný. Pozitívne výsledky stavu séra pri použití testov prvej a druhej generácie boli celkovo podobné. Test druhej generácie nemá významný vplyv na odhady rizík v rámci algoritmu.

Vzhľadom na reálne údaje od spoločnosti UNILABS zo štyroch krajín EÚ, ktoré dokazujú, že horná ročná miera zmeny stavu séra môže byť až 16 %, ročná (negatívna až pozitívna) miera zmeny stavu séra v informáciách pre lekárov a v usmerneniach pre liečbu musí byť aktualizovaná. Musí sa tiež objasniť, že pacienti s pozitívnym testom na protilátky proti JC vírusu v ktoromkoľvek čase sa majú považovať za pacientov, u ktorých je zvrátené zvýšené riziko PML nezávisle od akéhokoľvek predchádzajúceho alebo následného výsledku testu protilátok.

#### *Vznik PML po vysadení natalizumabu*

Všetky prípady PML u pacientov, ktorí užívali natalizumab, sa vyskytli do 6 mesiacov po poslednej infúzii. Tieto zistenia podporujú súčasné odporúčanie v súhrne charakteristických vlastností lieku, aby lekári ostali bdeli voči príznakom a symptómom PML približne 6 mesiacov po vysadení natalizumabu a že rovnaká stratégia monitorovania sa má aplikovať až 6 mesiacov po vysadení lieku. Je dôležité aktualizovať písomnú informáciu pre používateľa, pokiaľ ide o riziko PML do 6 mesiacov po vysadení lieku Tysabri.

#### *Odhad rizika PML*

Algoritmus stratifikácie rizika vo vzdelávacom materiáli bude revidované tak, aby zahŕňalo súčasné odhady odvodené od spoločnej študijnej kohorty (štúdie STRATIFY-2, TOP, TYGRIS a STRATA) pacientov liečených natalizumabom a index protilátok proti JC vírusu.

Doplňujúce prezentácie rizika PML s použitím rôznych metodík môžu doplniť informácie v rámci súčasného algoritmu a lekárom poskytnú ďalšie informácie na diskusiu s ich pacientmi o prínosoch a rizikách. Zahrnutie Kaplanovej-Meierovej analýzy rizika PML spolu s algoritmom umožnia prezentovať kumulatívne riziko PML v priebehu času.

Nedávne úsilie venované identifikovaniu potenciálnych biomarkerov je sľubné, ale doteraz nevedlo k identifikácii nových markerov, ktoré sa môžu použiť v klinickej praxi na zlepšenie existujúcej stratifikácie rizika PML.

Vzhľadom na všetky uvedené skutočnosti výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika lieku Tysabri ostáva priaznivý s podmienkou zmien v informáciách o lieku a ďalších opatrení na minimalizovanie rizík opísaných ďalej.

Výbor PRAC prijal revidovanú verziu plánu riadenia rizík (RMP), ktorá odzrkadľuje zmeny schválené počas postupu.

Výbor PRAC súhlasil s tým, že je potrebné zmeniť informácie pre lekárov a usmernenie pre liečbu a v súlade s tým aktualizoval kľúčové prvky vzdelávacieho materiálu. Model aktualizovaných informácií pre lekárov a usmernenie pre liečbu sú pripojené k RMP. Okrem toho bola aktualizovaná pohotovostná karta pacienta a formulár o začatí liečby a formulár o pokračovaní liečby a bol zavedený nový formulár o ukončení liečby.

Bolo prijaté znenie priamej komunikácie so zdravotníckymi pracovníkmi spolu s plánom komunikácie.

### **Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC**

Kedže

- výbor PRAC posúdil liek Tysabri (natalizumab) v postupe podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004, ktorý iniciovala Európska komisia,
- výbor PRAC preskúmal všetky údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh o riziku PML v súvislosti s liekom Tysabri, ako aj ďalšie údaje, ktoré boli k dispozícii počas postupu a názory vyjadrené neurologickou vedeckou poradnou skupinou,
- výbor PRAC dospel k záveru, že PML, ktorá je klinicky asymptomatická pri stanovení diagnózy, predstavuje častejšie lokalizované ochorenie na základe MRI vyšetrenia s vyššou mierou prežitia a lepším klinickým výsledkom v porovnaní so symptomatickou PML. Zdá sa, že včasná diagnostika PML súvisí s lepšími výsledkami,
- výbor PRAC preto odporučil, aby sa u pacientov s vyšším rizikom vzniku PML zväzil častejší MRI skrining na PML (napr. každé 3 – 6 mesiacov) s použitím skráteného MRI protokolu,
- výbor PRAC dospel tiež k záveru, že u pacientov, ktorí v minulosti nedostávali imunosupresívnu liečbu a ktorí sú pozitívni na protilátky proti JC vírusu, úroveň protilátkovej odpovede (indexu) proti JC vírusu súvisí s rizikom vzniku PML. Súčasné dôkazy naznačujú, že toto riziko sa zvyšuje so stúpajúcim protilátkovým indexom, nie je však k dispozícii jasná medzná hodnota. U pacientov liečených dlhšie ako 2 roky je riziko PML nízke pri hodnotách indexu do 0,9 a podstatne sa zvyšuje pri hodnotách nad 1,5,
- výbor PRAC odporučil, aby pacienti s nízkym indexom protilátok proti JC vírusu, ktorí v minulosti nedostávali imunosupresívnu liečbu, boli opätovne testovaní každých šesť mesiacov, keď dosiahnu časový bod 2 roky liečby,
- výbor PRAC tiež považoval za potrebné aktualizovať existujúci vzdelávací materiál, najmä pokiaľ ide o odhady rizika vzniku PML u pacientov liečených liekom Tysabri,

vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor usúdil, že pomer prínosu a rizika lieku Tysabri ostáva priaznivý s podmienkou schválených zmien v informáciách o lieku a ďalších opatrení na minimalizovanie rizík.

Výbor preto odporučil zmenu v povolení na uvedenie lieku Tysabri na trh.

#### **Stanovisko výboru CHMP**

Výbor CHMP preskúmal odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

#### ***Celkový záver***

Výbor CHMP preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika lieku Tysabri ostáva priaznivý s podmienkou zmien v informáciách o lieku opísaných vyššie.

Výbor CHMP preto odporúča zmenu v povoleniach na uvedenie lieku Tysabri na trh.