

IV lisa
Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

Teaduslike tõendite arv progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) kohta Tysabriga ravitud patsientidel suureneb kiiresti. Ilmnenu on uus teave kolme võtmeprobleemi kohta: riskihinnangud, PML-i diagnoosimine enne kliiniliste sümptomite tekkimist ja JC-viiruse vastased antikehad. Tuleb kaaluda, kas uue teabe tõttu on vaja reguleerivaid meetmeid.

Eeltoodut arvestades algatas Euroopa Komisjon 29. aprillil 2015 määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohase menetluse ja palus Euroopa Raviametil hinnata uut teavet ning selle potentsiaalset mõju Tysabri kasulikkuse ja riski tasakaalule. Komisjon palus anda Euroopa Raviametil oma arvamuse, kas seoses selle ravimi müügiloaga on vaja reguleerivaid meetmeid.

Et taotlus põhineb ravimiohutuse järelevalve tegevusest johtuval andmete hinnangul, peab inimravimite komitee vastu võtma arvamuse ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel alusel.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Natalizumab on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mille sihtmärgiks on $\alpha 4\beta 1$ adhesioonimolekuli α -ahel. Tysabri (natalizumab) kiideti EL-is heaks 27. juunil 2006 ja see on praegu näidustatud haigust modifitseeriva monoterapiana suure aktiivsusega retsidiveeruva-remiteeruva hulgiskleroosi korral.

Natalizumab on seotud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) tekkimisega, mille põhjuseks on John Cunninghami viirus (JCV). PML-i tekkimisel hulgiskleroosi korral on tõsine prognostiline tähendus, sest see põhjustab surma umbes 20% patsientidest ja raske puude 40% ellujäänutest. Natalizumabiga seotud PML-i kliinilist väljendumist ei peeta erinevaks klassikalisest PML-ist ja see koosneb kognitiivsetest häiretest enam kui pooltel patsientidel koos motoorsete sümptomite, ataksia ja neurovisuaalsete häiretega ning düsfaasia või agnoosiaga enam kui 40% juhtudest.

Pärast natalizumabi müügiloa andmist on tuvastatud kolm peamist PML-i riskitegurit:

- JCV-spetsiifiliste antikehade olemasolu,
- ravi kestuse pikenemine (ravi üle 24 kuu),
- anamneesis immunosupressiivne ravi.

Patsientidel, kellel on kõik kolm PML-i riskitegurit, esineb oluliselt suurem PML-i risk. Seetõttu on Tysabri puhul võetud seoses PML-iga mitmeid riski vähendamise meetmeid.

PML-i diagnoosimine enne kliiniliste sümptomite tekkimist

2015. aasta maiks oli kogu maailmas saanud natalizumabi 142 958 patsienti ekspositsiooniga 432 814 patsiendiaastat. Kokku oli 4. juuniks 2015 ülemaailmselt teatatud 566-st PML-i juhust, 133 patsienti surid (23,5% PML-iga patsientidest). Ellujäänud patsientidel esineb sageli oluline haigestumus koos raske ja püsiva puudega.

62 PML-iga patsiendil (10,9%) teatati asümptomaatilise PML-i algusest. USA-s teatati 10 juhust, enamik asümptomaatilistest juhtudest teatati Euroopa Liidus ja ülejäänud maailmas (83%, 52/62). Kuigi asümptomaatilise PML-iga patsientidel olid üldiselt samasugused algsed kliinilised tunnused kui sümptomaatilistel patsientidel, esines enamikul neist diagnoosimisel magnetresonantstomograafia abil rohkem lokaliseerunud haigus (64% unilobaarne PML), võrrelduna sümptomaatilise PML-iga patsientidega (36%). Asümptomaatilise PML-iga patsientide diagnoosimise lühem aeg võrreldes sümptomaatiliste patsientidega võib olla võimaldanud varasemat immuunsüsteemi reaktiveerumist pärast natalizumabiravi katkestamist.

Lõpptulemusena on olulisim, et võrreldes sümptomaatiliste patsientidega näis asümptomaatilistel patsientidel puue aja jooksul vähem süvenevat ja elumuse määr oli suurem (95% vs. 74%). Need andmed kinnitavad varasemaid tähelepanekuid, et püsiva ajukahjustuse ulatuse piiramisel, enne kui saavutatakse immuunsüsteemi taastumine, on varane PML-i diagnoosimine kriitilise tähtsusega, ning see rõhutab vajadust töötada välja strateegia, kuidas võimalikult kiiresti tuvastada potentsiaalsed PML-i juhud, võimaluse korral enne PML-i kliiniliste sümptomite tekkimist.

Asümptomaatilised PML-i juhud tuvastati rutiinse magnetresonantstomograafia abil.

Magnetresonantstomograafiat peetakse tundlikuks meetodiks, mille abil saab tuvastada isegi väikesed ja asümptomaatilised PML-i kahjustused. Arvestades PMLi diagnoosi raskust, peab PMLi suure tekkeriskiga patsientide korral olema äärmiselt valvas ja tegutsema kiiresti, kasutades isegi invasiivseid diagnostilisi meetmeid ja sekkumisi, nagu nt magnetresonantstomograafia. Hoolimata olemasolevate tõendite piiratusest, nagu väike arv, andmete puudumine magnetresonantstomograafia sageduse kohta PML-iga patsientidel, magnetresonantstomograafia sõeluuringute valepositiivsete ja valenegatiivsete tulemuste sagedus, võivad PML-i suure tekkeriskiga patsiendid saada erilist kasu sagedamini tehtavast magnetresonantstomograafiast, sest perioodiline aju magnetresonantstomograafia aitab PML-i tõenäoliselt varem tuvastada, võib-olla isegi enne sümptomite tekkimist, ja saavutada paremaid lõpptulemusi.

Avaldatud andmed viitavad, et patsiendid, kelle PML-i tekkeriski peetakse suureks ja kes jätkavad ravi natalizumabiga üle 2 aasta, võivad saada kasu sagedamatest nt iga 3 või 6 kuu järel toimuvatest magnetresonantstomograafia sõeluuringutest.

Ekspertide hulgas näib valitsevat üksmeel, et rutiinseid magnetresonantstomograafia uuringuid PML-i kahjustuste kahtlusel võib läbi viia ilma gadoliiniumita. Natalizumabi ravi saavatel hulgiskleroosiga patsientidel, kellel esineb suur PML-i risk, soovitatakse teha magnetresonantstomograafia sõeluuring, mis sisaldab FLAIR-i (*fluid-attenuated inversion recovery*), T2-kaalutud ja difusioonirežiime. Üha enam tõendeid viitab sellele, et T2-FLAIR on PML-i tuvastamiseks kõige tundlikum sekvents. Difusioonirežiim on äärmiselt tundlik ägeda demüelinisatsiooni kirjeldamiseks ja võib samuti aidata diferentseerida ägeda PML-i kahjustusi kroonilistest ning alaägedatest demüeliniseeritud PML-i kahjustustest. Patsientidel, kelle magnetresonantstomograafia uuringutes ilmnenud kahjustused viitavad PML-ile, tuleb magnetresonantstomograafia protokoll laiendada, nii et see sisaldaks kontrastainega T1-kaalutud režiimi põletikuliste omaduste ja PML-i ning PML-IRIS-sündroomi (immuunsüsteemi reaktivatsiooni sündroom) tuvastamiseks, eriti järelkontrolli ajal.

Mööndakse, et väikeste ja asümptomaatiliste PML-i lesioonide tuvastamiseks magnetresonantstomograafia abil on vajalikud suured kogemused. Seega peavad õppematerjalid sisaldama adekvaatseid juhiseid ning magnetresonantstomograafia uuringute jagamiseks ja täiendava ekspertiisi saamiseks võib kasutada ka muid (nt veebipõhiseid) vahendeid.

JVC-vastaste antikehade indeks magnetresonantstomograafia uuringute sageduse juhtimiseks

Olemasolevad andmed viitavad sellele, et JVC-vastaste antikehade indeks korreleerub PML-i riskiga JVC-vastaste antikehade suhtes positiivsetel patsientidel, kes ei ole varem immunosupressante kasutanud. Siiski ei ole selge, kas indeksi hinnatud lävevahemikus on võimalik tuvastada kindl indeksi piirväärtus, mis oleks raviotsuste tegemisel optimaalselt kliiniliselt kasutatav. Tundlikkuse ja spetsiifilisuse tasakaalu selles vahemikus tuleb hoolikalt kaaluda. Tundlikkus erineb väga vähe indeksite 0,9 ja 1,5 vahel, kuid 1,5 juures spetsiifilisus paraneb. Praegu kättesaadavad andmed viitavad, et PML-i risk on väike indeksi korral, mis võrdub 0,9-ga või on sellest väiksem (ja väiksem kui varem prognoositud), ning suureneb oluliselt indeksi puhul üle 1,5 patsientidel, kes on saanud ravi Tysabriga üle 2 aasta. Varem immunosupressantravi saanud patsientidel ei täheldatud olulist erinevust indeksi mediaanis ilma PML-ita ja PML-iga patsientide vahel.

JCV-vastaste antikehade kontrollimine

Praegu soovitatakse JCV-vastaste antikehade suhtes negatiivseid patsiente kontrollida serokonversiooni suhtes kaks korda aastas. Uuringust STRATIFY-2 pärinevate andmete alusel antikehade indeksi stabiilsuse kohta jääb see soovitus kehtima.

Lisaks tuleb varem immunosupressante mittekasutanud ja väikese antikehade indeksiga patsiente samuti iga 6 kuu järel kontrollida, kui neid ravitakse kauem kui 2 aastat. Varem immunosupressante mittekasutanud ja JCV-vastaste antikehade suure tiitriga patsientidel ei ole edasine antikehade kontrollimine vajalik, sest tuleb kaaluda magnetresonantstomograafia sõeluuringute sagedamat tegemist, kui ravi natalizumabiga jätkatakse kauem kui 2 aastat.

JCV-vastaste antikehade ELISA test

55% positiivse serostaatuse eeldus natalizumabiga ravitud üldpopulatsiooni jaoks, mida kasutatakse PML-i riski algoritmi arvutustes, jääb vastuvõetavaks. Üldiselt olid positiivse serostaatuse tulemused esimese ja teise põlvkonna analüüse kasutades samasugused. Teise põlvkonna analüüsil puudub oluline mõju riski hinnangutele algoritmis.

Arvestades UNILABS-ist pärinevaid nelja EL-i riigi reaalmaailma andmeid, mis näitavad, et ülemine aastane serostaatuse muutumise sagedus võib olla isegi 16%, tuleb aastast (negatiivset või positiivset) serostaatuse muutumise sagedust arstile mõeldud teabes ja ravijuhistes uuendada. Lisaks tuleb selgitada, et patsiente, kelle JCV-vastaste antikehade proov on mis tahes ajal positiivne, võib pidada patsientideks, kelle PML-i suur risk on vähenenud, sõltumata mis tahes varasemate või järgmiste proovide tulemustest.

PML-i tekkimine pärast natalizumabi ravi lõpetamist

Kõik PML-i juhud natalizumabi saanud patsientidel esinesid 6 kuu jooksul pärast viimast infusiooni. Need leiud toetavad praegust ravimi omaduste kokkuvõtte soovitusi, et arstid peavad olema PML-i nähtude ja sümptomite suhtes valvsad ligikaudu 6 kuud pärast natalizumabi ravi lõpetamist ning samasugust jälgimisstrateegiat tuleb rakendada kuni 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Tähtis on uuendada pakendi infolehte seoses PML-i riskiga kuni 6 kuu jooksul pärast ravi lõpetamist Tysabriga.

PML-i riski prognoosimine

Õppematerjalis leiduv riski stratifitseerimise algoritm vaadatakse läbi, et lisada praegused hinnangud, mis on saadud natalizumabiga ravitud patsientide ühendatud uuringukohordist (uuringud STRATIFY-2, TOP, TYGRIS ja STRATA), ja JCV-vastaste antikehade indeks.

PML-i riski esile toovad eri meetodikad võivad täiendada praeguse algoritmi teavet ja annavad lisateavet arstidele, kui nad arutavad patsientidega ravi kasulikkust ja riski. Nimelt PML-i riski Kaplan-Meyeri analüüsi kasutamine koos algoritmiga võimaldab esitada PML-i kumulatiivset riski aja jooksul.

PML-i tekkimise biomarkerid

Hiljutised jõupingutused tuvastada biomarkereid on lubavad, kuid seni ei ole leitud uusi markereid, mida saaks kliinilises praktikas kasutada praeguse PML-i riski stratifitseerimise parandamiseks.

Kõige eeltoodu põhjal järeltas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et Tysabri kasulikkuse ja riski tasakaal jääb positiivseks, kui ravimiteabesse tehakse muudatused ja lisatakse riski vähendamise meetmed, nagu kirjeldatud allpool.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis vastu riskijuhtimiskava muudetud versiooni, mis kajastab menetluse käigus kokku lepitud muudatusi.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee nõustus vajadusega muuta arstile mõeldud teavet ja ravijuhiseid ning uuendas vastavalt õppematerjalide võtmelemente. Arstiteabe ja ravijuhise uus versioon on riskijuhtimiskava lisas. Lisaks uuendatakse patsiendi hoiatuskaarti ja ravi alustamise ning jätkamise vorme ja võetakse kasutusele uus ravi lõpetamise vorm.

Võeti vastu tervishoiutöötaja teatise sõnastus koos teabedastusplaaniga.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel alused

Arvestades, et

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas Euroopa Komisjoni poolt Tysabri (natalizumab) kohta algatatud määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohaselt menetlust.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas üle kõik müügiloa hoidja esitatud andmed PML-i riski kohta seoses Tysabriga, samuti muud menetluse jooksul saadud andmed ja neuroloogia teadusnõuanderühma arvamused.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et PML, mis diagnoositakse kui kliiniliselt asümptomaatiline, on magnetresonantstomograafia uuringuis sagedamini lokaliseerunud haigus koos suurema elumusega ja paremate kliiniliste lõpptulemustega kui sümptomaatiline PML. PML-i varane diagnoos näib olevat seotud paremate lõpptulemustega.
- Selle tulemusena soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et PML-i suurema riskiga patsientidel tuleb kaaluda PML-i sagedamaid magnetresonantstomograafia sõeluuringuid (nt iga 3–6 kuu järel), kasutades lühendatud magnetresonantstomograafia protokolle.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas samuti, et patsientidel, kes varem ei ole saanud ravi immunosupressantidega ja kes on JCV-vastaste antikehade suhtes positiivsed, on JCV-vastaste antikehade vastuse (indeksi) tase seotud PML-i tekkimise riskiga. Praegused tõendid viitavad, et risk suureneb koos antikehade indeksi suurenemisega, kuid puudub selge piirväärtus. Üle 2 aasta ravitud patsientidel on PML-i risk väike, kui indeks on kuni 0,9, ja risk suureneb oluliselt, kui indeks on üle 1,5.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitas, et väikese JCV-vastaste antikehade indeksiga patsiente, kes ei ole varem saanud immunosupressantide ravi, tuleb pärast 2-aastast ravi uuesti iga kuue kuu järel kontrollida.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee pidas samuti vajalikuks uuendada olemasolevat õppematerjali, eriti seoses PML-i tekkimise riski hinnangutega Tysabriga ravitud patsientidel.

Eeltoodu põhjal järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et Tysabri kasulikkuse ja riski tasakaal jääb positiivseks, kui ravimiteabesse tehakse kavandatud muudatused ja lisatakse täiendavad riski vähendamise meetmed.

Seega soovib ravimiohutuse riskihindamise komitee muuta Tysabri müügiloa tingimusi.

Inimravimite komitee arvamus

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel alustega, nõustus inimravimite komitee üldjärelduste ja soovitusel alustega.

Üldkokkuvõte

Inimravimite komitee leiab, et Tysabri kasulikkuse ja riski tasakaal jääb positiivseks, kui ravimiteabesse tehakse eelkirjeldatud muudatused.

Seetõttu soovitab inimravimite komitee muuta Tysabri müügiloa tingimusi.