

Anexo IV

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

Las pruebas científicas sobre la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) en pacientes tratados con Tysabri son cada vez más numerosas. Hay disponible información nueva sobre tres aspectos principales: estimaciones de riesgo; el diagnóstico de LMP antes del desarrollo de síntomas clínicos; y los anticuerpos contra el virus JC. Hay que considerar si es necesaria una acción reguladora a la luz de estos nuevos elementos.

En vista de lo anterior, el 29 de abril de 2015 la Comisión Europea puso en marcha un procedimiento con arreglo al artículo 20 del Reglamento (CE) n° 726/2004 y pidió a la Agencia que evaluase los elementos anteriores y su posible impacto sobre la relación riesgo/beneficio de Tysabri. La CE solicitó a la Agencia que diese su opinión sobre si era necesaria una acción reguladora con respecto a la autorización de comercialización de este producto.

Puesto que la solicitud se debe a la evaluación de datos de las actividades de farmacovigilancia, esta opinión deberá ser aprobada por el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) a partir de la recomendación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC).

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

Natalizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa sobre la cadena α de la molécula de adhesión $\alpha 4\beta 1$. Tysabri (natalizumab) fue aprobado en la UE el 27 de junio de 2006 y en la actualidad está indicado como tratamiento modificador de la enfermedad en monoterapia para la esclerosis múltiple remitente recidivante muy activa.

Natalizumab se asocia a la aparición de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), que está causada por el virus de John Cunningham (VJC). La aparición de LMP en la esclerosis múltiple tiene implicaciones graves para el pronóstico, ya que produce la muerte en el 20 % de los pacientes con una discapacidad grave en el 40 % de los supervivientes. Se considera que el cuadro clínico de la LMP asociada a natalizumab no es distinto de la LMP clásica y consiste en trastornos cognitivos en más de la mitad de los pacientes, junto con síntomas motores, ataxia, trastornos neurovisuales y disfasia o agnosia en más del 40 % de los casos.

Desde la autorización de natalizumab, se han identificado tres factores de riesgo principales para la LMP:

- la presencia de anticuerpos específicos contra el VJC,
- la duración cada vez mayor del tratamiento (tratamiento > 24 meses),
- antecedentes de tratamiento inmunosupresor.

Los pacientes que presentan los tres factores de riesgo para la LMP tienen un riesgo significativamente mayor de LMP. Se han introducido por lo tanto una serie de medidas de minimización de riesgos en relación con la LMP.

Diagnóstico de LMP antes del desarrollo de síntomas clínicos

En mayo de 2015, 142 958 pacientes habían recibido natalizumab en todo el mundo con una exposición de 432 814 pacientes-años. Globalmente se han comunicado un total de 566 casos de LMP a fecha 4 de junio de 2015, de los que 133 pacientes murieron (23,5 % de los pacientes con LMP). Los pacientes que sobreviven presentan a menudo una morbilidad grave asociada a una discapacidad grave y permanente.

En 62 pacientes con LMP (10,9 %) se ha comunicado la aparición asintomática de LMP. Aunque se registraron 10 casos en EE. UU., la mayoría de los casos asintomáticos correspondieron a la UE y al resto del mundo (83 %, 52/62). Pese a que los pacientes asintomáticos con LMP presentaron por lo general características clínicas basales similares en comparación con los pacientes sintomáticos, un

porcentaje más alto de pacientes asintomáticos mostraron enfermedad más localizada (64 % LMP en un solo lóbulo cerebral) en la resonancia magnética en el momento del diagnóstico en comparación con los pacientes con LMP sintomática (36%). El tiempo más corto hasta el diagnóstico de los pacientes asintomáticos en comparación con los pacientes sintomáticos puede haber permitido una reconstitución inmunitaria más temprana, después de la interrupción del tratamiento con natalizumab. Y lo que es más importante, en lo que se refiere a los resultados, los pacientes asintomáticos parecieron tener menos acumulación de discapacidad con el tiempo y tasas de supervivencia más elevadas en comparación con los pacientes sintomáticos (95 % frente a 74%). Estos datos confirman las observaciones anteriores según las cuales es fundamental el diagnóstico temprano de la LMP para limitar el grado de lesión cerebral permanente, antes de que se pueda conseguir la reconstitución inmunitaria, y refuerzan la necesidad de introducir estrategias para identificar cuanto antes los casos potenciales de LMP, si es posible antes del desarrollo de síntomas clínicos de LMP.

Los casos asintomáticos de LMP se identificaron mediante resonancias magnéticas (RM) rutinarias. Se considera que la RM es un método sensible para identificar incluso lesiones de LMP pequeñas y asintomáticas. Teniendo en cuenta el diagnóstico funesto de LMP, se justifica un elevado nivel de vigilancia y un umbral bajo incluso en medidas e intervenciones diagnósticas invasivas como la RM, para el manejo de los pacientes con un riesgo elevado de desarrollo de LMP. A pesar de las limitaciones de los datos disponibles actualmente, como las cifras reducidas, la falta de información sobre la frecuencia de las RM en pacientes con LMP o la tasa de falsos positivos y falsos negativos en las RM, es posible que los pacientes con un riesgo elevado de desarrollo de LMP en concreto se beneficien de la realización más frecuente de RM, porque es probable que las RM cerebrales periódicas consigan una detección más temprana de la LMP, incluso antes de que se desarrollen los síntomas, y que en consecuencia consigan mejores resultados.

Los datos publicados sugieren que es posible que los pacientes considerados de alto riesgo para el desarrollo de LMP que continúan con el tratamiento con natalizumab durante más de 2 años se beneficien de RM más frecuentes, por ejemplo, cada entre 3 y 6 meses.

Los expertos parecen estar de acuerdo en que las RM rutinarias para presuntas lesiones de LMP se pueden llevar a cabo sin contraste de gadolinio. En el caso de los pacientes con esclerosis múltiple tratados con natalizumab que presentan un riesgo elevado de LMP, se recomienda la RM cerebral utilizando un protocolo que incluya FLAIR (recuperación de inversión atenuada con fluidos), secuencias ponderadas en T2 y secuencias ponderadas en difusión. Cada vez hay más datos que señalan que T2-FLAIR es la secuencia más sensible para detectar LMP. Las secuencias ponderadas en difusión son muy sensibles para representar la desmielinización aguda y pueden ayudar también a diferenciar las lesiones de LMP agudas de las lesiones de LMP desmielinizantes crónicas y subagudas. En el caso de los pacientes con lesiones en RM que sugieran LMP, el protocolo de RM se deberá ampliar para incluir secuencias ponderadas en T1 con realce con contraste, con el fin de detectar rasgos inflamatorios y la posible coincidencia de LMP y LMP-SIRI (síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria), especialmente durante el seguimiento.

Se reconoce que hace falta una gran experiencia para identificar lesiones de LMP pequeñas y asintomáticas mediante RM. Por lo tanto, hay que proporcionar una orientación adecuada en los materiales de formación y se pueden explorar también otras herramientas (p. ej. la web) para compartir RM y consultar otras experiencias.

Índice de anticuerpos anti-VJC para orientar la frecuencia de monitorización con RM

Los datos disponibles hasta la fecha sugieren que el índice de anticuerpos anti-VJC está correlacionado con el riesgo de LMP en pacientes anti-VJC positivos que no han recibido inmunosupresores anteriormente. Sin embargo, no está claro si se puede identificar un único punto de corte en el índice, dentro del intervalo de umbrales evaluados para el mismo, que tenga una

utilidad clínica óptima para las decisiones de tratamiento. Hay que considerar atentamente el equilibrio entre sensibilidad y especificidad en este intervalo. La sensibilidad difiere muy poco entre el índice de 0,9 y 1,5 pero la especificidad mejora con 1,5. Los datos actualmente disponibles sugieren que el riesgo de LMP es bajo con un índice igual o por debajo de 0,9 (y menor de lo que se había estimado anteriormente) y aumenta considerablemente por encima de 1,5 en el caso de los pacientes que han recibido tratamiento con Tysabri durante más de 2 años. En el caso de los pacientes que han recibido tratamiento inmunosupresor anterior, no se observó una diferencia significativa en la mediana del índice entre pacientes sin LMP y con LMP.

Pruebas de anticuerpos anti-VJC

En la actualidad se recomienda que los pacientes que sean anti-VJC negativos se sometan a pruebas de seroconversión dos veces al año. Basándose en los datos de estabilidad del índice de anticuerpos de STRATIFY-2, se debe mantener esta recomendación.

Además, los pacientes que no han usado un inmunosupresor anteriormente y con un bajo índice de anticuerpos se deberán someter también a pruebas cada 6 meses si reciben tratamiento durante más de 2 años. En el caso de los pacientes que no hayan recibido un inmunosupresor anteriormente y con un elevado índice de anticuerpos anti-VJC, no son necesarias más pruebas de anticuerpos, ya que habrá que considerar la realización de RM más frecuentes si el tratamiento con natalizumab continúa durante más de 2 años.

Anticuerpos anti-VJC mediante ELISA

La suposición de un seroestado positivo en el 55 % de la población global tratada con natalizumab que se usa en los cálculos del algoritmo de riesgo de LMP sigue siendo aceptable. En general, los resultados de seroestado positivo con ensayos de primera y de segunda generación fueron similares. No hubo un impacto significativo del ensayo de segunda generación sobre las estimaciones de riesgo dentro del algoritmo.

Considerando los datos reales de UNILABS en cuatro países de la UE, los cuales muestran que la tasa superior de cambio de seroestado anual puede ser de hasta el 16%, hay que actualizar la tasa de cambio de seroestado anual (de negativo a positivo) en la información para el médico y en las directrices de tratamiento. Hay que aclarar además que se debe considerar que los pacientes que dan un resultado positivo en pruebas de anticuerpos anti-VJC en cualquier momento tienen un mayor riesgo de LMP, con independencia de cualquier resultado anterior o posterior en una prueba de anticuerpos.

Desarrollo de LMP después de interrumpir el tratamiento con natalizumab

Todos los casos de LMP en pacientes que habían recibido natalizumab se produjeron en un plazo de 6 meses desde la última perfusión. Estos hallazgos respaldan la recomendación del resumen actual de las características del producto de que los médicos deben permanecer alerta por si aparecen signos y síntomas de LMP en aproximadamente los 6 meses siguientes a la interrupción del tratamiento con natalizumab y se debe seguir la misma estrategia de monitorización durante un periodo de hasta 6 meses después de la interrupción. Es importante actualizar el prospecto en lo que se refiere al riesgo de LMP hasta 6 meses después de interrumpir el tratamiento con Tysabri.

Estimación del riesgo de LMP

Se revisará el algoritmo de estratificación del riesgo en el material de formación, para incluir las estimaciones actuales obtenidas a partir de una cohorte de estudios agrupados de pacientes tratados con natalizumab (estudios STRATIFY-2, TOP, TYGRIS y STRATA) y para incorporar el índice de anticuerpos anti-VJC.

Otras presentaciones sobre el riesgo de LMP, utilizando distintas metodologías, pueden complementar la información del algoritmo actual y proporcionarán más información a los médicos cuando entablen conversaciones sobre el beneficio-riesgo con sus pacientes. En concreto, la inclusión de un análisis de Kaplan-Meier del riesgo de LMP junto con el algoritmo permitiría presentar el riesgo acumulado de LMP a lo largo del tiempo.

Biomarcadores del desarrollo de LMP

Los esfuerzos recientes por identificar posibles biomarcadores son prometedores, pero por ahora no han conseguido identificar nuevos marcadores que se puedan usar en la práctica clínica para mejorar la actual estratificación del riesgo de LMP.

A la vista de todo lo anterior, el PRAC concluyó que la relación riesgo-beneficio de Tysabri sigue siendo favorable, pendiente de las enmiendas en la información sobre el producto y las medidas adicionales de minimización de riesgos que se describen a continuación.

El PRAC aprobó una versión revisada del plan de gestión de riesgos (PGR) que refleja las enmiendas acordadas durante el procedimiento.

El PRAC estuvo de acuerdo en la necesidad de corregir la información para el médico y las directrices de tratamiento y actualizó en consecuencia elementos clave del material de formación. Como anexo del PGR se puede encontrar un modelo de la información para el médico y de las directrices de tratamiento actualizadas. Además, se han actualizado también la tarjeta de alerta para el paciente y los formularios de interrupción del tratamiento y se ha introducido un nuevo formulario de interrupción del tratamiento.

Se ha aprobado la redacción de una Comunicación Directa con el Profesional Sanitario, junto con un plan de comunicación.

Razones de la recomendación por parte del PRAC

Considerando que:

- El PRAC consideró Tysabri (natalizumab) en el procedimiento de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) nº 726/2004, iniciado por la Comisión Europea.
- El PRAC revisó todos los datos presentados por el titular de la autorización de comercialización sobre el riesgo de LMP en relación con Tysabri, así como otros datos que han estado disponibles durante el procedimiento y las opiniones expresadas por el grupo científico asesor en neurología.
- El PRAC concluyó que la LMP que es clínicamente asintomática en el momento del diagnóstico representa la enfermedad que se detecta con más frecuencia en las RM, con una mayor tasa de supervivencia y un mejor resultado clínico en comparación con la LMP sintomática. El diagnóstico temprano de la LMP parece asociarse a mejores resultados.
- En consecuencia, el PRAC recomendó que se considerase la realización más frecuente de RM para la LMP (p. ej. cada 3-6 meses), utilizando un protocolo abreviado de RM, en pacientes con mayor riesgo de desarrollar LMP.
- El PRAC también concluyó que, en pacientes que no han recibido tratamiento anterior con un inmunosupresor y que son anti-VJC positivos, el nivel de respuesta de los anticuerpos anti-VJC (índice) está relacionado con el riesgo de desarrollar LMP. Los datos actuales sugieren que el riesgo aumenta al aumentar el índice de anticuerpos pero no hay un valor de corte claro. En pacientes tratados durante más de 2 años, el riesgo de LMP es bajo con valores del índice de 0,9 o menos y aumenta considerablemente con valores por encima de 1,5.

- El PRAC recomendó que los pacientes con un bajo índice de anticuerpos anti-VJC que no han recibido tratamiento anterior con inmunosupresores se sometan a nuevas pruebas cada seis meses, una vez que alcancen los 2 años de tratamiento.
- El PRAC también consideró necesario actualizar los materiales de formación existentes, especialmente en relación con las estimaciones de riesgo para el desarrollo de LMP en pacientes tratados con Tysabri.

A la vista de lo anterior, el Comité consideró que la relación riesgo-beneficio de Tysabri sigue siendo favorable, pendiente de las enmiendas acordadas en la información sobre el producto y las medidas adicionales de minimización de riesgos.

El Comité en consecuencia recomendó la modificación de los términos de la autorización de comercialización de Tysabri

Dictamen del CHMP

Tras revisar la recomendación del PRAC, el CHMP mostró su acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos para la recomendación.

Conclusiones generales

El CHMP, en consecuencia, considera que la relación riesgo-beneficio de Tysabri sigue siendo favorable, pendiente de las enmiendas en la información sobre el producto que se han descrito más arriba.

Por lo tanto el CHMP recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de Tysabri.