

Приложение IV

Научни заключения

Научни заключения

Научните доказателства за прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML) при пациенти, лекувани с Tysabri, нарастват бързо. Налице е информация по три ключови въпроса: оценки на риска; диагнозата на PML преди да се развият клинични симптоми; и антителата срещу JC вируса. Има нужда да се прецени дали е необходимо регулаторно действие с оглед на новите елементи.

С оглед на гореизложеното, на 29 април 2015 г. Европейската комисия започна процедура в съответствие с член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 и изиска от Агенцията да оцени по-горните елементи и тяхното потенциално въздействие върху съотношението полза/риск на Tysabri. ЕК изиска от Агенцията да даде становището си дали е необходимо регулаторно действие по отношение на разрешението за употреба на този продукт.

Тъй като искането е в резултат на оценяването на данни от действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, становището трябва да бъде прието от Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) на базата на препоръка от Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC).

Общо резюме на научната оценка от PRAC

Натализумаб е хуманизирано моноклонално антитяло, насочено срещу алфа веригата на адхезионната молекула $\alpha 4\beta 1$. Tysabri (натализумаб) е одобрен в ЕС на 27 юни 2006 г. и е показан понастоящем като самостоятелна болестопроменяща терапия при пристъпно-ремитентна множествена склероза (МС) с висока активност.

Натализумаб се свързва с проявата на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML), предизвикана от вируса на John Cunningham (JCV). Началото на PML при МС има сериозно прогностично значение, тъй като води до смърт при около 20% от пациентите или до тежка инвалидизация при 40% от оцелелите. Клиничната презентация на PML, свързана с натализумаб, не се счита за различна от класическата PML и се състои от когнитивни нарушения при повече от половината пациенти, заедно с двигателни симптоми, атаксия, невровизуални нарушения и дисфазия или агнозия при повече от 40% от случаите.

От разрешаването на натализумаб за употреба, са разпознати три основни рискови фактора за развитието на PML:

- наличие на специфични за JCV-антитела;
- повишаваща се продължителност на лечението (лекувани > 24 месеца);
- анамнеза за имunosупресивно лечение.

Пациентите, които имат всички три рискови фактора за PML, имат значително по-висок риск за развитие на PML. Респективно се предлагат група мерки за Tysabri, за свеждане на риска до минимум във връзка с PML.

Диагноза на PML преди развиването на клинични симптоми

Към Май 2015 г., 142 958 пациенти са приемали натализумаб в световен мащаб с 432 814 пациенто-години експозиция. Общо 566 случая на PML са съобщени в световен мащаб към 04 юни 2015 г., от които 133 пациенти са загинали (23,5% от пациентите с PML). Пациентите, които оцеляват, често имат сериозен брой заболявания, свързани с тежка и трайна инвалидизация.

При 62 пациенти с PML (10.9%) се съобщава безсимптомно настъпване на PML. Въпреки че има 10 съобщени случая в САЩ, повечето от безсимптомните случаи са съобщавани от EU/ROW (83%, 52/62). Въпреки че безсимптомните пациенти с PML имат като цяло сходни клинични характеристики в сравнение със симптоматичните пациенти, по-голям дял от безсимптомните пациенти, се презентират с по-локализирано заболяване (64% унилобарна PML) на ядреномагнитен резонанс (ЯМР) към момента на диагнозата, в сравнение със симптоматичните пациенти с PML (36%). По-краткото време до поставянето на диагноза на безсимптомните пациенти в сравнение със симптоматичните пациенти може да е довело до по-ранно имунологично възстановяване след прекратяването на натализумаб. Най-важното е, че, по отношение на резултатите, безсимптомните пациенти изглежда имат по малко натрупване на инвалидност с времето и по-високи нива на преживяемост в сравнение със симптоматичните пациенти (95% срещу 74%). Тези данни потвърждават предходните наблюдения, че по-ранната диагноза на PML е от критично значение за ограничаването на степента на трайно мозъчно увреждане преди да може да бъде достигнато имуноно възстановяване и подчертава нуждата да бъдат поставени стратегии за най-ранното възможно разпознаване на възможни случаи на PML, ако е възможно преди развитието на клинични симптоми на PML.

Безсимптомните пациентите с PML са идентифицирани чрез рутинен ЯМР. ЯМР се счита за чувствителен метод за разпознаването дори на малки и безсимптомни лезии от PML. Като се вземе предвид тежката прогноза при поставянето на диагнозата PML, са оправдани високо ниво на бдителност и нисък праг дори за инвазивни диагностични мерки и интервенции, например ЯМР за справянето с пациенти с висок риск от развитие на PML. Въпреки ограниченията на наличните понастоящем доказателства, например малката бройка, липсата на информация за честотата на ЯМР изследване при пациенти с PML, нивата на фалшиво положителни и фалшиво отрицателни ЯМР скрининги, пациентите с висок риск от развитие на PML могат да спечелят особено от по-чести ЯМР изследвания, тъй като периодичните ЯМР изследвания на мозъка е вероятно да предоставят ранно откриване на PML, дори преди да са се развили симптоми, като и резултатите респективно са по-добри.

Публикуваните данни предполагат, че пациентите, за които се счита, че имат висок риск от развитие на PML и които продължават на лечението с натализумаб повече от 2 години, могат да имат полза от по-чести скрининги с ЯМР, например на всеки 3 до 6 месеца.

Изглежда има консенсус сред експертите, че рутинният ЯМР скрининг за подозирани лезии от PML може да бъде проведен без контрастиране с гадолиний. За пациентите с МС, лекувани с натализумаб, които са в риск от PML, се препоръчва мозъчен ЯМР скрининг, като се включва протокол, който включва FLAIR (образ със смекчено изобразяване на флуидите при възстановяване от инверсия) T2 - изобразяване и дифузионно изобразяване. Нарастващ обем от доказателства посочват че T2-FLAIR е най-чувствителната секвенция за откриване на PML. Дифузионната техника на изобразяване е за откриването на остра демиелинизация и може също да спомогне за разграничаването на остри PML лезии от хронични и подостри демиелинизиращи PML лезии. При пациентите с ЯМР лезии, които предполагат PML, ЯМР протоколът трябва да бъде разширен, така че да включва T1 — образ, усилен с контраст, за да бъдат отчетени възпалителните черти и възможно наслагване на PML и PML-IRIS (Възпалителен синдром на имунната реконституция), по-специално при проследяване.

Признава се, че е необходима голяма експертиза, за да се разпознаят малки и безсимптомни PML лезии чрез ЯМР. Така е необходимо да се осигурят задоволителни насоки в обучителните материали, а също могат да бъдат използвани и други средства (например уеб базирани) за споделяне на ЯМР изследвания и консултация с допълнителна експертиза.

Индекс на анти-JCV антителата за ръководене на честотата на ЯМР наблюдението

Наличните към наши дни данни предполагат, че индексът на анти-JCV антителата е свързан с рискът на пациентите за PML при пациенти, които са позитивни за анти-JCV антитела без предварителна употреба на имunosупресанти. Не е ясно обаче дали може да се определи отделна гранична точка в рамките на диапазона от оценени прагови стойности на индекса, която да предостави оптимална клинична полза по отношение на решенията за лечение. Балансът между чувствителност и специфичност в този диапазон трябва да бъде внимателно преценен. Чувствителността се отличава много малко в диапазона от индекс 0,9 до 1,5, но има подобрена специфичност. Наличните доказателства към настоящия момент предполагат, че рискът от PML е нисък при индекс, който е равен на или по-нисък от 0,9 (и по-нисък от предходната оценка) и се повишава значително над 1,5 за пациенти, които са били на лечение с Tysabri за повече от 2 години. За пациентите, които са получавали предходно имunosупресивно лечение, не се наблюдава значима разлика между медианата на индекса при пациентите с PML и без PML.

Изпитване на анти-JCV антителата

Понастоящем се препоръчва пациентите, които са отрицателни за анти-JCV антитела, да се изследват за сероконверсия два пъти годишно. На базата на данните за стабилността на индекса на антителата от изпитването STRATIFY-2 тази препоръка трябва да бъде запазена.

Освен това пациентите, които не са получавали предходна имunosупресивна терапия и които са с нисък индекс на антителата, също трябва да бъдат изследвани на всеки 6 месеца, ако са лекувани повече от 2 години. За пациентите без предходно приложение на имunosупресивна терапия и с висок индекс на анти-JCV антителата, не е необходимо допълнително изследване, тъй като трябва да се обмисли по-чест ЯМР скрининг, ако лечението с натализумаб продължи повече от 2 години.

Анти-JCV антитела ELISA

Приемането на 55% позитивен серологичен статус за цялата популация, третирана с натализумаб, използвана в изчисленията на алгоритъма за изчисление на риска от PML, остава приемливо. Като цяло резултатите за положителен серологичен статус при използване на изследванията от първо и от второ поколение са сходни. Няма значимо влияние на изследванията от второ поколение върху оценките за риска в рамките на алгоритъма.

Като се вземат предвид данните от реалния свят от UNILABS от четири страни от ЕС, които демонстрират, че горната граница на промяната на серологичния статус на годишна база може да бъде до 16%, годишната промяна в серологичния статус (негативен към положителен) трябва да бъде актуализирана в Информацията за лекаря и насоките за управление. Освен това е необходимо да се поясни, че пациентите, които са положителни за анти-JCV антитяло, по всяко време трябва да бъдат считани като носещи повишен риск от PML, независимо от предходни или последващи резултати от изследвания на антитела.

Развитие на PML след прекратяване на натализумаб

Всички случаи на PML се наблюдават при пациенти, които са приемали натализумаб в рамките на 6 месеца от последната инфузия. Тези разкрития подкрепят настоящата препоръка в кратката характеристика на продукта, лекарите да остават бдителни за признаци и симптоми на PML за приблизително 6 месеца след като лечението с натализумаб е прекратено и че същата стратегия за наблюдение трябва да се прилага до 6 месеца след прекратяването.

Важно е да се актуализира листовката за потребителя по отношение на риска от PML до 6 месеца след прекратяването на Tysabri.

Оценка на риска от PML

Алгоритъмът за оценка на риска в учебния материал ще бъде коригиран, така че да включва актуални оценки, получени от сборна кохорта от изпитвания (изпитванията STRATIFY-2, TOP, TYGRIS и STRATA) на пациентите, лекувани с натализумаб, и да се включи индекс на анти-JCV антителата.

Като допълнение към информацията в настоящия алгоритъм могат да се използват допълнителни начини на представяне на риска от PML, като те ще представят допълнителна информация на лекарите, когато те започват дискусия за определяне на полза/риск с техните пациенти. В частност включването на анализ на риска от PML по метода на Каплан-Майер, заедно с алгоритъма, ще позволи представянето на кумулативния риск от PML във времето.

Биомаркери за развитие на PML

Скорошните усилия да се разпознаят потенциални биомаркери са обещаващи, но към днешна дата не са довели до разпознаването на нови маркери, които да могат да бъдат използвани в клиничната практика, за да улеснят съществуващата рисковата стратификация на PML.

С оглед на изложеното по-горе, PRAC заключава, че съотношението полза/риск на Tysabri остава положително при промените в информацията за продукта и допълнителните мерки за минимизиране на риска, както са описани по-долу.

PRAC приема редактирана версия на План за управление на риска (ПУР), който отразява промените, за които е постигнато съгласие по време на процедурата.

PRAC се съгласява с необходимостта да бъде изменена информацията за продукта и насоките за управление и актуализира по съответен начин ключовите образователни материали. Образец на актуализираната информация за лекаря и насоки за управление може да бъде намерен приложен към ПУР. Освен това ще бъдат актуализирани и картата за бдителност и започване на лечение и формулярите за продължаване и се въвежда нов формуляр за прекратяване на лечението.

Приет е текст на Пряко съобщение до здравните специалисти заедно с план за комуникация.

Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че

- Комитетът взе предвид процедурата по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 за Tysabri, образувана от Европейската комисия
- PRAC разгледа всички данни, представени от ПУР във връзка с рисковете от PML във връзка с Tysabri, както и други данни, които са разкрити по време на процедурата и становищата на неврологичната научна консултативна група.
- PRAC заключи, че PML, която е клинично безсимптомна към поставянето на диагнозата, по-често представлява локализирано заболяване на ЯМР с по-високи нива на преживяемост и по-добър клиничен резултат в сравнение със симптоматичната PML. Ранната диагноза на PML изглежда свързана с подобрени резултати.

- В резултат на това, PRAC препоръчва да се обмисли по-чест ЯМР скрининг за PML (например на всеки 3 до 6 месеца) като се използва съкратен ЯМР протокол при пациентите с по-висок риск от развитие на PML.
- PRAC също заключи, че при пациенти, които не са получавали предходна имуносупресивна терапия и са положителни за анти-JCV антитела, нивото на отговор на анти-JCV антитела (индекс) е свързано с риска от развитие на PML. Настоящите доказателства предполагат, че рискът се повишава с нарастването на индекса на антителата, но няма ясна гранична стойност. При пациенти, които са лекувани повече от 2 години, рискът от PML е нисък при стойности на индекса от 0,9 или по-малко и се повишава значително при стойности над 1,5.
- PRAC препоръчва всички пациенти с нисък индекс на анти-JCV антителата, които не са получавали предходна имуносупресивна терапия, да бъдат изследвани повторно на всеки шест месеца, след като достигнат точката на 2-годишно лечение.
- PRAC също така счита за необходимо да актуализира съществуващите образователни материали, по-специално по отношение на оценките на риска от развитие на PML при пациентите, лекувани с Tysabri.

С оглед на изложеното по-горе, Комитетът заключава, че съотношението полза/риск на Tysabri остава положително при съгласуваните промени в информацията за продукта и допълнителните мерки за минимизиране на риска.

В резултат на това Комитетът препоръчва изменение на условията на разрешението за употреба на Tysabri.

Становище на CHMP

След като преразгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с цялостните научни заключения и основания за препоръката на PRAC.

Общо заключение

В резултат на това CHMP счита, че съотношението полза/риск на Tysabri остава положително при условията на измененията в информацията за продукта, описани по-горе.

Поради това CHMP препоръчва изменение в условията за разрешенията за употреба за