

IV. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

A progresszív multifokális leukoencefalopátiára (PML) vonatkozó tudományos bizonyíték a Tysabri-val kezelt betegek esetében rohamosan növekszik. Új információ vált elérhetővé a három legfontosabb kérdést illetően: kockázatbecslések; a PML diagnózisa a klinikai tünetek kialakulása előtt; valamint anti-JC vírus antitestek. Meg kell fontolni, hogy az új elemek figyelembevételével szükség van-e szabályozói intézkedésre.

A fentiek alapján 2015. április 29-én az Európai Bizottság a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárást kezdeményezett, és felkérte az Ügynökséget, hogy értékelje a fenti elemeket, valamint azok potenciális hatását a Tysabri előny-kockázat profiljára. Az Európai Bizottság felkérte az Ügynökséget, hogy nyilvánítson véleményt arról, hogy szükség van-e valamely szabályozói intézkedésre ezen készítmény forgalomba hozatali engedélyét illetően.

Mivel a felkérést a farmakovigilanciái tevékenységekből származó adatok értékelése eredményezte, a véleményt az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságának (CHMP) kell elfogadnia a farmakovigilanciái kockázatfelmérési bizottságtól (PRAC) származó ajánlás alapján.

A PRAC általi tudományos értékelés átfogó összegzése

A natalizumab humanizált monoklonális antitest, amely az $\alpha 4\beta 1$ adhézíós molekula α -láncát célozza. A Tysabri-t (natalizumab) az EU-ban 2006. június 27-én engedélyezték, és jelenleg betegségmódosító kezelésként önmagában javallott nagyon aktív relapszáló-remittáló sclerosis multiplexben (MS).

A natalizumab összefüggést mutat a John-Cunningham vírus (JCV) által okozott progresszív multifokális leukoencefalopátia (PML) kialakulásával. A PML kialakulásának MS-ben súlyos prognosztikai következményei vannak, mivel a betegek mintegy 20%-ánál halált okoz, vagy súlyos rokkantságot a túlélők 40%-ánál. A natalizumabbal összefüggő PML klinikai képét nem tekintik különbözőnek a klasszikus PML-től, és a betegeknek több mint a felénél kognitív zavarokban nyilvánul meg, az esetek több mint 40%-ában motoros tünetekkel, ataxiával, neurovizuális zavarokkal, valamint diszfáziával vagy agnóziával együtt.

A natalizumab engedélyezése óta a PML következő három fő kockázati tényezőjét azonosították:

- JCV-specifikus antitestek jelenléte,
- a kezelés növekvő időtartama (több mint 24 hónap),
- az anamnézisben szereplő immunosuppresszív kezelés.

Lényegesen nagyobb a PML kockázata azoknál a betegeknél, akiknél a PML mindhárom kockázati tényezője jelen van. Ezért a PML-lel összefüggésben számos kockázatminimalizálásra irányuló intézkedés van érvényben a Tysabri-ra vonatkozóan.

A PML diagnózisa a klinikai tünetek kialakulása előtt

A 2015. májusi állapot szerint 142 958 beteg kapott világszerte natalizumabot 432 814 betegvényei expozíció mellett. Globálisan a PML-nek összesen 566 esetét jelentették a 2015. június 4-i állapot szerint, amelyek 133 beteg esetében halállal végződtek (a PML-betegek 23,5%-a). A túlélő betegeknél gyakran fordul elő súlyos és tartós rokkantsággal járó, súlyos morbiditás.

Hatvankét PML betegnél (10,9%) tünetmentes PML kialakulásáról számoltak be. Míg az Egyesült Államokban 10 esetet jelentettek, a legtöbb tünetmentes esetről az EU/ROW-ból számoltak be (83%, 52/62). Habár a tünetmentes PML-betegek általában hasonló kiindulási klinikai jellemzőkkel rendelkeztek, mint a tünetekkel rendelkező betegek, a tünetmentes betegek nagyobb hányadánál

mutattak ki lokalizáltabb betegséget (64% unilobáris PML) mágneses rezonanciás képalkotással (MRI) a diagnózis idején, mint a tünetekkel rendelkező PML-betegeknél (36%). A tünetmentes betegeknek a tünetekkel rendelkező betegekhez képest rövidebb diagnosztizálási ideje korábbi immunrekonstitúciót tehetett lehetővé a natalizumab alkalmazásának abbahagyását követően. A legfontosabb az eredmények szempontjából, hogy a tünetmentes betegek esetében a rokkantság az idő múlásával kevésbé növekedett, és a túlélési ráta magasabb volt, mint a tünetekkel rendelkező betegek esetében (95%, illetve 74%). Ezek az adatok megerősítik a korábbi megfigyeléseket, miszerint a PML korai diagnózisa kritikus fontosságú a tartós agykárosodás mértékének az immunrekonstitúció lehetővé válása előtti korlátozása szempontjából, továbbá kiemelik, hogy szükség van a potenciális PML esetek lehető legkorábbi azonosítására szolgáló stratégiák bevezetésére, lehetőleg még a PML klinikai tüneteinek kialakulása előtt.

A tüneteket nem okozó PML eseteket rutin MRI-vel azonosították. Az MRI-t érzékeny módszernek tekintik még a kicsi és tüneteket nem okozó PML-elváltozások azonosításában is. Figyelembe véve a PML szörnyű diagnózisát, ez az eljárás nagyfokú éberséget tesz lehetővé, és még az invazív diagnosztikai eljárások és beavatkozások (pl. MRI) esetében is alacsony küszöbértéket garantál a PML kialakulásának nagy kockázatával rendelkező betegek kezelésében. A jelenleg rendelkezésre álló bizonyítékok korlátozottsága – például kis számok, az MRI frekvenciájáról szóló információ hiánya a PML-betegeknél, az MRI szűrések hamis pozitív és hamis negatív aránya – ellenére a PML kialakulásának nagy kockázatával rendelkező betegek számára különösen előnyösek lehetnek a nagyobb gyakoriságú MRI-k, mivel az időnként ismétlődő agyi MRI-k valószínűleg biztosítják a PML korai, még a tünetek kialakulása előtti felismerését, és következésképpen a jobb kimenetelt.

A közzétett adatok arra utalnak, hogy azon betegek számára, akiknél nagynak tekintik a PML kialakulásának kockázatát, és akik a natalizumabbal történő kezelést a 2 éves kezelésen túl is folytatják, előnyt jelenthet a gyakoribb MRI-szűrés (p. 3–6 havonta).

Úgy tűnik, a szakemberek körében egyetértés van abban, hogy a gyanús PML-elváltozások rutin MRI-szűrése gadolínium-fokozás nélkül végezhető. Az MS-ben szenvedő, natalizumabbal kezelt betegek esetében, akiknél nagy a PML kockázata, az agy MRI-szűrése FLAIR-t (fluid-attenuated inversion recovery – folyadék-attenuált inverzió helyreállítás) tartalmazó protokoll, T2-súlyozott és diffúzió-súlyozott képalkotás alkalmazásával javasolt. Növekvő számú bizonyíték utal arra, hogy a T2-FLAIR a legérzékenyebb szekvencia a PML kimutatására. A diffúzió-súlyozott képalkotás igen érzékeny az akut demielinizáció ábrázolására, és segíthet az akut PML-elváltozásoknak a krónikus és szubakut demielinizációs PML-elváltozásoktól történő megkülönböztetésében is. A PML-re utaló MRI-elváltozásokkal rendelkező betegeknek az MRI protokollt ki kell terjeszteni úgy, hogy tartalmazza a kontrasztanyagot T1-súlyozott képalkotást a gyulladással járó jelenségek kimutatására, valamint a PML és a PML-IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome – immunrekonstitúciós gyulladással járó szindróma) esetleges egybeesését, különösen az utánkövetés során.

Elismert tény, hogy a kicsi és tüneteket nem okozó PML-elváltozások MRI-vel történő azonosításához nagy szakértelemre van szükség. Így megfelelő útmutatást kell biztosítani az oktatóanyagban, és más eszközök (pl. webalapú) is felkutathatók az MRI-k megosztásához és a további szakértői konzultációhoz.

Anti-JCV antitest index az MRI monitorozás gyakoriságának irányításához

A rendelkezésre álló adatok a mai napig arra utalnak, hogy az anti-JCV antitest index korrelál a PML kockázatával az olyan, anti-JCV antitestre pozitív betegeknek, akik korábban nem használtak immunszuppresszánsokat. Azonban nem tisztázott, hogy azonosítani lehet-e egyetlen index-elválasztópontot az index meghatározott küszöbértékeinek tartományán belül, ami optimális klinikai hasznosságot biztosít a kezelésre vonatkozó döntések tekintetében. Az egyensúlyt az

érzékenység és a specificitás között ebben a tartományban gondosan meg kell fontolni. Az érzékenység igen kis mértékben különbözik a 0,9-es és az 1,5-es index között, de a specificitás 1,5-nél javul. A jelenleg rendelkezésre álló bizonyíték arra utal, hogy a PML kockázata a 0,9-es vagy az alatti index esetén alacsony (és alacsonyabb a korábban becsültnél), és jelentősen megnő 1,5 felett azon betegek esetében, akiket több mint 2 éve kezelnek Tysabri-val. A korábban immunszuppresszív kezelésben részesült betegek esetében nem volt lényeges különbség megfigyelhető a medián index tekintetében a nem PML- és a PML-betegek között.

Anti-JCV antitest teszt

Jelenleg azt javasolják, hogy az anti-JCV antitestre negatív betegeket évente kétszer teszteljék szerokonverzióra. Az antitest index stabilitás STRATIFY-2-ből származó adatai alapján a javaslatot fenn kell tartani.

Ezenkívül a korábban immunszuppresszánsokat nem használó és alacsony antitest indexszel rendelkező betegeket szintén 6 havonta kell tesztelni, ha 2 évnél tovább kezelik őket. A korábban immunszuppresszánsokat nem használó és magas anti-JCV antitest indexszel rendelkező betegek esetében nincs szükség további antitest-tesztelésre, mivel ha a natalizumabmal végzett kezelést 2 évnél tovább folytatják, fontolóra kell venni a gyakoribb MRI-szűrést.

Anti-JCV antitest ELISA

Az 55%-os pozitív szerostátuszra vonatkozó feltételezés a teljes, a PML kockázat algoritmusának számításaiban használt, natalizumabmal kezelt populáció esetében elfogadható marad. Az első és második generációs assay-ekből kapott pozitív szerostátusz eredmények általában hasonlóak voltak. A második generációs assay-nek nincs szignifikáns hatása a kockázatra vonatkozó becslésekre az algoritmuson belül.

Figyelembe véve az UNILABS-tól, négy EU-s országból származó tényadatokat, amelyek azt mutatják, hogy az éves szerostátusz-változás felső szintje akár 16% is lehet, az éves (negatívól pozitívig) szerostátusz-változás szintjét a Physician Information and Management Guidelines (orvosoknak szóló tájékoztató és kezelési irányelvek) dokumentumban frissíteni kell. Ezenkívül tisztázni kell, hogy azokat a betegeket, akiknek a tesztje bármikor pozitív az anti-JCV antitestre, úgy kell-e tekinteni, mint akik a PML fokozott kockázatának vannak kitéve, függetlenül bármilyen korábbi vagy későbbi antitest-teszt eredményétől.

A PML kialakulása a natalizumab használatának abbahagyása után

Azoknál a betegeknél, akik natalizumabot kaptak, minden PML eset az utolsó infúziót követő 6 hónapon belül jelent meg. Ezek az eredmények alátámasztják a jelenlegi alkalmazási előírásban szereplő javaslatot, miszerint az orvosoknak a natalizumab alkalmazásának abbahagyását követően mintegy 6 hónapig figyelniük kell a PML jeleire és tüneteire, és ugyanezt az ellenőrzési stratégiát kell alkalmazni a szer felfüggesztése után akár 6 hónapig. Fontos a beteg tájékoztató frissítése a PML-nek a Tysabri alkalmazásának abbahagyását követően akár 6 hónapig fennálló kockázatát illetően.

A PML kockázatának becslése

A kockázatbesorolási algoritmust az oktatóanyagban felülvizsgáljuk, és belefoglaljuk a natalizumabmal kezelt betegek vonatkozó, az egyesített vizsgálati kohorszból (STRATIFY-2, TOP, TYGRIS és STRATA vizsgálat) származó jelenlegi becsléseket, valamint az anti-JCV antitest indexet.

A PML kockázatának különböző módszertanok segítségével történő pótlólagos bemutatásai kiegészítésként szolgálhatnak az aktuális algoritmuson belüli információhoz, és további információt nyújtanak az orvosoknak, amikor előny-kockázat megbeszéléseket folytatnak a betegekkel. Az algoritmus mellett különösen a PML kockázatára vonatkozó Kaplan-Meier elemzés belefoglalása teszi lehetővé a PML kumulatív kockázatának bemutatását az idő függvényében.

A PML kialakulásának biomarkerei

A potenciális biomarkerek azonosítására irányuló jelenlegi erőfeszítések ígéretesek, de eddig nem vezettek olyan új markerek azonosításához, amelyek a klinikai gyakorlatban a meglévő PML-kockázatbesorolás javítására használhatók.

A fentiek alapján a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a Tysabri előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok módosítása, illetve az alábbiakban leírt további kockázatminimalizáló intézkedések alkalmazása mellett.

A PRAC elfogadta a kockázatkezelési terv (RMP) felülvizsgált változatát, amely tükrözi az eljárás során elfogadott módosításokat.

A PRAC egyetértett az orvosoknak szóló tájékoztató és kezelési irányelvek módosításának szükségességét illetően, és ennek megfelelően frissítette az oktatóanyag kulcsfontosságú elemeit. Az orvosoknak szóló frissített tájékoztató és kezelési irányelvek mintadarabja az RMP-hez csatolva található. Ezenkívül a betegfigyelmeztető kártya, valamint a kezelés megkezdésére és fenntartására vonatkozó űrlapok is frissítésre kerültek, és bevezettünk egy új, a kezelés abbahagyására vonatkozó űrlapot.

Elfogadtuk az egészségügyi szakembereknek szóló közvetlen közlemény szövegezését, egy kommunikációs tervvel együtt.

A PRAC ajánlás indoklása

Mivel:

- A PRAC az Európai Bizottság által a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerint indított eljárásban megvizsgálta a Tysabri-t (natalizumab).
- A PRAC áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultja által bemutatott összes, a PML-nek a Tysabri-val kapcsolatos kockázatára vonatkozó adatot, valamint más, az eljárás során rendelkezésre bocsátott adatokat, illetve a neurológiával foglalkozó tudományos tanácsadó csoport álláspontját.
- A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a diagnózis idején klinikailag tünetmentes PML gyakrabban lokalizált betegséget jelent az MRI alapján, a tüneteket okozó PML-hez képest nagyobb túlélési aránnyal és jobb klinikai eredménnyel. Úgy tűnik, hogy a PML korai diagnózisa jobb eredményekkel jár.
- Ennek következményeként a PRAC javasolta, hogy vegyék fontolóra a gyakoribb MRI-szűrést a PML-re (pl. 3–6 havonta) egy rövidített MRI-protokoll használatával azoknál a betegeknél, akiknél nagyobb a PML kialakulásának kockázata.
- A PRAC azt is megállapította, hogy azoknál a betegeknél, akik korábban nem részesültek immunszuppresszív kezelésben, és pozitívak az anti-JCV antitestre, az anti-JCV antitest válasz szintje (index) összefügg a PML kialakulásának kockázatával. A jelenlegi bizonyítékok arra utalnak, hogy a kockázat az antitest index növekedésével nő, de nincs egyértelmű cut-off érték. A 2 évnél hosszabb ideig kezelt betegeknél a PML kockázata 0,9-

es vagy kisebb index értékek esetén alacsony, és jelentősen megnő az 1,5-nél nagyobb értékek esetén.

- A PRAC azt javasolta, hogy az olyan, alacsony anti-JCV antitest indexszel rendelkező betegeket, akik korábban nem részesültek immunszuppresszív kezelésben, a 2 éves kezelési pont elérését követően 6 havonta teszteljék újra.
- A PRAC azt is szükségesnek találta, hogy frissítsék a meglévő oktatóanyagot, különösen a PML-nek a Tysabri-val kezelt betegeknél történő kialakulása kockázatbecsléseire vonatkozóan.

A fentiek alapján a bizottság úgy ítélte meg, hogy a Tysabri előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok megállapodás szerinti módosítása, illetve a további kockázatminimalizáló intézkedések alkalmazása mellett.

A bizottság ennek következményeként a Tysabri forgalomba hozatali engedélye feltételeit érintő módosításokat javasolt.

CHMP vélemény

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és az ajánlás indoklásával.

Általános következtetés

A CHMP ennek következtében úgy véli, hogy a Tysabri előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratoknak a fentiekben leírtak szerinti módosítása mellett.

A CHMP ezért a Tysabri forgalomba hozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasol.