

Allegato IV

Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Le evidenze scientifiche sulla comparsa della leucoencefalopatia multifocale progressiva (progressive multifocal leukoencephalopathy, PML) nei pazienti trattati con Tysabri sono in rapida crescita. Sono disponibili nuove informazioni su tre aspetti principali: le stime del rischio, la diagnosi di PML prima dello sviluppo dei sintomi clinici e la presenza di anticorpi anti-JCV. È necessario esaminare l'opportunità di un'azione regolamentare sulla base di tali nuovi elementi.

Alla luce di quanto sopra, il 29 aprile 2015 la Commissione europea ha avviato una procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004, e ha chiesto all'Agenzia di valutare gli elementi di cui sopra e il loro potenziale impatto sul rapporto rischi/benefici di Tysabri. La CE ha chiesto all'Agenzia di formulare un parere in merito alla necessità di una misura di regolamentazione per l'autorizzazione all'immissione in commercio di questo prodotto.

Poiché la richiesta trae le sue ragioni dalla valutazione dei dati risultanti dalle attività di farmacovigilanza, il parere dovrebbe essere adottato dal comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) sulla base di una raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC).

Sintesi generale della valutazione scientifica del PRAC

Natalizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro la catena α della molecola di adesione $\alpha 4\beta 1$. Tysabri (natalizumab) è stato approvato nell'Unione europea il 27 giugno 2006 ed è attualmente indicato come monoterapia *disease-modifying* nella sclerosi multipla (SM) recidivante-remittente ad elevata attività.

Natalizumab è associato alla comparsa di leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML), causata dal virus di John Cunningham (JCV). L'insorgenza di PML nella sclerosi multipla comporta implicazioni prognostiche gravi, in quanto provoca la morte di circa il 20 % dei pazienti o gravi disabilità al 40 % dei sopravvissuti. La presentazione clinica della PML associata a natalizumab non è considerata distinta dalla PML classica e consiste in disturbi cognitivi riscontrati in oltre la metà dei pazienti, insieme a sintomi motori, atassia, disturbi neurovisivi e disfasia o agnosia in oltre il 40 % dei casi.

Sin dall'autorizzazione all'immissione in commercio di natalizumab, sono stati individuati tre fattori principali di rischio:

- la presenza di anticorpi specifici anti-JCV;
- l'aumento della durata del trattamento (> 24 mesi);
- l'uso precedente di farmaci immunosoppressori.

I pazienti che presentano tutti e tre i fattori di rischio di PML sono soggetti a un rischio significativamente più elevato di PML. Pertanto, sono in vigore alcune misure di minimizzazione dei rischi in relazione alle PML per Tysabri.

Diagnosi di PML prima dello sviluppo dei sintomi clinici

Fino a maggio 2015, 142.958 pazienti sono stati trattati con natalizumab in tutto il mondo, con un'esposizione pari a 432.814 anni-paziente. In totale sono stati segnalati 566 casi di PML a livello mondiale fino al 4 giugno 2015, con 133 decessi (23,5 % dei pazienti con PML). I pazienti che sopravvivono spesso presentano gravi morbidità, associate a disabilità gravi e permanenti.

In sessantadue pazienti con PML (10,9 %) è stata segnalata l'insorgenza asintomatica di PML. Mentre 10 casi sono stati segnalati negli Stati Uniti, la maggior parte dei casi sono stati segnalati

nell'UE e nel resto del mondo (83 %, 52/62). Sebbene i pazienti con PML asintomatica presentino caratteristiche cliniche al basale simili a quelle dei pazienti sintomatici, una percentuale più elevata di pazienti asintomatici mostrava una malattia più localizzata (64 % PML unilobare) in seguito alla risonanza magnetica per immagini (RMI) al momento della diagnosi rispetto ai pazienti sintomatici con PML (36 %). Il tempo alla diagnosi più breve dei pazienti asintomatici rispetto ai pazienti sintomatici potrebbe aver consentito la precoce ricostituzione immunitaria dopo la sospensione del trattamento con natalizumab. In termini di risultati, vi è un aspetto ancora più importante: i pazienti asintomatici sembrano presentare una disabilità di minore entità nel lungo periodo e maggiori possibilità di sopravvivenza rispetto ai pazienti sintomatici (95 % contro 74 %). Questi dati confermano le osservazioni fatte in precedenza sul fatto che la diagnosi precoce di PML è fondamentale per limitare l'entità dei danni cerebrali permanenti prima di raggiungere la ricostituzione immunitaria, rafforzando la necessità di mettere in atto strategie per l'identificazione più rapida possibile di potenziali casi di PML, se possibile prima dello sviluppo dei sintomi clinici della PML.

Sono stati individuati casi di PML asintomatici attraverso la risonanza magnetica di routine. LA RMI è considerata un metodo sensibile per individuare le lesioni tipiche della PML, anche quando piccole e asintomatiche. Considerata la gravità della diagnosi di PML, risultano giustificati un elevato livello di vigilanza e una soglia d'intervento bassa anche per le misure e gli interventi diagnostici invasivi, come ad esempio la RMI, per la gestione dei pazienti che presentano un rischio elevato di sviluppare la PML. Nonostante i limiti delle evidenze attualmente disponibili, come lo scarso numero di casi, la mancanza di informazioni sulla frequenza della RMI nei pazienti con PML e i tassi di falsi positivi e falsi negativi riscontrati negli screening RMI, i pazienti ad alto rischio di PML possono beneficiare particolarmente di una frequenza più elevata degli esami RMI, dato che una RMI cerebrale condotta con regolarità può assicurare un'individuazione tempestiva della PML, anche prima dello sviluppo dei sintomi, consentendo di ottenere risultati migliori.

I dati pubblicati indicano che i pazienti considerati ad alto rischio di PML e che proseguono il trattamento con natalizumab oltre i 2 anni possono trarre vantaggio da uno screening RMI più frequente, ad esempio ogni 3-6 mesi.

Gli esperti sembrano concordare che lo screening MRI di routine per le lesioni sospette associate alla PML possa essere condotto senza l'ausilio del gadolinio. Per i pazienti trattati con natalizumab affetti da sclerosi multipla e a rischio elevato di PML, si raccomanda di condurre lo screening RMI cerebrale utilizzando un protocollo che includa il FLAIR (recupero con inversione attenuata da fluido), con imaging pesato in diffusione e sequenza T2-pesata. Un numero crescente di evidenze indica che il T2-FLAIR è la sequenza con la sensibilità più elevata per l'individuazione della PML. L'imaging pesato in diffusione è molto sensibile e adatto a individuare la demielinizzazione acuta e può altresì favorire la differenziazione delle lesioni PML acute dalle lesioni PML demielinizzanti croniche e subacute. Nei pazienti in cui la RMI ha rivelato la presenza di lesioni che facciano sospettare la presenza di PML, il protocollo RMI dovrebbe essere esteso per includere l'imaging con mezzi di contrasto T1-pesato per individuare eventuali caratteristiche infiammatorie e la possibile coincidenza tra PML e PML-IRIS (sindrome infiammatoria da immunoricostituzione), in particolare durante il periodo di follow-up.

Si riconosce che sono necessarie notevoli competenze tecniche per identificare le lesioni piccole e asintomatiche della PML attraverso la RMI. Di conseguenza, è necessario fornire delle indicazioni adeguate nei materiali formativi, e si possono prendere in considerazione altri strumenti (ad esempio, tramite Internet) per la condivisione delle RMI e ulteriori consulenze da parte di esperti.

Indice anticorpale anti-JCV per stabilire la frequenza del monitoraggio con RMI

I dati attualmente disponibili suggeriscono che l'indice anticorpale anti-JCV è correlato al rischio di PML nei pazienti positivi agli anticorpi anti-JCV che non sono stati sottoposti a terapia immunosoppressiva in precedenza. Tuttavia, non è chiaro se sia possibile identificare un singolo valore di soglia tra le varie soglie possibili nell'intervallo dell'indice, che possa essere un parametro clinico ottimale per prendere le decisioni in merito al trattamento. L'equilibrio tra sensibilità e specificità in tale intervallo deve essere valutato con attenzione. La sensibilità varia molto poco negli indici compresi tra 0,9 e 1,5, ma vi è una migliore specificità negli indici pari a 1,5. Le evidenze attualmente disponibili indicano che il rischio di PML è basso con un indice pari o inferiore a 0,9 (un valore inferiore rispetto alle stime precedenti) e aumenta significativamente oltre il valore di 1,5 nei pazienti sottoposti al trattamento con Tysabri per più di 2 anni. Per i pazienti trattati precedentemente con farmaci immunosoppressori non è stata osservata nessuna differenza significativa nell'indice mediano tra i pazienti con PML e senza PML.

Test degli anticorpi anti-JCV

Allo stato attuale, si raccomanda che i pazienti negativi agli anticorpi anti-JCV debbano essere sottoposti a test di sierconversione due volte l'anno. Sulla base dei dati sulla stabilità dell'indice anticorpale tratti da STRATIFY-2, la raccomandazione deve restare valida.

Inoltre, i pazienti non sottoposti in precedenza al trattamento con immunosoppressori e aventi un indice anticorpale basso dovrebbero essere sottoposti al test ogni 6 mesi se il trattamento è prolungato oltre i 2 anni. Per i pazienti non trattati in precedenza con immunosoppressori e aventi un indice anticorpale anti-JCV elevato, non sono richiesti altri test degli anticorpi, in quanto la conduzione più frequente dello screening RMI dovrebbe essere presa in considerazione se il trattamento con natalizumab si protrae per oltre 2 anni.

Test ELISA per anticorpi anti-JCV

La stima relativa allo stato sierologico positivo pari al 55 % della popolazione totale trattata con natalizumab utilizzata dall'algoritmo di calcolo del rischio di PML resta accettabile. In generale, i risultati positivi dello stato sierologico basati sui saggi di prima e seconda generazione sono stati simili. Il saggio di seconda generazione non ha un impatto significativo per la stima dei rischi all'interno dell'algoritmo.

Considerando i dati del mondo reale tratti da UNILABS e provenienti da quattro Stati membri, che mostrano che il tasso di variazione annuo dello stato sierologico può arrivare fino al 16 %, il tasso di variazione annuo dello stato sierologico (da negativo a positivo) contenuto nelle Informazioni e le Linee Guida per la Gestione destinate ai medici deve essere aggiornato. Inoltre, è opportuno chiarire che i pazienti positivi al test anticorpale anti-JCV in qualsiasi momento devono essere considerati come soggetti a un rischio maggiore di PML, indipendentemente dai risultati dei test anticorpali precedenti o successivi.

Sviluppo della PML dopo la sospensione di natalizumab

Tutti i casi di PML riscontrati nei pazienti trattati con natalizumab sono comparsi entro 6 mesi dall'ultima infusione endovenosa. Queste caratteristiche confermano la bontà delle attuali raccomandazioni contenute nel riassunto delle caratteristiche del prodotto, secondo le quali i medici devono controllare costantemente la presenza di segni e sintomi di PML per circa 6 mesi dopo la cessazione del trattamento con natalizumab, e che la stessa strategia di controllo debba essere applicata per un massimo di 6 mesi dopo la sospensione. È importante aggiornare il foglio

illustrativo in merito al rischio di PML fino ai 6 mesi successivi alla sospensione del trattamento con Tysabri.

Stima del rischio di PML

L'algoritmo di stratificazione del rischio presente nei materiali formativi sarà riesaminato per includere le stime attuali ottenute dai dati aggregati di uno studio di coorte (studi STRATIFY-2, TOP, TYGRIS e STRATA) sui pazienti trattati con natalizumab, includendo anche l'indice anticorpale anti-JCV.

Eventuali presentazioni supplementari del rischio di PML basati su metodologie differenti possono essere complementari alle informazioni dell'algoritmo attualmente in uso e forniranno ulteriori informazioni ai medici nell'ambito delle discussioni sul rapporto rischi/benefici con i propri pazienti. In particolare, l'inclusione di un'analisi di Kaplan-Meier sul rischio di PML insieme all'algoritmo consentirebbe di presentare il rischio cumulativo di PML nel tempo.

Biomarcatori per lo sviluppo della PML

I recenti sforzi per individuare potenziali biomarcatori fanno ben sperare, ma non hanno permesso, ad oggi, di identificare nuovi marcatori che possano essere utilizzati nella pratica clinica per migliorare la stratificazione del rischio di PML attualmente in uso.

Alla luce di quanto sopra, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici resta favorevole per Tysabri, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto e le misure aggiuntive di minimizzazione dei rischi, come descritte di seguito.

Il PRAC ha adottato una versione riveduta del piano di gestione del rischio (RMP) che riflette le modifiche concordate nel corso della procedura.

Il PRAC ha convenuto sulla necessità di modificare le linee guida per la gestione e le informazioni per il personale medico, aggiornando di conseguenza gli elementi essenziali del materiale informativo. Un modello per l'aggiornamento delle informazioni e delle linee guida di gestione destinate ai medici è consultabile in allegato al piano di gestione del rischio. Inoltre, sono stati aggiornati la scheda di allerta medica del paziente e i moduli per l'inizio e la continuazione del trattamento, mentre è stato introdotto un nuovo modulo per la sospensione del trattamento.

La formulazione di una comunicazione diretta agli operatori sanitari è stata approvata, insieme a un piano per la comunicazione.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerato che

- il PRAC ha preso in esame Tysabri (natalizumab) ai sensi della procedura di cui all'articolo 20 del Regolamento (CE) n. 726/2004, avviata dalla Commissione europea;
- il PRAC ha riesaminato tutti i dati trasmessi dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sul rischio di PML associato a Tysabri, nonché altri dati messi a disposizione nel corso della procedura e i pareri espressi dal gruppo consultivo scientifico per la neurologia;
- il PRAC ha concluso che la PML che risulta clinicamente asintomatica alla diagnosi rappresenta la malattia localizzata più frequentemente attraverso la RMI, con un tasso di sopravvivenza e un risultato clinico migliore rispetto alla PML sintomatica. La diagnosi precoce di PML sembra essere associata a risultati migliori;

- di conseguenza, il PRAC raccomanda di tenere in considerazione l'incremento della frequenza dello screening RMI per la PML (ad esempio ogni 3-6 mesi), utilizzando un protocollo RMI abbreviato nei pazienti a maggior rischio di sviluppo di PML;
- il PRAC ha inoltre concluso che, nei pazienti non sottoposti in precedenza a terapie immunosoppressive e positivi agli anticorpi anti-JCV, il livello della risposta anticorpale anti-JCV (indice) è associato al rischio di sviluppare la PML. Le evidenze attualmente disponibili suggeriscono che il rischio aumenta proporzionalmente all'indice anticorpale, ma che non è possibile identificare un valore di soglia certo. Nei pazienti trattati per più di 2 anni, il rischio di PML è basso quando l'indice è pari o inferiore a 0,9, mentre aumenta notevolmente al di sopra di 1,5;
- il PRAC raccomanda che i pazienti con un indice anticorpale anti-JCV basso e non sottoposti in precedenza a terapia immunosoppressiva debbano essere riesaminati ogni sei mesi, una volta raggiunti i due anni di trattamento.
- inoltre, il PRAC ha ritenuto necessario aggiornare gli attuali materiali formativi, soprattutto per quanto riguarda le stime di rischio per lo sviluppo di PML nei pazienti trattati con Tysabri.

Alla luce di quanto sopra, il comitato ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici resta favorevole per Tysabri, fatte salve le modifiche concordate per le informazioni sul prodotto e le misure aggiuntive di minimizzazione dei rischi.

Il comitato, di conseguenza, ha raccomandato la modifica dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Tysabri.

Parere del CHMP

Dopo aver esaminato la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le conclusioni generali e con i motivi della sua raccomandazione.

Conclusioni generali

Il CHMP, di conseguenza, ritiene che il rapporto rischi/benefici resti favorevole per Tysabri, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto di cui sopra.

Pertanto, il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di Tysabri.