

**Anexo IV**  
**Conclusões científicas**

## Conclusões científicas

As provas científicas sobre leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) em doentes tratados com Tysabri estão a aumentar rapidamente. Ficaram disponíveis novas informações sobre três questões fundamentais: estimativas do risco; o diagnóstico de LMP antes do desenvolvimento de sintomas clínicos; e anticorpos antivírus JC. Existe a necessidade de considerar se é necessária ação regulamentar à luz dos novos elementos.

Considerando o acima exposto, em 29 de abril de 2015 a Comissão Europeia iniciou um procedimento nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, e pediu à Agência para avaliar os elementos supra e o seu potencial impacto na relação risco-benefício de Tysabri. A CE solicitou à Agência que desse o seu parecer sobre se é necessária ação regulamentar relativamente à Autorização de Introdução no Mercado deste medicamento.

Dado que o pedido é consequência da avaliação de dados resultante das atividades de farmacovigilância, o parecer deverá ser adotado pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) com base numa recomendação do Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC).

### Resumo da avaliação científica pelo PRAC

O natalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado que visa a cadeia  $\alpha$  da molécula de adesão  $\alpha 4\beta 1$ . O Tysabri (natalizumab) foi aprovado na União Europeia (UE) em 27 de junho de 2006 e é atualmente indicado como terapia única de modificação da doença na esclerose múltipla (EM) recidivante-remitente altamente ativa.

O natalizumab está associado ao desenvolvimento de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP), que é causada pelo vírus John Cunningham (JCV). O desenvolvimento de LMP na EM tem implicações prognósticas graves, pois leva à morte de cerca de 20 % dos doentes ou a incapacidade grave em 40 % dos sobreviventes. A apresentação clínica da LMP associada ao natalizumab é considerada como não sendo distinta da LMP clássica e consiste em perturbações cognitivas em mais de metade dos doentes, juntamente com sintomas motores, ataxia, alterações neurovisuais e disfasia ou agnosia em mais de 40 % dos casos.

Desde a autorização do natalizumab, foram identificados três fatores de risco principais para a LMP:

- a presença de anticorpos específicos contra o JCV,
- a duração crescente do tratamento (tratamento > 24 meses),
- antecedentes de terapêutica imunossupressora.

Os doentes que apresentam os três fatores de risco de LMP têm um risco significativamente maior de LMP. Consequentemente, implementou-se um conjunto de medidas de minimização do risco relativamente à LMP para o medicamento Tysabri.

#### *Diagnóstico de LMP antes do desenvolvimento de sintomas clínicos*

Até maio de 2015, 142 958 doentes tinham recebido natalizumab a nível mundial, com uma exposição de 432 814 doentes/ano. No total, até 4 de junho de 2015, foram notificados 566 casos de LMP a nível mundial, dos quais 133 doentes morreram (23,5 % dos doentes com LMP). Os doentes que sobrevivem têm frequentemente morbidade grave associada a incapacidade grave e permanente.

Em 62 doentes com LMP (10,9 %) foi descrita LMP de início assintomático. Apesar de terem sido notificados 10 casos nos EUA, quase todos os casos assintomáticos foram notificados a partir da UE/resto do mundo (83 %, 52/62). Apesar de os doentes com LMP assintomática terem

geralmente características clínicas basais semelhantes às dos doentes sintomáticos, uma maior proporção de doentes assintomáticos apresentava doença mais localizada (64 % com LMP unilobar) na imagem por ressonância magnética (IRM) na altura do diagnóstico, em comparação com os doentes com LMP sintomática (36 %). O menor tempo para o diagnóstico de doentes assintomáticos em comparação com os doentes sintomáticos poderá ter permitido uma reconstituição imunitária mais precoce após a descontinuação do natalizumab. Mais importante ainda, em termos de resultados, os doentes assintomáticos pareceram ter menos acréscimo de incapacidade ao longo do tempo e maiores taxas de sobrevivência em comparação com os doentes sintomáticos (95 % vs. 74 %). Estes dados confirmam as observações anteriores de que um diagnóstico precoce da LMP é fundamental para limitar o grau de lesões cerebrais permanentes antes de se conseguir atingir a reconstituição imunitária, reforçando também a necessidade de implementar estratégias para a identificação o mais precoce possível de potenciais casos de LMP, se possível antes do desenvolvimento de sintomas clínicos de LMP.

Os casos assintomáticos de LMP foram identificados através de IRM de rotina. A IRM é considerada um método sensível para identificar lesões de LMP, mesmo que pequenas e assintomáticas. Considerando o duro diagnóstico de LMP, justifica-se um elevado nível de vigilância e um baixo limiar inclusive para medidas e intervenções de diagnóstico invasivas, tais como IRM, para controlar os doentes com elevado risco de desenvolvimento de LMP. Apesar das limitações dos dados atualmente disponíveis, tais como a sua escassez, a falta de informação sobre a frequência de IRM nos doentes com LMP e as taxas de falsos positivos e falsos negativos dos exames de IRM, os doentes com um elevado risco de desenvolvimento de LMP poderão, em especial, beneficiar com IRM mais frequentes pois é provável que as IRM cerebrais periódicas proporcionem uma deteção mais precoce da LMP, inclusive antes do desenvolvimento dos sintomas, e subseqüentemente melhores resultados.

Os dados publicados sugerem que os doentes considerados como tendo um elevado risco de desenvolvimento de LMP e que continuem o tratamento com natalizumab durante mais de 2 anos poderão beneficiar de exames de IRM mais frequentes, nomeadamente a cada 3-6 meses.

Parece existir um consenso entre os especialistas de que os rastreios de IRM de rotina para lesões suspeitas de LMP podem ser realizados sem contraste com gadolínio. Para os doentes com EM tratados com natalizumab, que tenham um elevado risco de LMP, recomenda-se imagiologia com exames de IRM cerebral utilizando um protocolo que inclua FLAIR (recuperação da inversão atenuada por líquido - *fluid-attenuated inversion recovery*), ponderação em T2 e ponderação em difusão. Cada vez mais dados indicam que T2-FLAIR é a sequência mais sensível para deteção de LMP. A imagiologia com ponderação em difusão é altamente sensível para retratar a desmielinização aguda e pode também ajudar a diferenciar lesões agudas de LMP de lesões crónicas e subagudas de LMP desmielinizantes. Em doentes com lesões na IRM sugestivas de LMP, o protocolo de IRM deverá ser alargado de modo a incluir imagens ponderadas em T1 contrastadas para detetar características inflamatórias e a eventual coincidência de LMP e LMP-SIRI (síndrome inflamatória de reconstituição imunitária), particularmente durante o seguimento.

Reconhece-se que é necessária uma elevada competência para identificar lesões pequenas e assintomáticas de LMP através de IRM. Por conseguinte, é necessário fornecer uma orientação adequada nos materiais educacionais e poderão também ser exploradas outras ferramentas (por exemplo, baseadas na Web) para partilhar exames de IRM e para consulta de outras opiniões.

#### *Índice de anticorpos anti-JCV para orientar a frequência de monitorização por IRM*

Os dados disponíveis até à data sugerem que o índice de anticorpos anti-JCV está correlacionado com o risco de LMP em doentes positivos relativamente a anticorpos anti-JCV sem uso prévio de imunossupressores. Contudo, não é claro se é possível identificar um único ponto de corte (*cut-off*) do índice no intervalo avaliado de limiares do índice que proporcione uma utilidade clínica ótima em

termos de decisões de tratamento. É necessário considerar cuidadosamente o equilíbrio entre sensibilidade e especificidade neste intervalo. A sensibilidade difere muito pouco entre o índice de 0,9 e 1,5, mas verifica-se uma especificidade melhorada com 1,5. Os dados atualmente disponíveis sugerem que o risco de LMP é baixo para um índice igual ou inferior a 0,9 (e inferior ao anteriormente estimado), aumentando substancialmente acima de 1,5 para os doentes que efetuaram tratamento com Tysabri durante mais de 2 anos. Para os doentes com tratamento imunossupressor prévio, não foi observada nenhuma diferença significativa no índice mediano entre os doentes com e sem LMP.

#### *Teste de anticorpos anti-JCV*

Presentemente, recomenda-se que os doentes com resultados negativos para anticorpos anti-JCV sejam testados relativamente a seroconversão duas vezes por ano. Com base nos dados sobre estabilidade do índice de anticorpos do estudo STRATIFY-2, a recomendação deverá ser mantida.

Além disso, os doentes sem uso prévio de imunossupressores e com um baixo índice de anticorpos deverão também ser testados de 6 em 6 meses, se forem tratados durante mais de 2 anos. Para os doentes sem uso prévio de imunossupressores e com um elevado índice de anticorpos anti-JCV, não são necessárias mais análises de anticorpos, pois deverá considerar-se a realização mais frequente de exames de IRM caso o tratamento com natalizumab seja continuado durante mais de 2 anos.

#### *ELISA de anticorpos anti-JCV*

O pressuposto de 55 % de seroestatuto positivo para a globalidade da população tratada com natalizumab utilizado nos cálculos do algoritmo de risco de LMP permanece aceitável. Em geral, os resultados de seroestatuto positivo utilizando os ensaios de primeira e segunda geração foram semelhantes. Não existe nenhum impacto significativo do ensaio de segunda geração nas estimativas do risco do algoritmo.

Considerando dados do mundo real do UNILABS de quatro países da UE que mostram que a taxa anual máxima de alteração do seroestatuto pode atingir os 16 %, a taxa anual de alteração (de negativo para positivo) do seroestatuto nas Informações para os Médicos e Orientações para o Tratamento necessita de ser atualizada. Além disso, é necessário clarificar que os doentes que testam positivo para anticorpos anti-JCV em qualquer altura deverão ser considerados como tendo um risco aumentado de LMP, independentemente de qualquer resultado de teste de anticorpos prévio ou subsequente.

#### *Desenvolvimento de LMP após descontinuação do natalizumab*

Todos os casos de LMP em doentes que receberam natalizumab ocorreram no prazo de 6 meses após a última perfusão. Estes resultados corroboram a recomendação atual do RCM de que os médicos deverão permanecer vigilantes relativamente a sinais e sintomas de LMP durante aproximadamente 6 meses após a descontinuação do natalizumab e que se deverá aplicar igual estratégia de monitorização durante até 6 meses após a descontinuação. É importante atualizar o folheto informativo relativamente ao risco de LMP até 6 meses após a descontinuação de Tysabri.

#### *Estimativa do risco de LMP*

O algoritmo de estratificação do risco no material educacional será revisto de modo a incluir as estimativas atuais derivadas de uma coorte de estudos agrupados (estudos STRATIFY-2, TOP, TYGRIS e STRATA) de doentes tratados com natalizumab e para incorporar o índice de anticorpos anti-JCV.

Apresentações suplementares do risco de LMP utilizando diferentes metodologias poderão ser complementares à informação do algoritmo atual e fornecerão informação adicional aos médicos para as discussões sobre a relação risco-benefício com os seus doentes. Em particular, a inclusão de uma análise de Kaplan-Meier do risco de LMP juntamente com o algoritmo permitirá apresentar o risco cumulativo de LMP ao longo do tempo.

#### *Biomarcadores para o desenvolvimento de LMP*

Os esforços recentes para identificar potenciais biomarcadores são promissores, mas não resultaram, até à data, na identificação de novos marcadores que possam ser usados na prática clínica para melhorar a estratificação existente do risco de LMP.

Considerando tudo o acima exposto, o PRAC concluiu que a relação risco-benefício de Tysabri permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento e de medidas adicionais de minimização do risco, conforme descrito em seguida.

O PRAC adotou uma versão revista do Plano de Gestão do Risco (PGR) refletindo as alterações acordadas durante o procedimento.

O PRAC concordou com a necessidade de alterar as Informações para os Médicos e Orientações para o Tratamento e atualizou os elementos essenciais do material educacional em conformidade. Anexado ao PGR encontra-se um modelo das Informações para os Médicos e Orientações para o Tratamento atualizadas. Além disso, o cartão de advertência do doente e os formulários de início e de continuação do tratamento são também atualizados, e é introduzido um novo formulário de descontinuação do tratamento.

Foi adotada a redação de uma Comunicação Direta ao Profissional de Saúde, juntamente com um plano de comunicação.

#### **Fundamentos para a recomendação do PRAC**

Considerando que:

- O PRAC considerou o Tysabri (natalizumab) no procedimento iniciado pela Comissão Europeia nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004.
- O PRAC analisou todos os dados apresentados pelo titular da AIM sobre o risco de LMP associado a Tysabri, bem como outros dados disponibilizados durante o procedimento e as opiniões expressas pelo grupo consultivo científico de neurologia.
- O PRAC concluiu que a LMP que é clinicamente assintomática no momento do diagnóstico apresenta mais frequentemente doença localizada na IRM, com uma maior taxa de sobrevivência e melhor resultado clínico em comparação com a LMP sintomática. Um diagnóstico precoce de LMP parece estar associado a melhores resultados.
- Consequentemente, o PRAC recomendou que deverá ser considerado um rastreio de LMP mais frequente através de IRM (por exemplo, a cada 3-6 meses), utilizando um protocolo abreviado de IRM, em doentes com maior risco de desenvolvimento de LMP.
- O PRAC concluiu também que, em doentes que não receberam tratamento imunossupressor prévio e que são positivos relativamente a anticorpos anti-JCV, o nível de resposta (índice) de anticorpos anti-JCV está associado ao risco de desenvolvimento de LMP. Os resultados atuais sugerem que o risco aumenta com o aumento do índice de anticorpos, mas não existe um valor de *cut-off* claro. Em doentes tratados durante mais de 2 anos, o risco de LMP é baixo para valores do índice de 0,9 ou inferiores e aumenta substancialmente para valores superiores a 1,5.

- O PRAC recomendou que os doentes com baixo índice de anticorpos anti-JCV que não tenham recebido tratamento imunossupressor anterior devem ser testados de novo a cada seis meses assim que atingirem o ponto de 2 anos de tratamento.
- O PRAC também considerou necessário atualizar o material educacional existente, particularmente no que respeita às estimativas do risco de desenvolvimento de LMP em doentes tratados com Tysabri.

Considerando o acima exposto, o Comité considerou que a relação risco-benefício de Tysabri permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento e de medidas adicionais de minimização do risco.

Consequentemente, o Comité recomendou a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado de Tysabri.

#### **Parecer do CHMP**

Tendo revisto a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com a globalidade das conclusões e dos fundamentos para a recomendação do PRAC.

#### ***Conclusão geral***

Consequentemente, o CHMP considera que a relação risco-benefício de Tysabri permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento anteriormente descritas.

Por conseguinte, o CHMP recomenda a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado de Tysabri.