

Příloha IV
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Rychle narůstá počet vědeckých důkazů o progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML) u pacientů léčených přípravkem Tysabri. Jsou k dispozici nové informace týkající se tří hlavních aspektů: odhad rizika, diagnóza PML před rozvojem klinických příznaků a protilátky proti JCV viru. Je nutné zvážit, zda je ve světle nových podkladů nezbytné přijmout regulační opatření.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem dne 29. dubna 2015 zahájila Evropská komise postup podle čl. 20 nařízení (ES) č. 726/2004 a požádala agenturu o vyhodnocení zmíněných podkladů a jejich možného vlivu na poměr přínosů a rizik přípravku Tysabri. Evropská komise požádala agenturu o předložení stanoviska, zda je nezbytné přijmout regulační opatření s ohledem na udělení rozhodnutí o registraci tohoto přípravku.

Vzhledem k tomu, že požadavek vyplývá z hodnocení údajů z farmakovigilančních činností, mělo by stanovisko Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP) vyplývat z doporučení Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv (PRAC).

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Natalizumab je humanizovaná monoklonální protilátka proti α -řetězci v adhezivní molekule $\alpha 4\beta 1$. Přípravek Tysabri (natalizumab) byl v EU schválen dne 27. června 2006 a v současné době je indikován v monoterapii jako onemocnění modifikující léčba u vysoce aktivní relabující remitující roztroušené sklerózy (RS).

Natalizumab je spojen s rozvojem progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML), která je vyvolána virem John Cunningham (JCV). Rozvoj PML u RS má závažné prognostické důsledky, neboť přibližně u 20 % pacientů vede k úmrtí a u 40 % přeživších pacientů vyvolává závažné postižení. Klinické projevy PML spojené s užíváním natalizumabu odpovídají projevům klasické PML – u více než poloviny pacientů zahrnují kognitivní poruchy a u více než 40 % pacientů rovněž motorické příznaky, ataxii, neurovizuální poruchy a dysfázii nebo agnózi.

Od registrace natalizumabu byly identifikovány tři hlavní rizikové faktory PML:

- přítomnost specifických protilátek proti JCV,
- prodloužené trvání léčby (pacienti léčení > 24 měsíců),
- imunosupresivní léčba v anamnéze.

Pacienti se všemi třemi rizikovými faktory PML mají signifikantně vyšší riziko PML. Proto byla pro přípravek Tysabri zavedena řada opatření na minimalizaci rizik v souvislosti s PML.

Diagnóza PML před rozvojem klinických příznaků

Do května 2015 bylo na celém světě léčeno natalizumabem 142 958 pacientů s expozicí 432 814 paciento-roků. Ke 4. červnu 2015 byl celosvětově hlášen výskyt 566 případů PML, přičemž 133 pacientů zemřelo (23,5 % pacientů s PML). Pacienti, kteří přežili, často trpí závažnou morbiditou v souvislosti se závažnou a trvalou invaliditou.

U 62 pacientů s PML (10,9 %) byl hlášen asymptomatický rozvoj PML. Deset případů bylo hlášeno v USA a většina asymptomatických případů byla zaznamenána v EU / zbytku světa (83 %, 52/62). I když mají asymptomatictí pacienti s PML obvykle podobné základní klinické charakteristiky jako symptomatictí pacienti, v době diagnózy bylo na zobrazení magnetickou rezonancí (MRI) zaznamenáno lokalizovanější onemocnění u vyššího počtu asymptomatických pacientů (64 % unilobární PML) než u symptomatických pacientů s PML (36 %). Kratší doba do diagnózy asymptomatických pacientů ve srovnání se symptomatickými pacienty mohla vést k časnější imunitní rekonstrukci po ukončení léčby natalizumabem. S ohledem na výsledky bylo navíc u asymptomatických pacientů prokázáno, že ve srovnání se symptomatickými pacienty mají

v průběhu času nižší míru postižení a vyšší míru přežití (95 % versus 74 %). Tato data potvrzují předchozí pozorování, kdy časná diagnóza PML má zásadní význam pro snížení stupně trvalého poškození mozku před dosažením rekonstituce imunitního systému, a zdůrazňují nutnost zavedení strategií zaměřených na co nejčasnější možnou identifikaci potenciálních případů PML, pokud možno před rozvojem klinických příznaků PML.

Asymptomatické případy PML byly identifikovány prostřednictvím rutinního MRI. MRI je považováno za citlivou metodu k identifikaci drobných i asymptomatických lézí PML. S ohledem na hrozivou diagnózu PML je v léčbě pacientů s vysokým rizikem rozvoje PML oprávněná vysoká míra bdělosti a nízký práh i pro invazivní diagnostická opatření a intervence jako MRI. Navzdory omezením důkazů dostupných v současné době, jako je nízký počet pacientů, chybějící informace o četnosti MRI u pacientů s PML, míra falešně pozitivních a falešně negativních výsledků screeningu MRI, může být u pacientů s vysokým rizikem rozvoje PML obzvláště přínosné častější vyšetření MRI, protože pravidelné vyšetření mozku MRI pravděpodobně povede k časnější detekci PML i před rozvojem příznaků a následně k lepším výsledkům.

Z publikovaných údajů vyplývá, že u pacientů s vysokým rizikem rozvoje PML, kteří jsou léčeni natalizumabem déle než 2 roky, je přínosný častější screening MRI, například každé 3 až 6 měsíců.

Odborníci se shodují na tom, že rutinní screening MRI suspektních PML lézí lze provádět bez podání gadoliniové kontrastní látky. U pacientů s RS léčených natalizumabem, kteří mají vysoké riziko PML, se doporučuje použití protokolu, jenž zahrnuje FLAIR (sekvence selektivně potlačující signál tekutiny), T2 vážený a difúzně vážený obraz. Z rostoucího počtu důkazů vyplývá, že T2-FLAIR je nejcitlivější sekvencí pro detekci PML. Difúzně vážené zobrazování je vysoce citlivé pro detekci akutní demyelinizace a může rovněž pomoci rozlišit akutní PML léze od chronických a subakutních demyelinizačních PML lézí. U pacientů se suspektními PML lézemi na MRI by měl být protokol MRI rozšířen o kontrastní T1 vážené zobrazení s cílem detekovat zánětlivé prvky a možný současný výskyt PML a PML-IRIS (imunitní rekonstituční zánětlivý syndrom), a to především v průběhu sledování.

Je známo, že k identifikaci malých a asymptomatických PML lézí na MRI je nutná vysoká míra odbornosti. Proto je nutné do vzdělávacích materiálů zahrnout odpovídající pokyny a je možné prozkoumat další nástroje (např. webové) použité pro sdílení MRI a konzultací dalších odborných zkušeností.

Index protilátek proti JCV pro řízení četnosti sledování MRI

Z dostupných údajů vyplývá, že index protilátek proti JCV koreluje s rizikem PML u pacientů s pozitivními protilátkami proti JCV, u kterých nebyla v minulosti použita imunosupresiva. Nicméně není jasné, zda je možné v rozmezí mezních hodnot indexu stanovit jedinou hraniční hodnotu indexu, která poskytne optimální klinické využití v rámci rozhodování o léčbě. Je nutné pečlivě vyhodnotit rovnováhu mezi citlivostí a specificitou v tomto rozmezí. Citlivost se u indexu mezi 0,9 a 1,5 liší velmi málo, ale u hodnoty 1,5 bylo zaznamenáno zlepšení specificity. Z důkazů, které jsou v současnosti dostupné, vyplývá, že riziko PML je nízké při indexu 0,9 nebo nižším (a nižším než se původně předpokládalo) a že výrazně narůstá při indexu nad 1,5 u pacientů, kteří užívali léčbu přípravkem Tysabri déle než 2 roky. U pacientů, kteří byli v minulosti léčeni imunosupresivou, nebyl zaznamenán významný rozdíl ve středním indexu mezi pacienty s PML a bez něj.

Testování protilátek proti JCV

V současné době se u pacientů s negativním vyšetřením na protilátky proti JCV doporučuje vyšetření sérokonverze dvakrát ročně. Na základě údajů o stabilitě indexu protilátek ze studie STRATIFY-2 by toto doporučení mělo být zachováno.

Navíc pacienti, kteří v minulosti neužívali imunosupresiva a u kterých byl prokázán nízký index protilátek, by měli být vyšetřeni každých 6 měsíců, pokud užívají léčbu déle než 2 roky. U pacientů, kteří nebyli v minulosti léčeni imunosupresivou a u kterých byl prokázán vysoký index protilátek proti JCV, není nutné další vyšetření, vzhledem k tomu, že pokud léčba pokračuje déle než 2 roky, měl by pacient podstupovat častější screening MRI.

ELISA vyšetření protilátek proti JCV

Předpoklad 55% sérové positivity pro celou populaci léčenou natalizumabem použité v algoritmu výpočtu rizika PML je nadále přijatelný. Obecně byly výsledky sérové positivity s použitím testů první a druhé generace podobné. V rámci algoritmu nebyl zaznamenán významný vliv použití testů druhé generace na odhady rizika.

Vzhledem k tomu, že reálná data z UNILABS ze čtyř zemí Evropské unie ukazují, že horní hranice roční změny sérového stavu může dosahovat až 16 %, musí být roční změna sérového stavu (z negativního na pozitivní) aktualizována v informacích pro lékaře a pokynů pro řízení. Navíc je nutné objasnit, že u pacientů s pozitivním výsledkem jakéhokoliv testu na protilátky proti JCV je nutné zvážit překonání zvýšeného rizika PML nezávisle na výsledku jakéhokoliv předchozího nebo následujícího testu protilátek.

Rozvoj PML po přerušení léčby natalizumabem

Všechny případy PML u pacientů, kteří byli léčeni natalizumabem, byly zaznamenány během 6 měsíců od poslední infuze. Tato zjištění podporují stávající doporučení v souhrnu údajů o přípravku, která se týkají toho, aby lékaři zůstali ostražití s ohledem na známky a příznaky PML přibližně 6 měsíců po ukončení léčby natalizumabem a aby po dobu 6 měsíců od ukončení léčby platila stejná strategie sledování. Je nezbytné aktualizovat příbalovou informaci s ohledem na riziko rozvoje PML v době až 6 měsíců od ukončení léčby přípravkem Tysabri.

Odhad rizika PML

Do algoritmu stratifikace rizika ve vzdělávacích materiálech budou zařazeny současné odhady odvozené ze sloučené studijní kohorty (studie STRATIFY-2, TOP, TYGRIS a STRATA) pacientů léčených natalizumabem a rovněž index protilátek proti JCV.

Další prezentace rizika PML s použitím různých metodik mohou doplnit informace v rámci současného algoritmu a poskytnout lékařům dodatečné informace pro diskuse s pacienty o přínosech/rizicích léčby. Zejména zařazení Kaplan-Meierovy analýzy do algoritmu rizika PML by umožnilo stanovit kumulativní riziko PML v průběhu času.

Biomarkery pro rozvoj PML

Nedávné snahy o stanovení možných biomarkerů jsou slibné, nicméně do dnešního dne nevedly k identifikaci nových markerů, které lze použít v klinické praxi k posílení stávající stratifikace rizika PML.

S ohledem na výše uvedené skutečnosti výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik pro přípravek Tysabri je nadále příznivý za předpokladu provedení změn v informacích o přípravku a přijetí dalších opatření na minimalizaci rizik uvedených níže.

Výbor PRAC přijal upravenou verzi plánu řízení rizik (RMP), která odráží změny odsouhlasené v rámci postupu.

Výbor PRAC se shodl na nutnosti pozměnit informace pro lékaře a pokyny pro řízení a odpovídajícím způsobem aktualizoval hlavní aspekty výukových materiálů. Shrnutí aktualizovaných informací pro lékaře a pokyny pro řízení lze nalézt v příloze plánu řízení rizik. Navíc byla aktualizována karta pacienta a formuláře zahájení a pokračování léčby a byl vytvořen nový formulář pro přerušení léčby.

Spolu s komunikačním plánem byla přijata formulace přímého informačního dopisu pro zdravotnické pracovníky.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že

- výbor PRAC posoudil postup pro přípravek Tysabri (natalizumab) zahájený Evropskou komisí podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004;
- výbor PRAC vyhodnotil všechny údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci, které se týkaly rizika PML v souvislosti s užíváním přípravku Tysabri, a rovněž další údaje, jež byly k dispozici v průběhu postupu, a stanoviska neurologické vědecké poradní skupiny;
- výbor PRAC dospěl k závěru, že PML, která je v době diagnózy klinicky asymptomatická, je onemocnění obvykle lokalizované na MRI a má ve srovnání se symptomatickou PML vyšší míru přežití a lepší klinické výsledky. Časná diagnóza PML je asociována s lepšími výsledky;
- v důsledku toho výbor PRAC doporučil častější MRI screening onemocnění PML (např. každé 3 až 6 měsíců) se zvažováním použití zkráceného protokolu MRI u pacientů s vyšším rizikem rozvoje PML;
- výbor PRAC rovněž usoudil, že u pacientů, kteří neužívali v minulosti imunosupresivní léčbu a jsou pozitivní na protilátky proti JCV, je míra odpovědi protilátek proti JCV (index) spojována s rizikem rozvoje PML; Ze stávajících důkazů vyplývá, že riziko se zvyšuje s rostoucím protilátkovým indexem, ale není stanovena jednoznačná mezní hodnota. U pacientů léčených déle než 2 roky je riziko PML nízké s hodnotou indexu 0,9 nebo nižší, přičemž riziko výrazně narůstá při hodnotách nad 1,5;
- výbor PRAC doporučil, aby pacienti s nízkým indexem protilátek proti JCV, kteří dosud nebyli léčeni imunosupresivy, po dosažení dvou let léčby podstupovali vyšetření každých šest měsíců.
- výbor PRAC rovněž považoval za nezbytné aktualizovat stávající vzdělávací materiály především v souvislosti s odhadem rizika rozvoje PML u pacientů léčených přípravkem Tysabri;

výbor nadále považuje poměr přínosů a rizik pro přípravek Tysabri za příznivý za předpokladu provedení schválených změn v informacích o přípravku a přijetí dalších opatření na minimalizaci rizik.

Výbor proto doporučil změnu podmínek udělení rozhodnutí o registraci pro přípravek Tysabri.

Stanovisko výboru CHMP

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) s celkovými závěry a odůvodněním doporučení.

Celkový závěr

Výbor CHMP tedy nadále považuje poměr přínosů a rizik pro přípravek Tysabri za příznivý za předpokladu provedení výše uvedených změn v informacích o přípravku.

Výbor CHMP proto doporučuje změnu podmínek udělení rozhodnutí o re