

Priloga IV

Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Število znanstvenih dokazov o progresivni multifokalni levkoencefalopatiji (PML) pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Tysabri, hitro narašča. Na voljo so nove informacije o treh glavnih vprašanjih: ocenah tveganja, diagnozi PML pred pojavom kliničnih simptomov in protitelesih proti virusu JC. Treba je proučiti, ali je glede na nove elemente potreben regulativni ukrep.

Na podlagi zgornjih podatkov je Evropska komisija 29. aprila 2015 sprožila postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 in zahtevala od agencije, da oceni zgornje elemente in njihov morebitni vpliv na razmerje med tveganji in koristmi zdravila Tysabri. EK je od agencije zahtevala, naj poda svoje mnenje o tem, ali je za to zdravilo potreben regulativni ukrep v zvezi z dovoljenjem za promet.

Ker je ta zahteva posledica vrednotenja podatkov, ki izhajajo iz dejavnosti farmakovigilance, mora Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) mnenje podati na podlagi priporočila Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC).

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Natalizumab je humanizirano monoklonsko protitelo, ciljno usmerjeno proti α -verigi adhezijske molekule $\alpha 4\beta 1$. Zdravilo Tysabri (natalizumab) je bilo v EU odobreno 27. junija 2006 in je trenutno indicirano kot terapija, ki spreminja potek bolezni pri zelo aktivni recidivno-remitentni multipli sklerozi (MS).

Natalizumab je povezan s pojavom progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), ki jo povzroča virus John Cunningham (JCV). Pojav PML pri MS močno vpliva na prognozo, saj pri približno 20 % bolnikih povzroča smrt, pri 40 % preživelih pa hudo prizadetost. Velja, da se klinična slika z natalizumabom povezane PML ne razlikuje od klasične PML in pri več kot polovici bolnikov vključuje kognitivne motnje z motoričnimi simptomi, ataksijo, motnjami živčevja in vida, pri več kot 40 % bolnikov pa disfazijo ali agnozijo.

Od izdaje dovoljenja za promet za natalizumab so prepoznali tri glavne dejavnike tveganja za PML:

- prisotnost protiteles, specifičnih za JCV,
- naraščajoče trajanje zdravljenja (> 24 mesecev),
- predhodno zdravljenje z imunosupresivi.

Pri bolnikih z vsemi tremi dejavniki tveganja za PML je bistveno povečano tveganje za PML. Zato so za zdravilo Tysabri vzpostavljeni številni ukrepi za zmanjševanje tveganja v povezavi s PML.

Diagnoza PML pred pojavom kliničnih simptomov

Do maja 2015 je po celem svetu natalizumab prejelo 142 958 bolnikov z izpostavljenostjo 432 814 bolnik-let. Do 4. junija 2015 so skupaj poročali o 566 primerih PML, od katerih je 133 bolnikov umrlo (23,5 % bolnikov s PML). Za preživele bolnike je pogosto značilna huda obolevnost, povezana s hudo in trajno prizadetostjo.

Pri 62 bolnikih s PML (10,9 %) so poročali o asimptomatskem pojavu PML. O desetih primerih so poročali iz ZDA, preostali asimptomatski primeri pa prihajajo iz EU in preostalega sveta (83 %, 52/62). Čeprav so imeli bolniki z asimptomatsko PML na splošno podobne izhodiščne klinične značilnosti v primerjavi s simptomatskimi bolniki, je imel večji delež asimptomatskih bolnikov ob diagnozi na magnetnoresonančnem slikanju (MRS) bolj lokalizirano bolezen (64 % unilobarne PML) kot simptomatski bolniki s PML (36 %). Krajši čas do diagnoze pri asimptomatskih bolnikih v primerjavi s simptomatskimi je morda omogočil zgodnejšo sprožitev imunske obnove po prekinitvi

zdravljenja z natalizumabom. Kar zadeva izide, pa je najpomembnejše, da so imeli asimptomatski bolniki manjše naraščanje prizadetosti s časom in višje stopnje preživetja v primerjavi s simptomatskimi bolniki (95 % v primerjavi s 74 %). Ti podatki potrjujejo predhodna opažanja, da je zgodnja diagnostika PML bistvenega pomena pri omejevanju stopnje trajnih poškodb možganov, preden se doseže sprožitev imunske obnove, in krepijo potrebo po vzpostavitvi strategij za čim prejšnje prepoznavanje morebitnih primerov PML, po možnosti pred pojavom kliničnih simptomov PML.

Asimptomatske primere PML so odkrili z rutinskim MRS. MRS velja za občutljivo metodo za odkrivanje tudi majhnih in asimptomatskih lezij PML. Zaradi hude diagnoze PML sta pri obravnavi bolnikov z visokim tveganjem za pojav PML potrebna visoka stopnja nadzora in nizek prag, tudi za invazivne diagnostične ukrepe in posege, kot je MRS. Kljub omejitvam trenutno razpoložljivih dokazov, kot so majhno število, pomanjkanje informacij o pogostnosti opravljanja MRS pri bolnikih s PML, delež lažno pozitivnih in lažno negativnih rezultatov pri slikanju z MR, bolnikom z visokim tveganjem za pojav PML lahko zlasti koristi pogostejše MRS, saj z rednimi MRS možganov verjetno bolj zgodaj odkrijemo PML, še pred pojavom simptomov, kar pomeni boljše izide.

Objavljeni podatki kažejo, da bolnikom, za katere velja, da imajo večje tveganje za pojav PML, in ki se z natalizumabom zdravijo več kot 2 leti, lahko koristijo pogostejša slikanja z MR, npr. na 3 do 6 mesecev.

Strokovnjaki se strinjajo, da se rutinsko slikanje z MR za odkrivanje morebitnih lezij PML lahko opravlja brez gadolinijevega kontrasta. Za bolnike z MS, ki se zdravijo z natalizumabom in imajo visoko tveganje za PML, se priporoča MRS možganov po protokolu, ki vključuje slikanje s FLAIR (sekvenco, ki izniči signal tekočine), T2-obteženo in difuzijsko obteženo slikanje. Čedalje več dokazov kaže, da je T2/FLAIR najbolj občutljivejša sekvenca za odkrivanje PML. Difuzijsko obteženo slikanje je zelo občutljivo za prikaz akutne demielinizacije in lahko pripomore k razlikovanju med akutnimi lezijami PML ter kroničnimi in subakutnimi demielinizacijskimi lezijami PML. Pri bolnikih z lezijami na MRS, ki kažejo na PML, je treba protokol MRS razširiti še na kontrastno, T1-obteženo slikanje, s katerim odkrivamo vnetne značilnosti in morebitno sopojavnost PML in PML-IRIS (vnetnega sindroma imunske obnove), zlasti v obdobju spremljanja.

Upoštevati je treba, da je za prepoznavanje majhnih in asimptomatskih lezij PML s pomočjo MRS potrebna visoka raven strokovnega znanja. Zato je treba v izobraževalno gradivo vključiti ustrezna navodila, preučiti pa je treba tudi druga orodja (npr. spletna) za deljenje MRS in dodatne strokovne posvete.

Indeks protiteles proti JCV za določanje pogostnosti spremljanja z MRS

Podatki, ki so na voljo do zdaj, kažejo, da je indeks protiteles proti JCV povezan s tveganjem za PML pri bolnikih, pozitivnih na protitelesa proti JCV, ki se pred tem niso zdravili z imunosupresivi. Vendar pa ni jasno, ali je mogoče določiti eno samo ločnico znotraj razpona ocenjenih pragov indeksa, ki bi zagotavljala klinično uporabnost v smislu odločitev o zdravljenju. Znotraj tega razpona je treba skrbno pretehtati ravnovesje med občutljivostjo in specifičnostjo. Občutljivost se med indeksoma 0,9 in 1,5 zelo malo razlikuje, pri indeksu 1,5 pa je specifičnost bistveno boljše. Trenutno razpoložljivi dokazi kažejo, da je tveganje za PML pri indeksu do 0,9 nizko (in nižje, kot je bilo predhodno ocenjeno), a se bistveno zviša pri vrednosti nad 1,5 pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Tysabri več kot 2 leti. Pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z imunosupresivi, niso opazili značilne razlike v srednji vrednosti indeksa med bolniki s PML in bolniki brez PML.

Testiranje za protitelesa proti JCV

Trenutno se priporoča, da se bolniki, negativni za protitelesa proti JCV, dvakrat letno testirajo za serokonverzijo. Na podlagi podatkov o stabilnosti indeksa protiteles iz študije STRATIFY-2 je priporočilo treba ohraniti.

Poleg tega je treba bolnike, ki se predhodno niso zdravili z imunosupresivi in imajo nizek indeks protiteles, zdravijo pa se že več kot 2 leti, testirati na 6 mesecev. Pri bolnikih, ki se predhodno niso zdravili z imunosupresivi in imajo visok indeks protiteles proti JCV, dodatno testiranje za protitelesa ni potrebno, ker je treba razmisliti o pogostejšem slikanju z magnetno resonanco, če zdravljenje z natalizumabom traja več kot 2 leti.

Test ELISA za protitelesa proti JCV

Predpostavka, da ima 55 % celotne populacije, ki se zdravi z natalizumabom, pozitiven serološki status, kar je številka, ki se uporablja pri izračunih algoritma za ugotavljanje tveganja za PML, ostaja sprejemljiva. Na splošno so bili rezultati o pozitivnem serološkem statusu z uporabo testov prve in druge generacije podobni. Na ocene tveganja znotraj algoritma test druge generacije nima pomembnega vpliva.

Z upoštevanjem dejanskih podatkov, ki jih zagotavlja UNILABS za štiri države EU in kažejo, da je zgornja letna stopnja spremembe serološkega statusa celo do 16 %, je treba v informacijah za zdravnika in smernicah za obravnavo posodobiti letno stopnjo spremembe serološkega statusa (iz negativnega v pozitivnega). Poleg tega je treba pojasniti, da za bolnike, ki so kadar koli pozitivni za protitelesa proti JCV, velja, da imajo povišano tveganje za PML, ne glede na prejšnje ali naslednje rezultate testiranja za protitelesa.

Pojav PML po prenehanju zdravljenja z natalizumabom

Vsi primeri PML pri bolnikih, ki so prejeli natalizumab, so se pojavili v 6 mesecih po zadnji infuziji. Ti izsledki podpirajo trenutna priporočila v povzetku glavnih značilnosti zdravljenja, ki navajajo, da morajo biti zdravniki pozorni na znake in simptome PML še približno 6 mesecev po prenehanju zdravljenja z natalizumabom, in da enaka strategija spremljanja velja do 6 mesecev po prenehanju. Pomembno je, da se navodilo za uporabo posodobi z informacijami, da tveganje za PML traja 6 mesecev po prenehanju zdravljenja z zdravilom Tysabri.

Ocena tveganja za PML

Algoritem stratifikacije tveganja v izobraževalnem gradivu bo popravljen in bo vključeval trenutne ocene, izpeljane iz združene študijske kohorte (iz študij STRATIFY-2, TOP, TYGRIS in STRATA) bolnikov, zdravljenih z natalizumabom, ter indeks protiteles proti JCV.

Informacije v trenutnem algoritmu se lahko dopolnijo z dodatnimi predstavami tveganja za PML z uporabo različnih metodologij, kar bo zdravnikom omogočilo več podatkov pri pogovorih z bolniki o razmerju med tveganji in koristmi. Uporaba Kaplan-Meierjeve analize tveganja za PML skupaj z algoritmom bi omogočila predstavitev časovnega kumulativnega tveganja za PML.

Biološki označevalci za pojav PML

Nedavna prizadevanja za določitev potencialnih bioloških označevalcev so obetavna, vendar do zdaj novih označevalcev, ki bi jih lahko uporabili v klinični praksi za boljšo stratifikacijo tveganja za PML, še niso našli.

Z upoštevanjem zgoraj navedenega je odbor PRAC zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Tysabri še naprej ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo spodaj opisane spremembe informacij o zdravilu in dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganja.

Odbor PRAC je sprejel popravljeno različico načrta za obvladovanje tveganja (RMP), ki odraža spremembe, dogovorjene v postopku.

Odbor PRAC se je strinjal glede potrebe po spremembi informacij za zdravnika in smernic za obravnavo ter je v skladu s tem posodobil ključne elemente izobraževalnega gradiva. Osnutek posodobljenih informacij za zdravnika in smernic za obravnavo je na voljo v prilogi k RMP. Poleg tega se posodobijo tudi bolnikova opozorilna kartica ter obrazca za uvedbo in nadaljevanje zdravljenja, uvede pa se nov obrazec za prekinitev zdravljenja.

Sprejeto je bilo besedilo za neposredno komunikacijo z zdravstvenimi delavci in načrt komuniciranja.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je za zdravilo Tysabri (natalizumab) obravnaval postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004, ki ga je uvedla Evropska komisija;
- odbor je preučil vse podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom o tveganju za PML v povezavi z zdravilom Tysabri, in druge podatke, na voljo med postopkom, ter stališča, ki jih je izrazila znanstvena svetovalna skupina za nevrologijo;
- odbor je zaključil, da se PML, ki je ob diagnozi asimptomatska, na MRS pogosteje izkaže za lokalizirano bolezen, z višjo stopnjo preživetja in boljšim kliničnim izidom v primerjavi s simptomatsko PML. Kaže, da je zgodnja diagnoza PML povezana z boljšimi izidi;
- posledično je odbor priporočil, da se pri bolnikih z višjim tveganjem za pojav PML razmisli o pogostejšem slikanju z MR za PML (npr. na 3–6 mesecev) po skrajšanem protokolu MRS;
- odbor je zaključil tudi, da je pri bolnikih, ki se predhodno niso zdravili z imunosupresivi in so pozitivni na protitelesa proti JCV, odziv (indeks) protiteles proti JCV povezan s tveganjem za pojav PML. Trenutni dokazi kažejo, da se tveganje z naraščanjem indeksa protiteles zvišuje, vendar jasne ločnice ni. Pri bolnikih, ki se zdravijo dlje kot 2 leti, je tveganje za PML nizko pri vrednostih indeksa do 0,9, pri vrednostih nad 1,5 pa se bistveno zviša;
- odbor je priporočil, da se bolniki z nizkim indeksom protiteles proti JCV, ki se predhodno niso zdravili z imunosupresivi, testirajo na šest mesecev, ko dolžina zdravljenja doseže 2 leti;
- odbor je menil tudi, da je treba posodobiti obstoječe izobraževalno gradivo, zlasti v povezavi z ocenami tveganja za pojav PML pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom Tysabri.

Z upoštevanjem zgoraj navedenega je odbor zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Tysabri še naprej ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu in dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganja.

Odbor je posledično priporočil spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom Tysabri.

Mnenje CHMP

Potem ko je odbor CHMP pregledal priporočilo odbora PRAC, se je strinjal s končnimi zaključki in podlago za priporočilo.

Splošni zaključek

Odbor CHMP posledično meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Tysabri še naprej ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo zgoraj opisane spremembe informacij o zdravilu.

Zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom Tysabri.