

Anness IV

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konklużjonijiet xjentifiċi

L-evidenza xjentifika dwar il-lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML) f'pazjenti kkurati b'Tysabri qed tiżdied b'rata mgħaġġla. Saret disponibbli informazzjoni ġdida dwar tliet kwistjonijiet ewlenin: l-istimi tar-riskju; id-dijanjożi ta' PML qabel l-iżvilupp tas-sintomi kliniċi; u l-antikorpi kontra l-virus ta' JC. Huwa meħtieġ li jiġi kkunsidrat jekk hijiex neċessarja azzjoni regolatorja fid-dawl ta' dawn l-elementi l-ġodda.

Fid-dawl ta' dak li ntqal hawn fuq, fid-29 ta' April 2015 il-Kummissjoni Ewropea bdiet proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, u talbet lill-Aġenzija sabiex tivvaluta l-elementi ta' hawn fuq u l-impatt potenzjali tagħhom fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Tysabri. Il-KE talbet lill-Aġenzija sabiex tagħti l-opinjoni tagħha dwar jekk hijiex meħtieġa azzjoni regolatorja fir-rigward tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għal dan il-prodott.

Minħabba li t-talba tirriżulta mill-evalwazzjoni tad-data li tirriżulta mill-attivitajiet ta' farmakoviġilanza, l-opinjoni għandha tiġi adottata mill-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP) abbażi ta' rakkomandazzjoni mill-Kumitat tal-Evalwazzjoni tar-Riskju fil-qasam tal-Farmakoviġilanza (PRAC).

Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika mill-PRAC

Natalizumab huwa antikorp monoklonali umanizzat immirat lejn il-katina- α tal-molekula ta' adeżjoni $\alpha 4\beta 1$. Tysabri (natalizumab) kien approvat fl-UE fis-27 ta' Ġunju 2006 u attwalment huwa indikat bħala monoterapija li timmodifika l-marda fi sklerożi multipla (MS) attiva ħafna li tirkadi u tbatti.

Natalizumab huwa assoċjat mal-bidu ta' lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML), li hija kkaġunata mill-virus ta' John Cunningham (JCV). Il-bidu ta' PML fl-MS għandu implikazzjonijiet pronjożi serji, minħabba li jwassal għal mewt f'bejn wieħed u ieħor 20 % tal-pazjenti jew għal diżabilità serja f'40 % ta' dawk li jibqgħu ħajjin. Il-preżentazzjoni klinika ta' PML assoċjata ma' natalizumab titqies mhux distinta mill-PML klassika, u tikkonsisti f'disturbi konjittivi f'aktar min-nofs il-pazjenti flimkien ma' sintomi motorji, atassja, disturbi newroviżivi, u disfażja jew anjożja f'aktar minn 40 % tal-każijiet.

Sa mill-awtorizzazzjoni ta' natalizumab, ġew identifikati tliet fatturi tar-riskju ewlenin għall-PML:

- il-preżenza ta' antikorpi speċifiċi għall-JCV,
- iż-żieda fit-tul taż-żmien tal-kura (ikkurati > 24 xahar),
- storja ta' terapija immunosuppressiva.

Pazjenti li għandhom it-tliet fatturi kollha tar-riskju ta' PML għandhom riskju kunsiderevolment ogħla ta' PML. Għaldaqstant huwa fis-seħħ għadd ta' miżuri għall-minimizzazzjoni tar-riskju fir-rigward tal-PML għal Tysabri.

Dijanjożi ta' PML qabel l-iżvilupp ta' sintomi kliniċi

Sa minn Mejju 2015, 142,958 pazjent irċevew natalizumab mad-dinja kollha b'432,814 sena tal-pazjent ta' esponiment. Total ta' 566 każ ta' PML kienu rrapportati globalment mill-4 ta' Ġunju 2015, li minnhom mietu 133 pazjent (23.5 % tal-pazjenti b'PML). Pazjenti li jibqgħu ħajjin sikwit ikollhom morbidità serja assoċjata ma' diżabilità serja u permanenti.

Fi tnejn u sittin pazjenti b'PML (10.9 %) giet irrapportata PML b'bidu asintomatiku. Filwaqt li ġew irrapportati 10 każijiet fl-Istati Uniti, il-biċċa l-kbira tal-każijiet asintomatiċi kienu rrapportati mill-UE/ROW (83 %, 52/62). Għalkemm pazjenti asintomatiċi b'PML ġeneralment kellhom karatteristiċi

kliniċi fil-linja bażi simili meta mqabbla ma' pazjenti sintomatiċi, proporzjon ogħla ta' pazjenti asintomatiċi pprezentaw aktar mard lokalizzat (64 % PML unilobar) fl-Immaġni tar-Reżonanza Manjetika (MRI) fiż-żmien meta saret id-dijanjożi meta mqabbla ma' pazjenti sintomatiċi b'PML (36 %). Iż-żmien iqsar għad-dijanjożi ta' pazjenti asintomatiċi meta mqabbla ma' pazjenti sintomatiċi jista' jkun li ppermetta rikostituzzjoni immuni aktar bikrija wara t-twaqqif ta' natalizumab. Fuq kolloxx, f'termini ta' eżiti, il-pazjenti asintomatiċi ġew osservat li kellhom anqas akkumulazzjoni ta' diżabilità maż-żmien u rati ta' sopravivenza ogħla meta mqabbla ma' pazjenti asintomatiċi (95 % vs. 74 %). Din id-data tikkonferma osservazzjonijiet preċedenti li dijanjożi bikrija tal-PML hija essenzjali biex jiġi limitat il-grad ta' ħsara permanenti fil-moħħ qabel ma tkun tista' tintlaħaq ir-rikostituzzjoni immuni, u ssaħħaħ il-ħtieġa li jiġu stabbiliti strateġiji għal identifikazzjoni kemm jista' jkun kmieni ta' każijiet potenzjali ta' PML, jekk possibbli qabel l-iżvilupp ta' sintomi kliniċi ta' PML.

Każijiet asintomatiċi ta' PML kienu identifikati permezz ta' MRI ta' rutina. L-MRI hija meqjusa bħala metodu sensitiv sabiex jiġi identifikati anke leżjonijiet żgħar u asintomatiċi ta' PML. Meta wieħed iqis id-dijanjożi severa ta' PML, livell għoli ta' vigilanza u limitu baxx anke għal miżuri u interventi dijanjostiċi invażivi bħall-MRI huma ġġustifikati għall-ġestjoni ta' pazjenti b'riskju għoli li jiżviluppaw PML. Minkejja l-limitazzjonijiet tal-evidenza attwalment disponibbli bħal numri żgħar, nuqqas ta' informazzjoni dwar il-frekwenza tal-MRI f'pazjenti b'PML, rata pożittiva falza u negattiva falza tal-eżamijiet tal-MRI, il-pazjenti b'riskju għoli li jiżviluppaw PML jistgħu b'mod partikolari jibbenefikaw minn MRIs aktar frekwenti minnha bħal li MRI perjodiċi tal-moħħ x'aktarx li jipprovdu detezzjoni aktar bikrija ta' PML, anke qabel ma jiżviluppaw is-sintomi, u sussegwentement riżultati aħjar.

Data ppubblikata tissuggerixxi li pazjenti li jitqies li huma f'riskju għoli li jiżviluppaw PML u li jkomplu bil-kura ta' natalizumab wara sentejn ta' kura jistgħu jibbenefikaw minn eżamijiet tal-MRI aktar frekwenti eż. kull 3 sa 6 xhur.

Jidher li hemm qbil bejn l-esperti li eżamijiet tal-MRI ta' rutina għal leżjonijiet suspettati ta' PML jistgħu jitwettqu mingħajr titjib b'gadolinium. Għal pazjenti b'MS ikkurati b'natalizumab, li huma f'riskju għoli ta' PML, huma rakkomandati eżamijiet tal-MRI tal-moħħ permezz ta' protokoll li jinkludi immaġnijiet FLAIR (irkupru tal-inverżjoni attenwat mill-fluwidu), ippeżat b'T2 u ppeżat b'diffużjoni. Evidenza dejjem tiżdied tindika li T2-FLAIR huwa l-aktar sekwenza sensitiva biex tiġi rilevata PML. L-immaġnijiet ippeżati b'diffużjoni huma sensitivi ħafna għar-rappreżentazzjoni ta' demajlinizzazzjoni akuta u jistgħu wkoll jgħinu d-differenzjazzjoni ta' leżjonijiet akuti ta' PML minn leżjonijiet kroniċi u subakuti demajlinizzanti tal-PML. F'pazjenti b'leżjonijiet tal-MRI li jissuggerixxu PML, il-protokoll tal-MRI għandu jiġi estiż sabiex jinkludi immaġnijiet ippeżati b'T1 b'kuntrast imtejjeb sabiex jiġi rilevati karatteristiċi infjammatorji u l-koinċidenza possibbli ta' PML u PML-IRIS (Sindrome Infjammatorja tar-Rikostituzzjoni Immuni), b'mod partikolari waqt l-eżamijiet ta' wara.

Huma rikonoxxut li huwa meħtieġ għarfien tekniku ta' livell għoli għall-identifikazzjoni ta' leżjonijiet żgħar u asintomatiċi ta' PML permezz tal-MRI. Għaldaqstant, hemm il-ħtieġa li tiġi pprovduta gwida adegwata fil-materjal edukattiv u jistgħu jiġu esplorati wkoll għodod oħrajn (eż. ibbażati fuq l-internet) għall-qsim tal-MRIs u konsultazzjoni ta' għarfien tekniku addizzjonali.

Indiċi tal-antikorp kontra l-JCV għall-iggwidar tal-frekwenza tal-monitoraġġ tal-MRI

Id-data disponibbli sal-lum tissuggerixxi li l-indiċi tal-antikorp kontra l-JCV huwa korrelat mar-riskju ta' PML f'pazjenti pożittivi għall-antikorp kontra l-JCV mingħajr użu immunosuppressanti minn qabel. Madankollu, mhuwiex ċar jekk punt tal-qtugħ tal-indiċi wieħed jistax jiġi identifikat fi ħdan il-firxa ta' limiti tal-indiċi vvalutati li se jipprovdu utilità klinika ottimali f'termini ta' deċiżjonijiet dwar il-kura. Il-bilanċ bejn is-sensittività u l-ispeċifità f'din il-firxa jeħtieġ li jitqies sew. Is-sensittività ftit li xejn hija differenti bejn l-indiċi ta' 0.9 u 1.5 iżda hemm speċifità mtejba

b'1.5. L-evidenza attwalment disponibbli tissuggerixxi li r-riskju ta' PML huwa baxx f'indici daqs jew taht 0.9 (u aktar baxxa milli stmat qabel) u jizdied b'mod sostanzjali 'l fuq minn 1.5 ghal pazjenti li kienu fuq kura b'Tysabri ghal aktar minn sentejn. Ghal pazjenti b'kura immunosuppressanti minn qabel, ma kinitx osservata differenza sinifikanti fl-indici medjan bejn pazjenti b'PML u minghajr PML.

Ittestjar għall-antikorp kontra I-JCV

Attwalment huwa rakkomandat li l-pazjenti li huma negattivi għall-antikorp kontra I-JCV għandhom ikunu ttestjati għal serokonverzjoni darbtejn fis-sena. Abbażi tad-data dwar l-istabilità tal-indici tal-antikorp minn STRATIFY-2 ir-rakkomandazzjoni għandha tinzamm.

Barra minn hekk pazjenti minghajr użu immunosuppressanti minn qabel u indici baxx tal-antikorp għandhom ukoll jiġu ttestjati kull 6 xhur jekk jiġu kkurati għal aktar minn sentejn. Ghal pazjenti minghajr użu immunosuppressanti minn qabel u b'indici għoli tal-antikorp kontra I-JCV mhux meħtieġ aktar ittestjar għall-antikorp, peress li għandhom jiġu kkunsidrati eżamijiet tal-MRI aktar frekwenti jekk il-kura b'natalizumab titkompla għal aktar minn sentejn.

ELISA għall-antikorp kontra I-JCV

Is-suppożizzjoni ta' serostatus pożittiv b'55 % għall-popolazzjoni globali kkurata b'natalizumab li ntużat fil-kalkolazzjonijiet tal-algoritmu tar-riskju tal-PML tibqa' aċċettabbli. B'mod ġenerali, ir-riżultati tas-serostatus pożittiv permezz tal-assaġġi tal-ewwel u t-tieni ġenerazzjoni kienu simili. M'hemm l-ebda impatt sinifikanti tal-assaġġ tat-tieni ġenerazzjoni fl-istimi tar-riskju fi ħdan l-algoritmu.

Meta wiehed iqis id-data mid-dinja reali minn UNILABS minn erba' pajjiżi tal-UE li turi li l-ogħla bidla annwali fir-rata tas-serostatus tista' tilhaq is-16 %, il-bidla fir-rata tas-serostatus (negattiva sa pożittiva) fl-Infommazzjoni għat-Tabib u Linji Gwida għall-Immaniġġjar teħtieġ li tiġi aġġornata. Barra minn hekk, jeħtieġ li jiġi cċarat li pazjenti li jittestjaw pożittiv għall-antikorp kontra I-JCV fi kwalunkwe żmien għandhom jitqiesu li jegħlbu zieda fir-riskju ta' PML, indipendentement minn kwalunkwe riżultat tat-test għall-antikorp minn qabel jew sussegwenti.

Żvilupp tal-PML wara t-twaqqif ta' natalizumab

Il-każijiet kollha ta' PML f'pazjenti li rċevew natalizumab seħħew fi żmien 6 xhur mill-aħħar infużjoni. Dawn is-sejbiet jappoġġjaw ir-rakkomandazzjoni attwali tal-SmPC li t-tobba għandhom jibqgħu vigili għas-sinjali u s-sintomi tal-PML għal bejn wiehed u ieħor 6 xhur wara t-twaqqif ta' natalizumab, u li l-istess strategija ta' monitoraġġ għandha tapplika sa 6 xhur wara t-twaqqif. Huwa importanti li l-fuljett ta' tagħrif jiġi aġġornat fir-rigward tar-riskju ta' PML sa 6 xhur wara t-twaqqif ta' Tysabri.

Stima tar-riskju tal-PML

L-algoritmu tal-istratifikazzjoni tar-riskju fil-materjal edukattiv se jiġi rivedut sabiex jinkludi l-istimi attwali miksuba minn koorti ta' studji miġbura (studji STRATIFY-2, TOP, TYGRIS u STRATA) ta' pazjenti kkurati b'natalizumab, u sabiex jinkorpora l-indici tal-antikorp kontra I-JCV.

Prezentazzjonijiet supplimentali tar-riskju ta' PML permezz ta' metodoloġiji differenti jistgħu jkunu kumplementarji għall-informazzjoni fi ħdan l-algoritmu attwali u se jipprovdu informazzjonali addizzjonali lit-tobba hekk kif jidhru għal diskussjonijiet dwar il-benefiċċju/riskju mal-pazjenti tagħhom. B'mod partikolari, l-inkluzjoni ta' analiżi ta' Kaplan-Meier tar-riskju ta' PML flimkien mal-algoritmu tippermetti l-prezentazzjoni tar-riskju kumulattiv ta' PML maż-żmien.

Bijomarkaturi tal-iżvilupp tal-PML

L-isforzi riċenti sabiex jiġu identifikati l-bijomarkaturi potenzjali huma promettenti iżda s'issa għadhom ma rriżultawx fl-identifikazzjoni ta' markaturi ġodda li jistgħu jintużaw fil-prattika klinika sabiex tittejjeb l-istratifikazzjoni tar-riskju ta' PML eżistenti.

Fid-dawl ta' dak kollu li ntqal hawn fuq, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Tysabri jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi fl-informazzjoni tal-prodott u miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju addizzjonali kif deskritt hawn taħt.

Il-PRAC adotta verżjoni riveduta tal-Pjan ta' Ġestjoni tar-Riskju (RMP) li tirrifletti l-emendi miftiehma waqt il-proċedura.

Il-PRAC qabel dwar il-bżonn li tiġi emendata l-informazzjoni għat-tabib u l-linji gwida għall-immaniġġjar u aġġorna l-elementi ewlenin tal-materjal edukattiv kif xieraq. Mudell tal-informazzjoni għat-tabib u linji gwida għall-immaniġġjar aġġornati jinstab mehmuż mal-RMP. Barra minn hekk, il-kard tat-twissija tal-pazjent u l-bidu tal-kura u l-formoli ta' kontinwazzjoni ġew aġġornati wkoll, u ġiet introdotta formola ġdida għat-twaqqif tal-kura.

Il-kliem ta' Komunikazzjoni Diretta tal-Professjonisti fil-Qasam tas-Saħħa ġie adottat, flimkien ma' pjan ta' komunikazzjoni.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni PRAC

Billi

- Il-PRAC ikkunsidra Tysabri (natalizumab) fil-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, li nbdiel mill-Kummissjoni Ewropea.
- Il-PRAC irreveđa d-data kollha ppreżentata mill-MAH dwar ir-riskju ta' PML b'rabta ma' Tysabri, kif ukoll data oħra li ssir disponibbli waqt il-proċedura u l-opinjoni espressi mill-grupp ta' konsulenza xjentifika newroloġika.
- Il-PRAC ikkonkluda li PML li hija klinikament asintomatika fid-dijanjożi tirrappreżenta mard lokalizzat aktar frekwenti fl-MRI, b'rata oġħla ta' sopravivenza u eżitu kliniku aħjar meta mqabbel ma' PML sintomatika. Dijanjożi bikrija ta' PML tidher li hija assoċjata ma' titjib fl-eżiti.
- Konsegwentement, il-PRAC irrakkomanda li għandhom jitqiesu eżamijiet tal-MRI ta' PML aktar frekwenti (eż. kull 3-6 xhur) permezz ta' protokoll imqassar tal-MRI f'pazjenti f'riskju oġħla li jiżviluppaw PML.
- Il-PRAC ikkonkluda wkoll li, f'pazjenti li ma rċevewx terapija immunosuppressanti minn qabel u huma pożittivi għall-antikorp kontra l-JCV, il-livell ta' rispons (indici) tal-antikorp kontra l-JCV huwa assoċjat mar-riskju li tiġi żviluppata PML. L-evidenza attwali tissuggerixxi li r-riskju jiżdied b'żieda fl-indici tal-antikorp iżda m'hemmx valur ta' limitu ċar. F'pazjenti kkurati għal aktar minn sentejn, ir-riskju ta' PML huwa baxx fil-valuri tal-indici ta' 0.9 jew anqas, u jiżdied b'mod sostanzjali b'valuri 'l fuq minn 1.5.
- Il-PRAC irrakkomanda li l-pazjenti b'indici tal-antikorp kontra l-JCV baxx li ma rċevewx terapija immunosuppressanti minn qabel għandhom jerġġu jiġu ttestjati kull sitt xhur meta jilħqu l-punt tal-kura ta' sentejn.
- Il-PRAC jikkunsidra wkoll neċessarju li l-materjal edukattiv eżistenti jiġi aġġornat, b'mod partikolari fir-rigward tal-istimi tar-riskju ta' żvilupp ta' PML f'pazjenti kkurati b'Tysabri.

Fid-dawl ta' dak li ntqal hawn fuq, il-Kumitat ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Tysabri jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi miftiehma fl-informazzjoni tal-prodott u miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju addizzjonali.

Konsegwentement, il-Kumitat irrakkomanda l-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Tysabri.

Opinjoni tas-CHMP

Wara li ġew riveduti r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP qabel mal-konklużjonijiet u r-raġunijiet generali għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC.

Konklużjoni ġenerali

Konsegwentement, is-CHMP ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Tysabri jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi fl-informazzjoni tal-prodott deskritti hawn fuq.

Għaldaqstant is-CHMP jirrakkomanda l-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' Tysabri.