

Παράρτημα IV

Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Ο αριθμός των επιστημονικών στοιχείων που ανακλύπουν όσον αφορά την προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tysabri αυξάνεται με ταχείς ρυθμούς. Έχουν καταστεί διαθέσιμες νέες πληροφορίες που αφορούν τρία κύρια ζητήματα: την εκτίμηση του κινδύνου, τη διάγνωση της PML πριν από την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων και τα αντισώματα κατά του ιού JC. Πρέπει να εξεταστεί εάν ενόψει των νέων στοιχείων είναι απαραίτητη κάποια ρυθμιστική ενέργεια.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, στις 29 Απριλίου 2015 η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε διαδικασία δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) 726/2004 και ζήτησε από τον Οργανισμό να αξιολογήσει τα παραπάνω στοιχεία και τη δυνητική τους επίδραση στη σχέση οφέλους-κινδύνου του Tysabri. Η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ζήτησε τη γνώμη του Οργανισμού για το εάν είναι απαραίτητη κάποια ρυθμιστική ενέργεια όσον αφορά την άδεια κυκλοφορίας του προϊόντος.

Καθώς το αίτημα προκύπτει από την αξιολόγηση των δεδομένων που προέκυψαν από τις δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης, η γνώμη θα πρέπει να υιοθετηθεί από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) βάσει σύστασης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC).

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης από την PRAC

Η ναταλιζουμάμπη είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που προσδένεται στην α-αλυσίδα του μορίου προσκόλλησης α4β1. Το Tysabri (ναταλιζουμάμπη) εγκρίθηκε στην ΕΕ στις 27 Ιουνίου 2006 και επί του παρόντος ενδείκνυται ως μονοθεραπεία τροποποιητική της νόσου σε υψηλής ενεργότητας υποτροπιάζουσα διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας (ΣΚΠ).

Η ναταλιζουμάμπη σχετίζεται με την εμφάνιση προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML), η οποία προκαλείται από τον ιό John Cunningham (JC). Η εμφάνιση PML σε ασθενείς με ΣΚΠ έχει σοβαρές προγνωστικές επιπλοκές, καθώς οδηγεί σε θάνατο περίπου 20% των ασθενών ή σε σοβαρή αναπηρία 40% των επιζώντων. Η κλινική εμφάνιση της PML που σχετίζεται με τη ναταλιζουμάμπη θεωρείται μη διακριτή από την κλασική PML και συνίσταται σε νοητικές διαταραχές σε πάνω από τους μισούς ασθενείς σε συνδυασμό με κινητικά συμπτώματα, αταξία, νευροοπτικές διαταραχές και δυσφασία ή αγνωσία σε πάνω από 40% των περιπτώσεων.

Από την έγκριση της ναταλιζουμάμπης και μετά, έχουν αναγνωρισθεί τρεις κύριοι παράγοντες κινδύνου για PML:

- η παρουσία ειδικών για τον ιό JC αντισωμάτων
- η αυξανόμενη διάρκεια θεραπείας (θεραπεία >24 μήνες)
- ιστορικό ανοσοκατασταλτικής θεραπείας.

Οι ασθενείς που έχουν και τους τρεις παράγοντες κινδύνου για PML έχουν σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο PML. Συνεπώς, υπάρχουν για το Tysabri πολλές δραστηριότητες ελαχιστοποίησης κινδύνου σε σχέση με την PML.

Διάγνωση της PML πριν από την ανάπτυξη κλινικών συμπτωμάτων

Από τον Μάιο του 2015, 142.958 ασθενείς είχαν λάβει ναταλιζουμάμπη παγκοσμίως με 432.814 ανθρωποέτη έκθεσης ασθενών. Από τις 4 Ιουνίου 2015 έχουν αναφερθεί παγκοσμίως συνολικά 566 περιστατικά PML, εκ των οποίων 133 ασθενείς απεβίωσαν (23,5% των ασθενών με PML). Οι ασθενείς που επιβιώνουν έχουν συχνά σοβαρή νοσηρότητα που σχετίζεται με σοβαρή και μόνιμη αναπηρία.

Σε 62 ασθενείς με PML (10,9%) έχει αναφερθεί εμφάνιση ασυμπτωματικής PML. Ενώ έχουν αναφερθεί 10 περιστατικά στις ΗΠΑ, τα περισσότερα ασυμπτωματικά περιστατικά έχουν αναφερθεί από την ΕΕ/αλλοδαπή (83%, 52/62). Παρόλο που οι ασυμπτωματικοί ασθενείς με PML είχαν γενικώς παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά κατά την έναρξη σε σύγκριση με τους συμπτωματικούς ασθενείς, μεγαλύτερο ποσοστό των ασυμπτωματικών ασθενών προσήλθαν με πιο εντοπισμένη νόσο (64% PML με προσβολή ενός λοβού) στη μαγνητική τομογραφία (MRI) κατά τη στιγμή της διάγνωσης σε σύγκριση με τους συμπτωματικούς ασθενείς με PML (36%). Ο βραχύτερος χρόνος μέχρι τη διάγνωση των ασυμπτωματικών ασθενών σε σύγκριση με τους συμπτωματικούς ασθενείς μπορεί να επέτρεπε πιο έγκαιρη ανοσολογική αποκατάσταση μετά τη διακοπή της ναταλιζουμάμπης. Το σημαντικότερο όσον αφορά τις εκβάσεις είναι ότι οι ασυμπτωματικοί ασθενείς φαίνεται να έχουν μικρότερη συσσώρευση αναπηρίας με την πάροδο του χρόνου και υψηλότερα ποσοστά επιβίωσης σε σύγκριση με τους συμπτωματικούς ασθενείς (95% έναντι 74%). Αυτά τα δεδομένα επιβεβαιώνουν προηγούμενες παρατηρήσεις σύμφωνα με τις οποίες η έγκαιρη διάγνωση της PML είναι κρίσιμη για τον περιορισμό του βαθμού μόνιμης εγκεφαλικής βλάβης πριν από την επίτευξη ανοσολογικής αποκατάστασης και ενισχύει την ανάγκη να εφαρμοστούν στρατηγικές για την όσο το δυνατόν πιο έγκαιρη αναγνώριση των δυνητικών περιστατικών PML, ει δυνατόν πριν από την εμφάνιση κλινικών συμπτωμάτων PML.

Τα ασυμπτωματικά περιστατικά PML αναγνωρίστηκαν μέσω τυπικού ελέγχου με MRI. Η MRI θεωρείται μια ευαίσθητη μέθοδος για την αναγνώριση ακόμη και μικρών και ασυμπτωματικών αλλοιώσεων PML. Δεδομένης της βαρύτητας της διάγνωσης της PML, ο υψηλός βαθμός επαγρύπνησης και ο χαμηλός ουδός για την εφαρμογή ακόμη και επεμβατικών διαγνωστικών μέτρων και παρεμβάσεων, όπως η MRI, κρίνονται απαραίτητοι για τη διαχείριση των ασθενών υψηλού κινδύνου για ανάπτυξη PML. Παρά τους περιορισμούς των διαθέσιμων επί του παρόντος στοιχείων, όπως οι μικροί αριθμοί, η έλλειψη πληροφοριών όσον αφορά τη συχνότητα MRI σε ασθενείς με PML, το ποσοστό ψευδώς θετικών και ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου με MRI, οι ασθενείς υψηλού κινδύνου για εμφάνιση PML μπορεί να έχουν ιδιαίτερο όφελος από συχνότερες MRI, διότι ο περιοδικός έλεγχος με MRI εγκεφάλου πιθανώς εξασφαλίζει πιο έγκαιρη ανίχνευση της PML, ακόμη και πριν από την ανάπτυξη συμπτωμάτων, και κατά συνέπεια καλύτερες εκβάσεις.

Τα δημοσιευμένα δεδομένα υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς που θεωρούνται υψηλού κινδύνου για εμφάνιση PML και οι οποίοι συνεχίζουν τη θεραπεία με ναταλιζουμάμπη πέραν των 2 ετών θεραπείας μπορεί να έχουν κάποιο όφελος από τον συχνότερο προσυμπτωματικό έλεγχο με MRI π.χ. κάθε 3 με 6 μήνες.

Φαίνεται πως υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των ειδικών σχετικά με το ότι ο τυπικός προσυμπτωματικός έλεγχος με MRI για ύποπτες αλλοιώσεις PML μπορεί να γίνει χωρίς τη χορήγηση γαδολινίου. Για ασθενείς με ΣΚΠ που λαμβάνουν ναταλιζουμάμπη και οι οποίοι είναι υψηλού κινδύνου για PML, συνιστάται ο προσυμπτωματικός έλεγχος με MRI εγκεφάλου βάσει πρωτοκόλλου που περιλαμβάνει ακολουθίες FLAIR (ακολουθία καταστολής σήματος υγρών) με στάθμιση T2 και στάθμιση διάχυσης. Ολοένα και περισσότερα στοιχεία δείχνουν ότι η ακολουθία T2-FLAIR είναι η πιο ευαίσθητη για την ανίχνευση της PML. Η απεικόνιση στάθμισης διάχυσης έχει υψηλή ευαισθησία στην ανάδειξη οξείας απομυελίνωσης και μπορεί επίσης να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση των οξείων αλλοιώσεων της PML από τις χρόνιες και υποξείες απομυελινωτικές αλλοιώσεις της PML. Σε ασθενείς με ενδεικτικές για PML αλλοιώσεις στη MRI, το πρωτόκολλο της MRI θα πρέπει να επεκταθεί για να συμπεριλάβει απεικόνιση ενισχυμένη με σκιαγραφικό μέσο και με στάθμιση T1 για την ανίχνευση στοιχείων φλεγμονής και πιθανής σύμπτωσης PML και PML-IRIS (φλεγμονώδες σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης), ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης.

Είναι ευρέως γνωστό ότι απαιτείται υψηλός βαθμός εξειδίκευσης για την αναγνώριση στην MRI μικρών και ασυμπτωματικών αλλοιώσεων της PML. Συνεπώς, απαιτείται η παροχή κατάλληλης καθοδήγησης στα εκπαιδευτικά υλικά και μπορεί επίσης να διερευνηθεί η χρήση άλλων εργαλείων

(π.χ. μέσω διαδικτύου) για την ανταλλαγή MRI και την παροχή περαιτέρω εξειδικευμένων συμβουλών.

Δείκτης αντισωμάτων κατά του ιού JC για την καθοδήγηση όσον αφορά τη συχνότητα παρακολούθησης με MRI

Τα μέχρι σήμερα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο δείκτης αντισωμάτων κατά του ιού JC σχετίζεται με κίνδυνο PML σε ασθενείς θετικούς για αντισώματα κατά του ιού JC χωρίς καμία προηγούμενη χρήση ανοσοκατασταλτικών. Ωστόσο, δεν είναι σαφές εάν μπορεί να καθοριστεί ένα μοναδικό σημείο αποκοπής δείκτη, εντός του εύρους των ουδών του δείκτη που αξιολογήθηκαν, το οποίο θα παρέχει βέλτιστη κλινική χρησιμότητα όσον αφορά τις θεραπευτικές αποφάσεις. Η ισορροπία μεταξύ ευαισθησίας και ειδικότητας σε αυτό το εύρος θα πρέπει να εξεταστεί προσεκτικά. Η ευαισθησία διαφέρει πολύ λίγο μεταξύ των τιμών δείκτη 0,9 και 1,5, αλλά υπάρχει βελτίωση της ειδικότητας με την τιμή 1,5. Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι ο κίνδυνος PML είναι χαμηλός για τιμή δείκτη ίση ή χαμηλότερη από 0,9 (και χαμηλότερος από ό,τι είχε προηγουμένως εκτιμηθεί) και αυξάνεται σημαντικά πάνω από 1,5 για ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με Tysabri για περισσότερο από 2 έτη. Για ασθενείς που έχουν υποβληθεί στο παρελθόν σε ανοσοκατασταλτική θεραπεία, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στη διάμεση τιμή του δείκτη μεταξύ ασθενών χωρίς PML και ασθενών με PML.

Έλεγχος αντισωμάτων κατά του ιού JC

Επί του παρόντος συνιστάται ο έλεγχος για ορομετατροπή δύο φορές τον χρόνο σε ασθενείς που είναι αρνητικοί για αντισώματα κατά του ιού JC. Βάσει των δεδομένων για τη σταθερότητα του δείκτη αντισωμάτων από τη μελέτη STRATIFY-2, η σύσταση θα πρέπει να διατηρηθεί.

Επιπλέον, ασθενείς που δεν έχουν χρησιμοποιήσει στο παρελθόν ανοσοκατασταλτικά και έχουν χαμηλή τιμή δείκτη αντισωμάτων θα πρέπει επίσης να ελέγχονται κάθε 6 μήνες εάν υποβάλλονται σε θεραπεία για πάνω από 2 έτη. Για ασθενείς που δεν έχουν χρησιμοποιήσει στο παρελθόν ανοσοκατασταλτικά και έχουν υψηλή τιμή δείκτη αντισωμάτων κατά του ιού JC, δεν απαιτείται περαιτέρω έλεγχος αντισωμάτων, ενώ θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο συχνότερου προσυμπτωματικού ελέγχου με MRI εάν συνεχιστεί η θεραπεία με ναταλιζουμάμπη για πάνω από 2 έτη.

Έλεγχος αντισωμάτων κατά του ιού JC με ELISA

Παραμένει αποδεκτή η υπόθεση ότι 55% του συνολικού πληθυσμού υπό θεραπεία με ναταλιζουμάμπη που χρησιμοποιείται στους υπολογισμούς του αλγόριθμου κινδύνου για PML είναι ορολογικά θετικοί. Γενικώς, τα θετικά αποτελέσματα της ορολογικής κατάστασης με τη χρήση δοκιμασιών πρώτης και δεύτερης γενιάς ήταν παρόμοια. Δεν υπάρχει σημαντική επίδραση της δοκιμασίας δεύτερης γενιάς στις εκτιμήσεις κινδύνου εντός του αλγορίθμου.

Λαμβάνοντας υπόψη τα δεδομένα της UNILABS από τον πραγματικό κόσμο, από τέσσερις χώρες της ΕΕ, που δείχνουν ότι το υψηλότερο ποσοστό ετήσιας αλλαγής της ορολογικής κατάστασης μπορεί να φτάσει το 16%, θα πρέπει να επικαιροποιηθεί το ποσοστό ετήσιας (θετικής ή αρνητικής) αλλαγής της ορολογικής κατάστασης στις πληροφορίες προς ιατρούς και στις κατευθυντήριες οδηγίες διαχείρισης. Επιπλέον, θα πρέπει να αποσαφηνιστεί ότι οι ασθενείς που βρίσκονται οποιαδήποτε στιγμή θετικοί σε έλεγχο για αντισώματα κατά του ιού JC θα πρέπει να θεωρούνται ότι έχουν αυξημένο κίνδυνο PML, ανεξάρτητα από οποιοδήποτε επόμενο ή προηγούμενο αποτέλεσμα ελέγχου αντισωμάτων.

Εμφάνιση PML μετά τη διακοπή της ναταλιζουμάμπης

Όλα τα περιστατικά PML σε ασθενείς που είχαν λάβει ναταλιζουμάμπη εμφανίστηκαν εντός 6 μηνών από την τελευταία έγχυση. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν την τρέχουσα σύσταση της ΠΧΠ, σύμφωνα με την οποία οι ιατροί θα πρέπει να βρίσκονται σε επαγρύπνηση για σημεία και συμπτώματα της PML για περίπου 6 μήνες μετά τη διακοπή της ναταλιζουμάμπης και η ίδια στρατηγική παρακολούθησης θα πρέπει να εφαρμόζεται για έως και 6 μήνες μετά τη διακοπή. Είναι σημαντικό να επικαιροποιηθεί το φύλλο οδηγιών χρήσης όσον αφορά τον κίνδυνο PML έως και 6 μήνες μετά τη διακοπή του Tysabri.

Εκτίμηση του κινδύνου PML

Ο αλγόριθμος διαστρωμάτωσης κινδύνου στο εκπαιδευτικό υλικό θα αναθεωρηθεί ώστε να συμπεριλάβει τις τρέχουσες εκτιμήσεις που προκύπτουν από μια συγκεντρωτική κοόρτη μελετών (μελέτες STRATIFY-2, TOP, TYGRIS και STRATA), στην οποία συμμετείχαν ασθενείς που έλαβαν ναταλιζουμάμπη, και να ενσωματώσει τον δείκτη αντισωμάτων κατά του ιού JC.

Συμπληρωματικές παρουσιάσεις του κινδύνου PML με χρήση διαφορετικών μεθοδολογιών μπορούν να συμπληρώνουν τις πληροφορίες εντός του τρέχοντος αλγόριθμου και θα παρέχουν επιπλέον πληροφορίες στους ιατρούς καθώς αυτοί συμμετέχουν σε συζητήσεις με τους ασθενείς ως προς τη σχέση οφέλους-κινδύνου. Συγκεκριμένα, η συμπερίληψη της ανάλυσης Kaplan-Meier του κινδύνου PML σε συνδυασμό με τον αλγόριθμο θα επιτρέψει την παρουσίαση του αθροιστικού κινδύνου PML με την πάροδο του χρόνου.

Βιοδείκτες εμφάνισης PML

Οι πρόσφατες προσπάθειες αναγνώρισης δυνητικών βιοδεικτών είναι πολλά υποσχόμενες, αλλά δεν έχουν οδηγήσει, μέχρι σήμερα, στην αναγνώριση νέων δεικτών που μπορούν να χρησιμοποιηθούν στην κλινική πράξη για την ενίσχυση της υπάρχουσας διαστρωμάτωσης κινδύνου για PML.

Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα παραπάνω, η PRAC έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Tysabri παραμένει θετική υπό την επιφύλαξη των τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος και των επιπλέον δραστηριοτήτων ελαχιστοποίησης κινδύνου που περιγράφονται παρακάτω.

Η PRAC υιοθέτησε μια αναθεωρημένη έκδοση του Σχεδίου Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ), η οποία αντικατοπτρίζει τις τροποποιήσεις που συμφωνήθηκαν κατά τη διάρκεια της διαδικασίας.

Η PRAC συμφώνησε ως προς την ανάγκη τροποποίησης των πληροφοριών για ιατρούς και των κατευθυντήριων οδηγιών διαχείρισης και επικαιροποίησης των βασικών στοιχείων του εκπαιδευτικού υλικού αναλόγως. Ένα πρότυπο των επικαιροποιημένων πληροφοριών για ιατρούς και των κατευθυντήριων οδηγιών διαχείρισης βρίσκεται προσαρτημένο στο ΣΔΚ. Επιπλέον, η κάρτα προειδοποίησης ασθενούς και τα έντυπα έναρξης και συνέχισης της θεραπείας έχουν επίσης επικαιροποιηθεί, ενώ εισάγεται ένα νέο έντυπο διακοπής της θεραπείας.

Εγκρίθηκε η διατύπωση μιας επιστολής άμεσης επικοινωνίας με επαγγελματίες υγείας, μαζί με ένα σχέδιο επικοινωνίας.

Λόγοι για τη διατύπωση σύστασης από την PRAC

Εκτιμώντας ότι

- Η PRAC έλαβε υπόψη για το Tysabri (ναταλιζουμάμπη) τη διαδικασία του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, την οποία εκκίνησε η Ευρωπαϊκή Επιτροπή

- Η PRAC επανεξέτασε όλα τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν από τον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας όσον αφορά τον κίνδυνο PML σε σχέση με το Tysabri, καθώς και άλλα δεδομένα που κατέστησαν διαθέσιμα κατά τη διάρκεια της διαδικασίας και των απόψεων που εκφράστηκαν από την επιστημονική συμβουλευτική ομάδα νευρολόγων.
- Η PRAC κατέληξε ότι η PML που είναι κλινικά ασυμπτωματική κατά τη διάγνωση αντιπροσωπεύει συχνότερα εντοπισμένη νόσο στην MRI, με υψηλότερο ποσοστό επιβίωσης και καλύτερη κλινική έκβαση σε σύγκριση με τη συμπτωματική PML. Φαίνεται ότι η έγκαιρη διάγνωση της PML σχετίζεται με βελτιωμένες εκβάσεις.
- Ως εκ τούτου, η PRAC εισηγήθηκε ότι θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εφαρμογής ενός συχνότερου προσυμπτωματικού ελέγχου για PML με MRI (π.χ. κάθε 3-6 μήνες) βάσει ενός συντομευμένου πρωτοκόλλου MRI σε ασθενείς με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης PML.
- Η PRAC έκρινε επίσης ότι, σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν προηγουμένως υποβληθεί σε ανοσοκατασταλτική θεραπεία και είναι θετικοί για αντισώματα κατά του ιού JC, το επίπεδο αντισωματικής απόκρισης κατά του ιού JC (δείκτης) σχετίζεται με τον κίνδυνο εμφάνισης PML. Τα τρέχοντα δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο κίνδυνος αυξάνεται με την αύξηση του δείκτη αντισωμάτων, αλλά δεν υπάρχει σαφής τιμή αποκοπής. Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για πάνω από 2 έτη, ο κίνδυνος PML είναι χαμηλός για τιμή δείκτη ίση ή μικρότερη του 0,9 και αυξάνεται σημαντικά για τιμές πάνω από 1,5.
- Η PRAC εισηγήθηκε οι ασθενείς με χαμηλή τιμή δείκτη αντισωμάτων κατά του ιού JC, οι οποίοι δεν έχουν υποβληθεί στο παρελθόν σε ανοσοκατασταλτική θεραπεία, να επανεξετάζονται κάθε έξι μήνες άπαξ και φτάσουν στο σημείο ολοκλήρωσης 2 ετών θεραπείας.
- Η PRAC έκρινε επίσης απαραίτητο να επικαιροποιηθεί το υπάρχον εκπαιδευτικό υλικό, ιδιαίτερα σε σχέση με τις εκτιμήσεις κινδύνου εμφάνισης PML σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με Tysabri.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η Επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Tysabri παραμένει θετική υπό την επιφύλαξη των συμφωνημένων τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος και των επιπλέον δραστηριοτήτων ελαχιστοποίησης κινδύνου.

Η Επιτροπή, κατά συνέπεια, εισηγήθηκε την τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας του Tysabri.

Γνώμη της CHMP

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η CHMP συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους για τη διατύπωση συστάσεων.

Γενικό πόρισμα

Η CHMP, κατά συνέπεια, κρίνει ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Tysabri παραμένει θετική, υπό την επιφύλαξη των τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος που περιγράφονται παραπάνω.

Ως εκ τούτου, η CHMP συνιστά την τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας του Tysabri.