

Liite IV

Tieteelliset johtopäätökset

Tieteelliset johtopäätökset

Tieteellinen näyttö Tysabrilla hoidetuilla potilailla ilmenevästä progressiivisesta multifokaalisesta leukoenkefalopatiasta (PML:stä) lisääntyy nopeasti. On saatu uutta tietoa kolmesta keskeisestä asiasta: riskiestimaateista, PML:n diagnosoinnista ennen kliinisten oireiden kehittymistä sekä anti-JC-viruksen vasta-aineista. On pohdittava, ovatko sääntelytoimet tarpeen uusien tietojen valossa.

Edellä esitetyn perusteella Euroopan komissio aloitti 29. huhtikuuta 2015 asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn ja pyysi virastoa arvioimaan edellä mainitut seikat ja niiden mahdollisen vaikutuksen Tysabrin hyöty-riskisuhteeseen. Euroopan komissio pyysi virastoa antamaan lausunnon siitä, onko tämän valmisteen myyntilupaan liittyvä sääntelytoimi tarpeen.

Koska pyyntö tehtiin lääketurvatoiminnasta saatujen tietojen arvioinnin perusteella, lääkevalmistekomitean (CHMP:n) olisi annettava lausunto lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC:n) suosituksen pohjalta.

Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Natalitsumabi on humanisoitu monoklonaalinen vasta-aine, joka vaikuttaa $\alpha 4\beta 1$ -adheesiomolekyylin alfa ketjuun. Tysabri (natalitsumabi) hyväksyttiin EU:ssa 27. kesäkuuta 2006, ja sitä käytetään tällä hetkellä ainoana taudin kulkua muuntavana lääkehoitona erittäin aktiivisessa aaltomaisesti etenevässä multippeliskleroosissa (MS-taudissa).

Natalitsumabi liittyy John Cunningham -viruksen (JCV) aiheuttaman progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML:n) puhkeamiseen. PML:n puhkeamisella MS-taudissa on vakavia prognostisia seurauksia, sillä se johtaa kuolemaan noin 20 prosentilla potilaista tai vakavaan vammautumiseen 40 prosentilla eloonjääneistä. Natalitsumabiin liittyvän PML:n kliinisen kuvan ei katsota eroavan klassisesta PML:stä. Siinä esiintyy kognitiivisia häiriöitä yli puolella potilaista motoriikkaan liittyvien oireiden, ataksian ja neurovisuaalisten häiriöiden lisäksi sekä dysfasiaa tai agnosiaa yli 40 prosentissa tapauksista.

Natalitsumabin hyväksymisen jälkeen on tunnistettu kolme keskeistä PML:n riskitekijää:

- JCV-spesifit vasta-aineet
- hoidon pidentynyt kesto (potilasta hoidettu > 24 kuukautta)
- potilaalle annettu immunosuppressiivinen hoito.

Potilailla, joilla on kaikki kolme PML:n riskitekijää, on huomattavasti suurempi riski saada PML kuin muilla. Sen vuoksi Tysabrin osalta on toteutettava joukko PML:ään liittyviä riskinminimointitoimia.

PML:n diagnosointi ennen kliinisten oireiden kehittymistä

Toukokuuhun 2015 mennessä maailmanlaajuisesti 142 958 potilasta oli saanut natalitsumabia; määrä vastaa 432 814 potilasvuoden altistumista. Kesäkuun 4. päivään mennessä 2015 on ilmoitettu yhteensä 566 PML-tapausta, joista 133 potilasta on kuollut (23,5 prosenttia PML-potilaista). Eloonjääneille potilaille on usein kehittynyt vakavia sairauksia, joihin liittyy vakava ja pysyvä vammautuminen.

Lisäksi on ilmoitettu 62 PML-potilaasta (10,9 prosenttia), joille on puhjennut oireeton PML. Yhdysvalloista on ilmoitettu 10 tapausta, ja suurin osa oireettomista PML-tapauksista on siis ilmoitettu EU:sta ja muualta maailmasta (83 %, 52/62). Vaikka oireettomilla PML-potilailla oli periaatteessa samat lähtötilanteen kliiniset ominaisuudet kuin oireilevilla potilailla, oireettomista potilaista useammalla sairaus oli magneettikuvauksen perusteella paikallisempi (64 prosentilla oli yhden aivolohkon PML) diagnoosin tekemisen aikana kuin oireilevilla potilailla (36 prosenttia).

Koska oireettomien potilaiden diagnoosi tehtiin nopeammin kuin oireilevien potilaiden, on mahdollista, että immuniteetti on alkanut elpyä aikaisemmin natalitsumabilääkityksen lopettamisen vuoksi. Mikä tärkeintä, seurausten osalta oireettomien potilaiden vammautuminen vaikutti olevan ajan myötä lievempää, ja heistä suurempi osuus pysyi elossa oireileviin potilaisiin verrattuna (95 prosenttia vs. 74 prosenttia). Nämä tiedot vahvistavat aiemmat havainnot, joiden mukaan PML:n varhainen diagnosointi on ratkaisevaa pysyvän aivovaurion vakavuuden rajoittamisessa, ennen kuin immuniteetin elpyminen saavutetaan, ja ne myös voimistavat tarvetta ottaa käyttöön strategioita, joilla mahdolliset PML-tapaukset voidaan tunnistaa mahdollisimman varhain, mahdollisuuksien mukaan ennen PML:n kliinisten oireiden kehittymistä.

Oireettomat PML-tapaukset tunnistettiin tavanomaisessa magneettikuvauksessa. Magneettikuvauksen katsotaan olevan tarkka menetelmä, jolla voidaan tunnistaa myös pienet ja oireettomat PML-leesiot. Koska PML on diagnosoitava mahdollisimman varhain, hoidettaessa potilaita, joilla on suuri PML:n kehittymisen riski, hoitohenkilökunnan on oltava hyvin valppaana ja jopa kajoaviin diagnostisiin toimenpiteisiin, kuten magneettikuvaukseen, on ryhdyttävä viipymättä. Vaikka nyt saatavilla oleva näyttö on vähäistä (esimerkiksi potilasmäärät ovat vähäiset, tiedot PML-potilaille tehtyjen magneettikuvausten tiheydestä puuttuvat, magneettikuvausseulonnoissa on vääriä positiivisia ja vääriä negatiivisia löydöksiä), erityisesti ne potilaat, joilla on suuri PML:n kehittymisen riski, voivat hyötyä tiheämmin tehdyistä magneettikuvauksista, koska aivojen säännöllinen magneettikuvaus todennäköisesti edistää PML:n toteamista varhain, jo ennen oireiden kehittymistä, jolloin myös hoidon tulokset ovat paremmat.

Julkaistujen tietojen mukaan potilaille, joilla katsotaan olevan suuri PML:n kehittymisen riski ja jotka jatkavat natalitsumabihoitoa yli kahden vuoden ajan, voi olla hyötyä tiheämmin, 3–6 kuukauden välein tehtävästä magneettikuvausseulonnasta.

Asiantuntijat näyttävät olevan yhtä mieltä siitä, että tavanomainen magneettikuvausseulonta mahdollisten PML-leesioiden varalta voidaan tehdä ilman gadoliniumtehostetta. Natalitsumabilla hoidetuille MS-potilaille, joilla on suuri PML:n kehittymisen riski, suositellaan aivojen magneettikuvausta käyttämällä protokollaa, joka sisältää FLAIR-sekvenssin sekä T2- ja diffuusiopainotuksen. Lisääntyvä näyttö osoittaa, että T2-FLAIR on herkin sekvenssi PML:n havaitsemiseen. Diffuusiopainotettu kuvantaminen on erittäin herkkä akuutin demyelinaation havaitsemiseen, ja se voi myös auttaa erottamaan akuutit PML-leesiot kroonisista ja subakuuteista demyelinoivista PML-leesioista. Jos potilailla havaitaan magneettikuvauksessa PML:ään viittaavia leesioita, magneettikuvausprotokollaan tulisi lisätä kontrastiparannettu T1-painotettu kuvantaminen tulehduksellisten muutosten sekä PML:n ja PML-IRIS-oireyhtymän mahdollisen samanaikaisuuden havaitsemiseksi etenkin seurannan aikana.

Tiedetään, että pienten ja oireettomien PML-leesioiden tunnistaminen magneettikuvauksessa edellyttää suurta asiantuntemusta. Siitä on annettava riittävät ohjeet perehdytysmateriaalissa, ja myös muita (esimerkiksi verkkopohjaisia) välineitä voidaan käyttää magneettikuvien jakamiseen ja lisääsiantuntemuksen hankkimiseen.

Anti-JCV-vasta-ainetuotantoa kuvaava indeksi ohjeeksi magneettikuvausseurannan tiheyden määrittämiseen

Tällä hetkellä saatavissa olevat tiedot viittaavat siihen, että anti-JCV-vasta-ainetuotantoa kuvaava indeksi korreloi PML:n riskin kanssa anti-JCV-vasta-ainepositiivisilla potilailla, jotka eivät ole käyttäneet immunosuppressiivisia lääkkeitä aiemmin. On kuitenkin epäselvää, voidaanko arvioituista indeksirajoista määrittää yksittäinen indeksin rajakohta, joka olisi optimaalisesti hyödynnettävissä kliinisessä käytännössä hoitopäätösten kannalta. Herkkyyden ja spesifisyyden tasapainoa tässä vaihteluvälissä on pohdittava huolellisesti. Herkkyys vaihtelee hyvin vähän, kun indeksi on 0,9–1,5, mutta spesifisyys paranee, kun indeksi on 1,5. Tämänhetkisen näytön mukaan PML:n riski on pieni, kun indeksi on yhtä suuri kuin tai pienempi kuin 0,9 (ja pienempi kuin on

arvioitu aiemmin), ja potilailla, joita on hoidettu Tysabrilla yli kaksi vuotta, se suurenee huomattavasti indeksin ollessa yli 1,5. Jos potilaat olivat saaneet aikaisemmin immunosuppressiivista hoitoa, mediaani-indeksissä ei havaittu merkittävää eroa PML-potilaiden ja muiden potilaiden välillä.

Anti-JCV-vasta-aineiden testaus

Tällä hetkellä suositellaan, että anti-JCV-vasta-ainenegatiiviset potilaat on testattava serokonversion varalta kahdesti vuodessa. STRATIFY-2-tutkimuksesta saatujen vasta-aineindeksin vakautta koskevien tietojen perusteella tämä suositus on syytä pitää voimassa.

Lisäksi potilaat, joita ei ole hoidettu immunosuppressiivisilla lääkkeillä aikaisemmin ja joiden vasta-aineindeksi on pieni, on testattava kuuden kuukauden välein, jos heitä on hoidettu Tysabrilla yli kaksi vuotta. Vasta-aineiden testaamisen jatkamista ei edellytetä potilailta, joita ei ole hoidettu immunosuppressiivisilla lääkkeillä aikaisemmin ja joiden anti-JCV-vasta-aineindeksi on suuri, koska heille on harkittava tiheämmin tehtävää magneettikuvausseulontaa, jos natalitsumabihoitoa on annettu yli kaksi vuotta.

Anti-JCV-vasta-aineiden ELISA-testi

PML:n riskin algoritmilaskelmissa käytetty oletus, jonka mukaan koko natalitsumabilla hoidetusta populaatiosta serostatus on positiivinen 55 prosentilla, on edelleen hyväksyttävä. Positiiviset serostatustulokset olivat yleensä samanlaiset käytettäessä ensimmäisen ja toisen sukupolven määrityksiä. Toisen sukupolven määrittäminen ei vaikuta algoritmin sisäisiin riskiestimaatteihin merkittävästi.

Kun otetaan huomioon käytännöstä saadut, UNILABSin neljästä EU-maasta peräisin olevat tiedot, jotka osoittavat, että serostatuksen vuotuisen muuttumisen yläraja voi olla jopa 16 prosenttia, lääkäreille tarkoitetuissa perehdytys- ja hoito-ohjeissa olevaa serostatuksen vuotuista muutosta (negatiivisesta positiiviseksi) koskevat tiedot on päivitettävä. Lisäksi on selvennettävä, että potilailla, jotka saavat anti-JCV-vasta-ainetestistä positiivisen tuloksen milloin tahansa, on katsottava olevan suurentunut PML:n kehittymisen riski riippumatta aikaisemmasta tai seuraavasta vasta-ainetestin tuloksesta.

PML:n kehittyminen natalitsumabihoidon lopettamisen jälkeen

Kaikki PML-tapaukset natalitsumabia saaneilla potilailla ilmenivät kuuden kuukauden kuluessa viimeisestä infuusiosta. Nämä löydökset tukevat valmisteyhteenvedossa nyt olevaa suositusta, jonka mukaan lääkäreiden on oltava valppaina PML:n merkkien ja oireiden ilmaantumisen varalta noin kuuden kuukauden ajan natalitsumabihoidon lopettamisen jälkeen ja että samaa seurantastrategiaa on noudatettava kuusi kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen. On tärkeää, että pakkausseloste päivitetään lisäämällä siihen maininta PML:n kehittymisen riskistä kuuden kuukauden ajan Tysabrin lopettamisen jälkeen.

PML-riskin estimointi

Perehdytysmateriaalissa olevaa riskistratifikaatioalgoritmia tarkistetaan lisäämällä siihen nykyiset estimaatit, jotka on johdettu natalitsumabilla hoidettujen potilaiden yhdistetystä tutkimuskohortista (STRATIFY-2-, TOP-, TYGRIS- ja STRATA-tutkimukset), ja anti-JCV-vasta-aineindeksi.

Muut PML:n riskiä koskevat esitykset, joissa on käytetty eri menetelmiä, voivat täydentää nykyiseen algoritmiin sisältyviä tietoja, ja lääkärit saavat niistä lisätietoja keskustellessaan

potilaiden kanssa lääkityksen hyödyistä ja riskeistä. Etenkin jos algoritmin lisäksi esitetään Kaplan-Meierin analyysi PML:n riskistä, olisi mahdollista näyttää PML:n kumulatiivinen riski ajan myötä.

PML:n kehittymiseen viittaavat biomarkerit

Viimeaikaiset mahdollisten biomarkkereiden tunnistamiseen tähtäävät pyrkimykset ovat lupaavia, mutta vielä ei ole kuitenkaan voitu tunnistaa uusia markkereita, joita voitaisiin käyttää kliinisessä käytännössä parantamaan nykyistä PML:n riskistratifiointia.

Kaiken edellä esitetyn perusteella PRAC katsoi, että Tysabrin hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa edellyttäen, että tuotetietoihin tehdään muutoksia ja että toteutetaan muita riskinminimointitoimia jäljempänä kuvatun mukaisesti.

PRAC hyväksyi tarkistetun version riskinhallintasuunnitelmasta (RMP), johon oli lisätty menettelyn aikana hyväksytyt muutokset.

PRAC päätti, että lääkäreille tarkoitettuja perehdytys- ja hoito-ohjeita on tarpeen muuttaa, ja se päivitti perehdytysmateriaalin keskeiset osat tämän mukaisesti. Lääkäreille tarkoitettujen perehdytys- ja hoito-ohjeiden päivitetyn version malli on riskinhallintasuunnitelman liitteenä. Lisäksi päivitetään myös potilaskortti sekä hoidon aloittamis- ja lopettamislomakkeet ja otetaan käyttöön uusi hoidon lopettamislomake.

Terveydenhuollon ammattilaisille tarkoitettujen tiedotteiden sanamuoto ja viestintäsuunnitelma on hyväksytty.

PRACin suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- PRAC arvioi Tysabria (natalitsumabia) asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisessa menettelyssä, jonka Euroopan komissio oli aloittanut.
- PRAC arvioi kaikki myyntiluvan haltijan esittämät tiedot Tysabriin liittyvästä PML:n riskistä sekä muut menettelyn aikana toimitetut tiedot ja neurologian tieteellisen neuvonnan työryhmän esittämät näkemykset.
- PRAC katsoi, että PML, joka on diagnoosin tekemisen aikaan kliinisesti oireeton, on magneettikuvauksen perusteella enemmän paikallinen sairaus, johon liittyvä eloonjäämisaste ja kliiniset hoitotulokset ovat paremmat kuin oireita aiheuttavassa PML:ssä. PML:n varhaisen diagnosoinnin ja parempien hoitotulosten välillä näyttää olevan yhteys.
- Näin ollen PRAC suositteli, että potilaita, joilla on kasvanut PML:n kehittymisen riski, seulotaan magneettikuvauksella normaalia tiheämmin (esimerkiksi 3–6 kuukauden välein) PML:n varalta käyttäen suppeampaa magneettikuvausprotokollaa.
- Lisäksi PRAC katsoi, että potilailla, joita ei ole hoidettu aikaisemmin immunosuppressiivisilla lääkkeillä ja jotka ovat anti-JCV-vasta-ainepositiivisia, anti-JCV-vasta-ainevasteen (indeksin) taso liittyy PML:n kehittymisen riskiin. Tämänhetkisen näytön mukaan riski kasvaa vasta-aineindeksin suurentuessa, mutta selvää raja-arvoa ei kuitenkaan ole. Potilailla, joita on hoidettu yli kaksi vuotta, PML:n riski on pienempi, kun indeksin arvo on 0,9 tai vähemmän, ja se suurenee merkittävästi, kun arvo on yli 1,5.
- PRAC suositteli, että potilaat, joiden anti-JCV-vasta-aineindeksi on pieni ja jotka eivät ole saaneet immunosuppressiivista hoitoa aikaisemmin, testataan uudestaan kuuden kuukauden välein, kun heidän hoitonsa on kestänyt kaksi vuotta.

- PRAC piti myös tarpeellisena päivittää nykyistä perehdytysmateriaalia etenkin PML:n kehittymisen riskiestimaattien osalta Tysabrilla hoidettujen potilaiden kohdalla.

Käiken edellä esitetyn perusteella komitea katsoi, että Tysabrin hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa edellyttäen, että tuotetietoihin tehdään sovitut muutokset ja että riskinminimoinnin lisätoimet toteutetaan.

Näin ollen komitea suosittelee, että Tysabrin myyntiluvan ehtoja muutetaan.

Lääkevalmistekomitean lausunto

Arvioituaan lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen lääkevalmistekomitea hyväksyy lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean yleiset johtopäätökset ja suosituksen perusteet.

Johtopäätökset

Lääkevalmistekomitea katsoi, että Tysabrin hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan tuotetietoihin tehdään edellä kuvatut muutokset.

Näin ollen lääkevalmistekomitea suosittelee, että Tysabrin myyntiluvan ehtoja muutetaan.