

## **Dodatak IV.**

### **Znanstveni zaključci**

## Znanstveni zaključci

Broj znanstvenih dokaza o progresivnoj multifokalnoj leukoencefalopatiji (PML) u bolesnika liječenih lijekom Tysabri rapidno raste. Dostupne su nove informacije o trima ključnim pitanjima: procjenama rizika, dijagnozama PML-a prije razvoja kliničkih simptoma i anti-JCV protutijelima. Potrebno je razmotriti postoji li potreba za regulatornim mjerama s obzirom na nove elemente.

S obzirom na prethodno navedeno, Europska je komisija 29. travnja 2015. pokrenula postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 i od Agencije zatražila ocjenjivanje navedenih elemenata i njihov mogući učinak na omjer koristi i rizika lijeka Tysabri. Europska komisija zatražila je od Agencije da izrazi mišljenje o tome je li za navedeni lijek potrebna regulatorna mjera u pogledu odobrenja za stavljanje u promet.

Budući da zahtjev proizlazi iz ocjenjivanja podataka na temelju aktivnosti farmakovigilancije, Odbor za lijekove za humanu uporabu (CHMP) treba donijeti mišljenje na temelju preporuke Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC).

### Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene PRAC-a

Natalizumab je humanizirano monoklonsko protutijelo koje pogađa  $\alpha$ -lanac adhezijske molekule  $\alpha 4\beta 1$ . Tysabri (natalizumab) odobren je na području EU-a 27. lipnja 2006. te je trenutačno indiciran kao imunomodulacijska monoterapija za visoko aktivnu relapsno-remitentnu multiplu sklerozu (MS).

Natalizumab se povezuje s nastupom progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) koju uzrokuje virus John Cunningham (JCV). Početak PML-a u MS-u ima ozbiljne prognostičke posljedice jer dovodi do smrti u otprilike 20 % bolesnika ili do ozbiljnog invaliditeta u 40 % preživjelih. Klinička slika PML-a povezanog s natalizumabom ne smatra se različitom od klasičnog PML-a, a sastoji se od kognitivnih poremećaja u više od polovice bolesnika zajedno s motornim simptomima, ataksijom, neurovizualnim smetnjama te disfazijom ili agnozijom u više od 40 % slučajeva.

Utvrđena su tri glavna čimbenika rizika od odobrenja natalizumaba:

- prisutnost specifičnih JCV protutijela,
- povećanje trajanja liječenja (liječenje > 24 mjeseca),
- anamneza imunosupresivnog liječenja.

Bolesnici u kojih su prisutna sva tri čimbenika rizika za PML podložni su znatno većem riziku od PML-a. Stoga za lijek Tysabri postoji niz mjera za smanjivanje rizika s obzirom na PML.

### *Dijagnoza PML-a prije razvoja kliničkih simptoma*

Od svibnja 2015. 142 958 bolesnika diljem svijeta primilo je natalizumab uz izloženost lijeku od 432 814 godina. Od 4. lipnja 2015. zabilježeno je ukupno 566 slučajeva PML-a, a od kojih su 133 bolesnika preminula (23,5 % bolesnika s PML-om). Bolesnici koji prežive često su podložni ozbiljnom pobolijevanju povezanom s ozbiljnim i trajnim invaliditetom.

U šezdeset i dvoje bolesnika s PML-om (10,9 %) zabilježen je asimptomatski nastup PML-a. Dok je iz SAD-a prijavljeno deset slučajeva, većina asimptomatskih slučajeva zabilježena je u EU-u/ostatku svijeta (83 %, 52/62). Iako su asimptomatski bolesnici s PML-om uglavnom imali slične osnovne kliničke značajke u usporedbi sa simptomatskim bolesnicima, veći udio asimptomatskih bolesnika na magnetskoj je rezonanciji (MR) u vrijeme dijagnosticiranja pokazao je lokaliziraniju bolest (64 % unilobarni PML) u usporedbi sa simptomatskim bolesnicima s PML-om (36 %). Kraće vrijeme u dijagnosticiranju asimptomatskih bolesnika u usporedbi sa simptomatskim bolesnicima

možda je omogućilo raniju imunološku rekonstituciju nakon prekida liječenja natalizumabom. Ono što je najznačajnije u pogledu ishoda, asimptomatski bolesnici tijekom vremena očito imaju nižu stopu invaliditeta i veću stopu preživljavanja u usporedbi sa simptomatskim bolesnicima (95 % u odnosu na 74 %). Ti podaci potvrđuju prethodna opažanja da je rano dijagnosticiranje PML-a ključno za ograničenje stupnja trajnog oštećenja mozga prije nego što se može ostvariti imunološka rekonstitucija te ponovno naglašavaju potrebu za uvođenjem strategija za najkraće moguće otkrivanje mogućih slučajeva PML-a, ako je moguće prije razvoja kliničkih simptoma PML-a.

Asimptomatski slučajevi PML-a otkriveni su rutinskim MR-om. MR se smatra osjetljivom metodom kojom se mogu otkriti čak i najmanje i asimptomatske lezije PML-a. Uzimajući u obzir tešku dijagnozu PML-a, visoka razina vigilancije i niski prag čak i za invazivne dijagnostičke mjere i intervencije kao što je MR jamče se za nadgledanje bolesnika s visokim rizikom za razvoj PML-a. Unatoč ograničenjima trenutačno dostupnih dokaza kao što su mali broj dokaza, nedostatak informacija o učestalosti MR-a u bolesnika s PML-om te lažno pozitivna i lažno negativna stopa skeniranja MR-om, bolesnici s visokim rizikom za razvoj PML-a osobito mogu imati koristi od češćih MR-ova jer zahvaljujući periodičkim MR-ovima mozga postoji veća vjerojatnost za ranije otkrivanje PML-a čak i prije razvoja simptoma te s time i za bolje ishode.

Objavljeni podaci ukazuju na to da bolesnici za koje se smatra da imaju veći rizik za razvoj PML-a te koji nastavljaju liječenje natalizumabom dulje od dvije godine, mogu imati koristi od češćih skeniranja MR-om, npr. svakih tri do šest mjeseci.

Čini se da među stručnjacima postoji konsenzus da se rutinsko skeniranje MR-om zbog sumnje na lezije PML-a može izvoditi bez primjene gadolinija. Za bolesnike s MS-om koji su liječeni natalizumabom, a koji imaju visoki rizik od PML-a, preporučuje se skeniranje mozga MR-om upotrebom protokola koji uključuje FLAIR, T2 mjereno snimanje i difuzijski mjereno snimanje. Sve više dokaza ukazuje na to da je T2-FLAIR najosjetljiviji poredak za otkrivanje PML-a. Difuzijski mjereno snimanje vrlo je osjetljivo za prikazivanje akutne demijelinizacije te također može pridonijeti razlikovanju akutnih lezija PML-a od kroničnih i subakutnih demijelinizacijskih lezija PML-a. U bolesnika s lezijama na MR-u koje ukazuju na PML, MR protokol treba proširiti na uključivanje T1 mjenog snimanja uz primjenu kontrasta kako bi se otkrili upalni sadržaji i moguće podudaranje PML-a i PML-a i IRIS-a (upalni sindrom imunološke rekonstitucije) osobito tijekom razdoblja praćenja.

Potvrđeno je da je potrebna velika stručnost za otkrivanje malih i asimptomatskih lezija putem MR-a. Stoga je u edukativnim materijalima potrebno dati odgovarajuće smjernice te bi se mogli istražiti i drugi alati (npr. internetski) za dijeljenje MR-ova i savjetovanje dodatnih stručnjaka.

#### *Indeks anti-JCV protutijela za usmjeravanje učestalosti praćenja MR-om*

Dostupni podaci ukazuju na to da se indeks anti-JCV protutijela povezuje s rizikom od PML-a u bolesnika pozitivnih na anti-JCV protutijela, a bez prethodne upotrebe imunosupresiva. Međutim, nije jasno može li se utvrditi jedna granična točka indeksa unutar utvrđenog raspona graničnih pragova indeksa kojom će se omogućiti optimalna klinička korisnost u pogledima odluka o liječenju. Potrebno je pažljivo razmotriti ravnotežu između osjetljivosti i specifičnosti u tom rasponu. Postoji vrlo mala razlika u osjetljivosti između indeksa 0,9 i 1,5, ali uz 1,5 postoji poboljšana specifičnost. Trenutačno dostupni dokazi ukazuju na nizak rizik od PML-a na indeksu jednakom ili manjem od 0,9 (i manjem od prethodno procijenjenoga) te na znatnije povećanje iznad 1,5 u bolesnika koji su dulje od dvije godine liječeni lijekom Tysabri. U bolesnika prethodno liječenih imunosupresivima nije primijećena znatnija razlika u srednjem indeksu između bolesnika koji ne boluju od PML-a i bolesnika s PML-om.

### *Ispitivanje anti-JCV protutijela*

Trenutačno se preporučuje da se bolesnici negativni na anti-JCV protutijelo dvaput godišnje testiraju na serokonverziju. Preporuka se treba održati na temelju podataka o stabilnosti indeksa protutijela iz ispitivanja STRATIFY-2.

Osim toga, bolesnici koji nisu prethodno uzimali imunosupresive i nemaju nizak indeks protutijela trebaju se testirati svakih šest mjeseci ako su liječeni dulje od dvije godine. Nije potrebno dodatno testiranje na protutijela u bolesnika koji nisu prethodno uzimali imunosupresive i imaju visok indeks anti-JCV protutijela jer je potrebno razmotriti češće snimanje MR-om ako se liječenje natalizumabom nastavi dulje od dvije godine.

### *Test na anti-JCV protutijela ELISA*

Pretpostavka od 55 % pozitivnog serostatusa za cjelokupnu populaciju liječenu natalizumabom koji je naveden u algoritamskim izračunima rizika od PML-a ostaje prihvatljiva. Općenito gledajući, pozitivni rezultati serostatusa koji su se upotrebljavali u ispitivanjima prve i druge generacije bili su slični. Ne postoji znatniji utjecaj ispitivanja druge generacije na procjene rizika unutar algoritma.

Uzimajući u obzir stvarne podatke na svjetskoj razini iz UNILABS-a iz četiriju zemalja EU-a koji pokazuju da gornja godišnja stopa izmjene serostatusa može iznositi do 16 %, potrebno je ažurirati godišnju (negativnu u pozitivnu) stopu izmjene serostatusa u Informaciji za liječnike i Smjernicama za liječenje. Osim toga, potrebno je objasniti da je bolesnike koji su u bilo kojem trenutku bili pozitivni na testu na anti-JCV protutijelo potrebno uzeti u obzir da nadmašuju povećani rizik od PML-a, neovisno o bilo kojem prethodnom ili naknadnom rezultatu testa na protutijelo.

### *Razvoj PML-a nakon prekida liječenja natalizumabom*

Svi slučajevi PML-a u bolesnika koji su primali natalizumab javili su se unutar šest mjeseci od posljednje infuzije. Ti nalazi potkrepljuju trenutačnu preporuku u Sažetku opisa svojstava lijeka da liječnici moraju biti na oprezu u pogledu znakova i simptoma PML-a u trajanju od otprilike šest mjeseci nakon prekida uzimanja natalizumaba te da se ista strategija praćenja treba primjenjivati do šest mjeseci nakon prekida. Važno je ažurirati uputu o lijeku s obzirom na rizik od PML-a do šest mjeseci nakon prekida uzimanja lijeka Tysabri.

### *Procjena rizika od PML-a*

Revidirat će se algoritam stratifikacije rizika u edukativnom materijalu kako bi se uključile trenutačne procjene dobivene iz skupine objedinjenih ispitivanja (ispitivanja STRATIFY-2, TOP, TYGRIS i STRATA) bolesnika liječenih natalizumabom te kako bi se uključio indeks anti-JCV protutijela.

Dopunske prezentacije rizika od PML-a upotrebom različitih metodologija mogu nadopunjavati informacije unutar trenutačnog algoritma i pružat će dodatne informacije liječnicima koji s bolesnicima sudjeluju u raspravama o koristima i rizicima. Konkretno, uključivanje Kaplan-Meierove analize rizika od PML-a uz algoritam omogućilo bi predstavljanje kumulativnog rizika od PML-a tijekom vremena.

Nedavni su napori za utvrđivanje potencijalnih biomarkera obećavajući, no do danas nisu rezultirali utvrđivanjem novih markera koji se mogu upotrebljavati u kliničkoj praksi kako bi se unaprijedila postojeća stratifikacija rizika od PML-a.

S obzirom na sve prethodno navedeno, PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika za lijek Tysabri ostaje povoljan pod uvjetom da se uvedu izmjene u informacije o lijeku i dodatne mjere svođenja rizika na najmanju moguću mjeru kao što je u nastavku navedeno.

PRAC je usvojio revidiranu verziju plana upravljanja rizikom odražavajući izmjene koje su tijekom postupka dogovorene.

PRAC je donio zaključak da postoji potreba za izmjenom Informacija za liječnike i Smjernica za liječenje te je u skladu s tim ažurirao ključne elemente edukativnog materijala. Nacrt ažurirane Informacije za liječnike i Smjernica za liječenje može se naći u prilogu plana upravljanja rizikom. Osim toga, list s upozorenjima bolesnika i obrasci za početak i nastavak liječenja također su ažurirani te je uveden novi obrazac za prekid liječenja.

Usvojen je tekst Neposredne komunikacije zdravstvenih djelatnika zajedno s planom komunikacije.

### **Razlozi za preporuku PRAC-a**

Budući da

- PRAC je razmotrio lijek Tysabri (natalizumab) u postupku u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 potaknut prijedlogom Europske komisije
- PRAC je pregledao sve podatke o riziku od PML-a povezanog s lijekom Tysabri koje mu je predstavio nositelj odobrenja, kao i sve ostale dostupne podatke tijekom postupka i stavove koje je iznijela znanstvena savjetodavna skupina za neurologiju.
- PRAC je zaključio da PML koji je klinički asimptomatski u dijagnozi na MR-u češće predstavlja lokaliziranu bolest s većom stopom preživljavanja i boljim kliničkim ishodom u usporedbi sa simptomatskim PML-om. Pokazuje se da je rano dijagnosticiranje PML-a povezano s poboljšanim ishodima.
- Posljedično, PRAC je preporučio da je za PML potrebno razmotriti češće snimanje MR-om (npr. svakih 3 – 6 mjeseci) upotrebom skraćenog protokola MR-a u bolesnika s povećanim rizikom od razvoja PML-a.
- PRAC je također zaključio da je, u bolesnika koji prethodno nisu uzimali terapiju imunosupresiva i koji su pozitivni na anti-JCV protutijelo, razina (indeks) odgovora na anti-JCV protutijelo povezana s rizikom od razvoja PML-a. Trenutačni dokazi ukazuju na to da se rizik povećava s povećavanjem indeksa protutijela, ali da ne postoji jasna granična vrijednost. U bolesnika koji su liječeni dulje od dvije godine rizik od PML-a nizak je na vrijednosti indeksa od 0,9 ili manje, a značajnije se povećava na vrijednostima iznad 1,5.
- PRAC je preporučio da se bolesnici s niskim indeksom anti-JCV protutijela koji nisu prethodno uzimali terapiju imunosupresivima ponovno testiraju svakih šest mjeseci nakon što dosegnu točku liječenja od dvije godine.
- PRAC je također smatrao da je potrebno ažurirati postojeći edukativni materijal, osobito u pogledu procjena rizika za razvoj PML-a u bolesnika liječenih lijekom Tysabri.

S obzirom na sve prethodno navedeno, Povjerenstvo je zaključilo da omjer koristi i rizika ostaje povoljan pod uvjetom da se uvedu dogovorene izmjene u informacije o lijeku i dodatne mjere minimizacije rizika.

Povjerenstvo je slijedom toga preporučilo promjene u uvjetima za dobivanje odobrenja za stavljanje na tržište lijeka Tysabri.

#### **Mišljenje CHMP-a**

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CHMP suglasan je s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.

#### ***Opći zaključak***

CHMP slijedom toga zaključuje da omjer koristi i rizika lijeka Tysabri ostaje povoljan pod uvjetom da se uvedu prethodno opisane izmjene u informacije o lijeku.

CHMP stoga preporučuje promjene u uvjetima za dobivanje odobrenja za stavljanje na tržište lijeka Tysabri.