

Anhang IV

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Die wissenschaftlichen Erkenntnisse zu progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML) nehmen bei Patienten, die mit Tysabri behandelt werden, rasch zu. Es gibt neue Informationen zu drei zentralen Themen: Risikoeinschätzungen; der PML-Diagnose bereits vor Auftreten klinischer Symptome; Anti-JC-Virus-Antikörpern. Angesichts dieser neuen Aspekte muss geprüft werden, ob Regulierungsmaßnahmen erforderlich sind.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Punkte leitete die Europäische Kommission am 29. April 2015 ein Verfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 2004 ein und beauftragte die Agentur mit der Prüfung der oben genannten Aspekte und ihren möglichen Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tysabri. Die Europäische Kommission ersuchte die Agentur um eine Stellungnahme, ob in Hinblick auf die Genehmigung für das Inverkehrbringen dieses Arzneimittels eine Regulierungsmaßnahme erforderlich ist.

Da das Ersuchen aufgrund der Bewertung der Daten, die aus Pharmakovigilanz-Aktivitäten stammen, erfolgte, sollte die Stellungnahme vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) auf Basis einer Empfehlung des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) verabschiedet werden.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Natalizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der an die α -Kette des $\alpha 4\beta 1$ -Adhäsionsmoleküls bindet. Tysabri (Natalizumab) wurde am 27. Juni 2006 in der EU zugelassen und ist derzeit als einzige krankheitsmodifizierende Therapie bei hoch aktiver schubförmig remittierender multipler Sklerose (MS) indiziert.

Natalizumab wird mit dem Auftreten einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML), die durch das John Cunningham Virus (JCV) verursacht wird, in Zusammenhang gebracht. Das Auftreten einer PML bei MS hat gravierende prognostische Auswirkungen, da es bei etwa 20 % der Patienten zum Tod bzw. bei 40 % der Überlebenden zu schweren Beeinträchtigungen führt. Das klinische Erscheinungsbild einer mit Natalizumab assoziierten PML gilt als nicht unterscheidbar von einer klassischen PML; sie äußert sich bei mehr als der Hälfte der Patienten in Form von kognitiven Störungen, verbunden mit motorischen Symptomen, Ataxie, neurovisuellen Störungen sowie Dysphasie oder Agnosie bei mehr als 40 % der Fälle.

Seit der Genehmigung von Natalizumab wurden folgende drei Hauptrisikofaktoren für PML festgestellt:

- das Vorhandensein von JCV-spezifischen Antikörpern,
- die zunehmende Behandlungsdauer (Behandlung > 24 Monate),
- eine vorherige immunsuppressive Behandlung.

Patienten, die alle drei Risikofaktoren für PML aufweisen, haben ein signifikant höheres Risiko, an PML zu erkranken. Daher sind für Tysabri eine Reihe von Maßnahmen zur Risikominimierung in Bezug auf PML getroffen worden.

PML-Diagnose vor Auftreten klinischer Symptome

Bis Mai 2015 haben 142 958 Patienten weltweit Natalizumab erhalten; dies entspricht einer Exposition von 432 814 Patientenjahren. Insgesamt wurden bis zum 4. Juni 2015 weltweit 566 PML-Fälle gemeldet, 133 (23,5 %) dieser Patienten starben. Die überlebenden Patienten zeigen oft eine schwere Morbidität, verbunden mit gravierenden und dauerhaften Beeinträchtigungen.

Bei 62 PML-Patienten (10,9 %) wurde ein asymptomatisches Auftreten der PML gemeldet. 10 dieser asymptomatischen Fälle wurden aus den Vereinigten Staaten gemeldet, die meisten aber (83 %; 52/62) aus der EU bzw. den übrigen Ländern. Obwohl die asymptomatischen PML-Patienten im Vergleich zu den symptomatischen Patienten generell analoge klinische Basischarakteristika aufwiesen, zeigten in der Magnetresonanztomographie (MRT) zum Zeitpunkt der Diagnose weit mehr asymptomatische Patienten eine lokalisierte Erkrankung (64 % unilobäre PML) als symptomatische PML-Patienten (36 %). Die bei den asymptomatischen Patienten im Vergleich zu den symptomatischen Patienten kürzere Zeit bis zur Diagnose könnte eine frühere Wiederherstellung des Immunsystems nach Absetzen von Natalizumab ermöglicht haben. Am wichtigsten in Bezug auf die Ergebnisse ist, dass asymptomatische Patienten eine im Vergleich zu symptomatischen Patienten geringere Beeinträchtigungszunahme über die Zeit und höhere Überlebensraten aufzuweisen schienen (95 % vs. 74 %). Diese Daten bestätigen frühere Beobachtungen, nach denen eine frühzeitige PML-Diagnose entscheidend für die Begrenzung des Ausmaßes einer dauerhaften Hirnschädigung ist, bevor eine Immunrekonstitution erzielt werden kann, und die Notwendigkeit verstärkt, Strategien für die frühestmögliche Erkennung potenzieller PML-Fälle, möglichst noch vor Entwicklung klinischer PML-Symptome, zu etablieren.

Asymptomatische PML-Fälle wurden mittels Routine-MRT ermittelt. Die MRT gilt als empfindliche Methode zur Erkennung selbst kleiner und asymptomatischer PML-Läsionen. Angesichts der dringend gebotenen PML-Diagnose ist beim Management von Patienten mit hohem Risiko, an PML zu erkranken, ein hohes Maß an Vigilanz und ein niedriger Schwellenwert selbst für invasive diagnostische Maßnahmen und Interventionen wie einer MRT berechtigt. Trotz der derzeit beschränkten Datenverfügbarkeit aufgrund von geringen Patientenzahlen, mangelnden Informationen zur Häufigkeit der MRT-Untersuchungen bei PML-Patienten sowie falsch-positiven und falsch-negativen Ergebnissen der MRT-Screenings können gerade Patienten mit einem hohen PML-Risiko von häufigeren MRTs profitieren, da regelmäßige Hirn-MRTs aller Wahrscheinlichkeit nach für einen früheren PML-Nachweis – noch bevor sich Symptome entwickeln – und demzufolge bessere Ergebnisse sorgen.

Die veröffentlichten Daten lassen vermuten, dass Patienten, denen ein höheres PML-Risiko nachgesagt wird und die ihre Natalizumab-Behandlung über einen Zeitraum von 2 Jahren hinaus fortsetzen, von einem regelmäßigeren MRT-Screening, beispielsweise alle 3 bis 6 Monate, profitieren können.

Unter Fachleuten scheint Konsens zu bestehen, dass bei Verdacht auf PML-Läsionen ein Routine-MRT-Screening ohne das Kontrastmittel Gadolinium durchgeführt werden kann. Bei MS-Patienten mit hohem PML-Risiko, die mit Natalizumab behandelt werden, sollte das MRT-Screening des Gehirns nach einem Protokoll durchgeführt werden, das eine FLAIR-Sequenz (fluid-attenuated inversion recovery, Liquorsuppression), T2-Gewichtung und diffusionsgewichtete Bildgebung beinhaltet. Die Hinweise nehmen zu, dass zum PML-Nachweis eine T2-FLAIR-Sequenz am sensitivsten ist. Eine diffusionsgewichtete MRT ist höchst sensitiv zur Darstellung einer akuten Demyelinisierung und kann auch zur Differenzierung einer akuten PML-Läsion von chronischen und subakuten demyelinisierenden PML-Läsionen beitragen. Besteht bei Läsionen im MRT Verdacht auf PML, sollte das MRT-Protokoll um eine kontrastverstärkte T1-gewichtete Bildgebung erweitert werden, um Entzündungsmerkmale und die mögliche Überschneidung von PML und PML-IRIS (Immunrekonstitutions-(inflammatorisches)-Syndrom) erkennen zu können, insbesondere während der Verlaufskontrolle.

Es wird anerkannt, dass zur Identifizierung kleiner und asymptomatischer PML-Läsionen mittels MRT viel Erfahrung erforderlich ist. Das Schulungsmaterial sollte demzufolge eine ausreichende Anleitung enthalten und es sollten auch andere (z. B. webgestützte) Werkzeuge erkundet werden, um MRTs miteinander teilen und zusätzliches Know-how nutzen zu können.

Anti-JCV-Antikörper-Index als Richtschnur für die Häufigkeit der MRT-Überwachung

Die derzeit vorliegenden Daten lassen vermuten, dass der Anti-JCV-Antikörper-Index mit dem PML-Risiko bei Anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten, die zuvor nicht mit Immunsuppressiva behandelt wurden, korreliert. Allerdings ist unklar, ob innerhalb des festgelegten Bereichs von Index-Schwellenwerten eine einzelne Index-Trenngrenze identifiziert werden kann, die in Bezug auf Behandlungsentscheidungen einen optimalen klinischen Nutzen liefert. In diesem Bereich muss die Ausgewogenheit zwischen Sensitivität und Spezifität sorgfältig geprüft werden. Die Sensitivitätsunterschiede sind zwischen den Indices 0,9 und 1,5 sehr gering, während die Spezifität bei einem Index von 1,5 höher ist. Derzeit vorliegende Daten lassen vermuten, dass das PML-Risiko bei einem Index von 0,9 oder darunter (und niedriger als zuvor geschätzt) gering ist und bei Patienten, die länger als 2 Jahre mit Tysabri behandelt wurden, auf Werte deutlich über 1,5 ansteigt. Bei zuvor mit Immunsuppressiva behandelten Patienten wurde kein signifikanter Unterschied des medianen Index zwischen Nicht-PML- und PML-Patienten beobachtet.

Anti-JCV-Antikörperbestimmung

Derzeit wird empfohlen, Anti-JCV-Antikörper-negative Patienten zweimal jährlich auf Serokonversion zu testen. Basierend auf den Daten der STRATIFY-2-Studie zur Stabilität des Antikörper-Index sollte die Empfehlung beibehalten werden.

Weiterhin sollten Patienten ohne vorherige Immunsuppressiva-Behandlung und niedrigem Antikörper-Index ebenfalls alle 6 Monate getestet werden, wenn sie länger als 2 Jahre mit Tysabri behandelt werden. Bei Patienten ohne vorherige Immunsuppressiva-Behandlung und mit hohem Anti-JCV-Antikörper-Index ist keine weitere Antikörpertestung erforderlich, da ein häufigeres MRT-Screening in Erwägung gezogen werden sollte, falls die Behandlung mit Natalizumab über einen längeren Zeitraum als 2 Jahre fortgesetzt wird.

Anti-JCV-Antikörper-ELISA

Die Annahme von 55 % seropositiven Patienten in der Gesamtpopulation der mit Natalizumab behandelten Patienten, die in die Berechnung des PML-Risikoalgorithmus eingeht, bleibt akzeptabel. Generell waren die mit den Assays der ersten und zweiten Generation erzielten seropositiven Ergebnisse vergleichbar. Es gibt innerhalb des Algorithmus keine signifikanten Auswirkungen des Assays der zweiten Generation auf die Risikoabschätzungen.

Angesichts der tatsächlichen Daten von UNILABS aus vier EU-Ländern, die zeigen, dass die obere jährliche Serostatus-Änderungsrate hohe 16 % betragen kann, muss die jährliche Serostatus-Änderungsrate (von negativ zu positiv) in den Hinweisen für Ärzte und den Management-Leitfäden aktualisiert werden. Weiterhin muss klargestellt werden, dass Patienten, die auf Anti-JCV-Antikörper positiv getestet wurden, sich jederzeit bewusst sein sollten, ein erhöhtes PML-Risiko zu tragen, unabhängig von irgendeinem früheren oder späteren Antikörper-Testergebnis.

PML-Entwicklung nach Absetzen von Natalizumab

Alle PML-Fälle bei Patienten, denen Natalizumab verabreicht worden war, traten innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Infusion auf. Diese Befunde unterstützen die derzeitigen Empfehlungen in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, dass Ärzte etwa 6 Monate lang nach Absetzen von Natalizumab in Hinblick auf Anzeichen und Symptome einer PML wachsam bleiben sollten und bis zu 6 Monaten nach Absetzen dieselbe Überwachungsstrategie angewendet werden sollte. Es ist wichtig, die Packungsbeilage dahingehend zu aktualisieren, dass bis zu 6 Monate nach Absetzen von Tysabri ein PML-Risiko besteht.

PML-Risikoabschätzung

Der Algorithmus zur Risiko-Stratifizierung im Schulungsmaterial wird überarbeitet und enthält dann die derzeitigen von einer gepoolten Studienkohorte (STRATIFY-2, TOP, TYGRIS und STRATA) stammenden Einschätzungen zu mit Natalizumab behandelten Patienten sowie den Anti-JCV-Antikörper-Index.

Zusätzliche Darstellungen des PML-Risikos mit unterschiedlichen Methodologien können die Informationen innerhalb des derzeitigen Algorithmus ergänzen und werden Ärzten zusätzliche Informationen liefern, wenn sie mit ihren Patienten Gespräche über Nutzen und Risiken der Therapie führen. Besonders die Einbeziehung einer Kaplan-Meier-Analyse des PML-Risikos neben dem Algorithmus würde es ermöglichen, das kumulative PML-Risiko im Zeitverlauf darzustellen.

Biomarker für die PML-Entwicklung

Jüngste Bemühungen zur Identifizierung potenzieller Biomarker sind vielversprechend, haben bisher aber noch nicht zur Identifizierung neuer Marker geführt, die in der klinischen Praxis zur Verbesserung der vorhandenen PML-Risikostratifizierung genutzt werden können.

In Anbetracht des Vorstehenden gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tysabri vorbehaltlich der Änderungen der Produktinformation und der unten beschriebenen zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung weiterhin positiv ist.

Der PRAC verabschiedete eine überarbeitete Fassung des Risikomanagementplans (RMP), der die während des Verfahrens vereinbarten Ergänzungen widerspiegelt.

Der PRAC stimmte der Notwendigkeit zu, die Informationen für Ärzte und den Managementleitfaden zu ergänzen und aktualisierte die zentralen Themen des Schulungsmaterials entsprechend. Ein Muster der aktualisierten Arztinformation und des aktualisierten Managementleitfadens findet sich im Anhang des RMP. Weiterhin wurden Patientenpass (Notfallausweis), Behandlungsbeginn und Fortführungsvordrucke aktualisiert und ein Formblatt für den Behandlungsabbruch neu aufgenommen.

Der Wortlaut einer direkten Mitteilung an das medizinische Fachpersonal (DHPC) wurde übernommen, gemeinsam mit einem Kommunikationsplan.

Begründung für die Empfehlung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- In dem von der Europäischen Kommission gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingeleiteten Verfahren hat der PRAC Tysabri (Natalizumab) geprüft.
- Der PRAC überprüfte alle von dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten zu dem mit Tysabri in Zusammenhang stehenden PML-Risiko sowie weitere während des Verfahrens vorgelegte Daten und die Ansichten der neurologischen wissenschaftlichen Beratungsgruppe.
- Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass eine zum Diagnosezeitpunkt klinisch asymptomatische PML sich im MRT häufiger als eine lokalisierte Erkrankung darstellt, mit höherer Überlebensrate und besserem klinischen Ergebnis als eine symptomatische PML. Eine frühzeitige PML-Diagnose scheint mit besseren Ergebnissen assoziiert zu sein.
- Daher empfahl der PRAC bei Patienten mit einem höheren Risiko, an PML zu erkranken, ein häufigeres MRT-Screening auf PML (z. B. alle 3-6 Monate) nach einem verkürzten Protokoll in Erwägung zu ziehen.

- Der PRAC gelangte außerdem zu dem Schluss, dass bei Patienten, die sich zuvor keiner Immunsuppressiva-Therapie unterzogen haben und Anti-JCV-Antikörper-positiv sind, das Ausmaß der Anti-JCV-Antikörperantwort (Index) mit dem Risiko, an PML zu erkranken, assoziiert ist. Laut derzeitigen Daten nimmt das Risiko mit steigendem Antikörper-Index zu, aber es gibt keinen eindeutigen Cut-Off-Wert. Bei Patienten, die länger als 2 Jahre behandelt wurden, ist das PML-Risiko bei Indexwerten von 0,9 oder darunter gering und steigt bei Werten über 1,5 erheblich an.
- Der PRAC empfahl, Patienten mit niedrigem Anti-JCV-Antikörper-Index, die zuvor keine immunsuppressive Therapie erhalten haben, alle 6 Monate erneut zu testen, sobald sie den Behandlungszeitpunkt von 2 Jahren erreichen.
- Der PRAC erachtete es auch als notwendig, das vorhandene Schulungsmaterial zu aktualisieren, insbesondere in Bezug auf die Risikoabschätzungen für mit Tysabri behandelte Patienten, eine PML zu entwickeln.

Angesichts des oben Genannten gelangte der Ausschuss zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tysabri vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformation und den zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung weiterhin positiv ist.

Aus diesem Grund hat der Ausschuss eine Empfehlung für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Tysabri ausgesprochen.

Gutachten des CHMP

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der CHMP den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und Begründungen für die Empfehlung des PRAC im Großen und Ganzen zu.

Gesamtschlussfolgerung

Im Ergebnis erachtet der CHMP das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Tysabri vorbehaltlich der oben genannten Änderungen der Produktinformation als weiterhin positiv.

Daher empfiehlt der CHMP die Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Tysabri.