

Bijlage IV

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Het wetenschappelijk bewijs over progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) bij patiënten die met Tysabri worden behandeld, neemt snel toe. Er is nieuwe informatie beschikbaar wat betreft drie hoofdpunten: risicoringen, de diagnose PML vóór de ontwikkeling van klinische symptomen en anti-JC-virus-antistoffen. Er moet worden overwogen of regelgeving noodzakelijk is gelet op de nieuwe gegevens.

Met het oog op het bovenstaande heeft de Europese Commissie op 29 april 2015 een procedure in gang gezet krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 en het EMA gevraagd bovenstaande gegevens en hun mogelijke invloed op de baten-ricoverhouding van Tysabri te beoordelen. De Europese Commissie heeft het EMA gevraagd zijn advies te geven over de noodzaak tot regelgeving met betrekking tot de vergunning voor het in de handel brengen van dit product.

Aangezien dit verzoek voortkomt uit de beoordeling van gegevens uit geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden, dient het advies te worden overgenomen door het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) op basis van een aanbeveling van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC).

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Natalizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam dat zich richt op de α 4 β 1-adhesiemolecuul. Tysabri (natalizumab) is op 27 juni 2006 in de EU goedgekeurd en is momenteel geïndiceerd als enkelvoudige ziektemodificerende therapie bij zeer actieve recidiverende-remitterende multiple sclerose (MS).

Natalizumab wordt in verband gebracht met het begin van progressieve multifocale leuko-encefalopathie (PML) die wordt veroorzaakt door het John Cunninghamvirus (JCV). Het begin van PML bij MS heeft ernstige prognostische gevolgen, aangezien dit bij ongeveer 20% van de patiënten leidt tot overlijden of tot ernstige invaliditeit bij 40% van de overlevenden. De klinische presentatie van met natalizumab geassocieerde PML en van klassieke PML wordt als niet onderscheiden beschouwd en bestaat bij meer dan de helft van de patiënten uit cognitieve aandoeningen samengaan met motorische symptomen, ataxie, neuro-visuele verstoringen en dysfasie of agnosie in meer dan 40% van de gevallen.

Sinds de goedkeuring van natalizumab zijn drie risicofactoren voor PML vastgesteld:

- de aanwezigheid van JCV-specifieke antistoffen;
- de toenemende duur van de behandeling (behandeling > 24 maanden);
- een behandeling met immunosuppressiva in de voorgeschiedenis.

Patiënten met alle drie de risicofactoren voor PML hebben een significant hoger risico op PML. Daarom gelden voor Tysabri een aantal maatregelen ter minimalisering van het risico met betrekking tot PML.

De diagnose PML voorafgaand aan de ontwikkeling van klinische symptomen

Vanaf mei 2015 hebben wereldwijd 142 958 patiënten natalizumab gehad met een blootstelling van 432 814 patiëntjaren. In totaal zijn vanaf 4 juni 2015 wereldwijd 566 gevallen van PML gemeld, van wie 133 patiënten zijn overleden (23,5% van de PML-patiënten). Patiënten die overleefden, hadden vaak ernstige morbiditeit die samenging met ernstige en permanente invaliditeit.

Bij tweeënzestig PML-patiënten (10,9%) is een asymptomatisch begin van PML gemeld. Terwijl er tien gevallen zijn gemeld in de VS, werden de meeste asymptomatische gevallen gemeld in de EU/andere landen in de wereld (83%, 52/62). Hoewel asymptomatische PML-patiënten in het algemeen vergelijkbare klinische baseline-kenmerken hadden in vergelijking met symptomatische patiënten, presenteerde een groter percentage van de asymptomatische patiënten zich met meer gelokaliseerde ziekte (64% unilobaire PML) bij een MRI-scan ten tijde van de diagnose in vergelijking met de symptomatische PML-patiënten (36%). De kortere tijd tot de diagnose van de asymptomatische

patiënten in vergelijking met de symptomatische patiënten kan eerdere immunorestitutie mogelijk hebben gemaakt na het stopzetten van natalizumab. Nog belangrijker, met betrekking tot uitkomsten, is dat asymptomatische patiënten minder toename van invaliditeit in de loop der tijd en hogere overlevingspercentages leken te vertonen in vergelijking met symptomatische patiënten (95% vs. 74%). Deze gegevens bevestigen eerdere waarnemingen dat een vroegtijdige diagnose van PML essentieel is bij het verminderen van de mate van blijvende hersenbeschadiging, voordat immunorestitutie kan worden bereikt, en ze versterken de noodzaak om strategieën te ontwikkelen om mogelijke gevallen van PML zo vroeg mogelijk op te sporen, indien mogelijk vóór de ontwikkeling van klinische symptomen van PML.

Gevallen van asymptomatische PML werden opgespoord via routinematige MRI's. MRI wordt beschouwd als een sensitieve methode om zelfs kleine en asymptomatische PML-laesies op te sporen. Gezien de grimmige diagnose van PML is een hoge mate van waakzaamheid en een lage drempel zelfs voor invasieve diagnostische maatregelen en interventies, zoals MRI, gerechtvaardigd bij de behandeling van patiënten met een hoog risico op het ontwikkelen van PML. In weerwil van de beperkingen van het momenteel beschikbare bewijs, zoals de kleine aantallen, het gebrek aan informatie over de MRI-frequentie bij PML-patiënten, het aantal fout-positieve en fout-negatieve MRI-screenings, kunnen patiënten met een hoog risico op de ontwikkeling van PML in het bijzonder baat hebben bij frequentere MRI's, omdat periodieke MRI's van de hersenen waarschijnlijk leiden tot een eerdere opsporing van PML, zelfs voordat de symptomen ontstaan, en vervolgens tot betere uitkomsten.

Uit de gepubliceerde gegevens blijkt dat patiënten bij wie een hoger risico op het ontwikkelen van PML wordt gezien en bij wie de behandeling met natalizumab langer dan twee jaar voortduurt, baat kunnen hebben bij frequentere MRI-screening, bijvoorbeeld elke drie tot zes maanden.

Er lijkt onder de deskundigen consensus te bestaan dat routinematige MRI-screening op verdachte PML-laesies kan worden uitgevoerd zonder gadoliniumverhoging. Voor patiënten met MS die met natalizumab worden behandeld en die een hoog risico op PML lopen, wordt een MRI-screening van de hersenen aangeraden die gebruikmaakt van een protocol met o.a. FLAIR (*fluid-attenuated inversion recovery*), T2-gewogen en diffusie-gewogen beeldvorming. Uit toenemend bewijs blijkt dat T2-FLAIR de meest sensitieve sequentie is voor het opsporen van PML. Diffusie-gewogen beeldvorming is hoog-sensitief wat betreft de opsporing van acute demyelinisatie en kan ook helpen onderscheid te maken tussen acute PML-laesies en chronische en subacute demyeliniserende PML-laesies. Bij patiënten met MRI-laesies die wijzen op PML, zou het MRI-protocol moeten worden uitgebreid om ook contrast-verhoogde T1-gewogen beeldvorming te bevatten om kenmerken van ontstekingen en het mogelijk gelijktijdig voorkomen van PML en PML-IRIS (immunorestitutie-ontstekingssyndroom) op te sporen, vooral gedurende de follow-upperiode.

Erkend wordt dat een hoge mate van expertise noodzakelijk is om kleine en asymptomatische PML-laesies via MRI op te sporen. Derhalve dient in het educatieve materiaal adequate begeleiding te worden verschaft en kunnen ook andere (bijvoorbeeld webgebaseerde) hulpmiddelen worden onderzocht om MRI's te delen en aanvullende expertise in te roepen.

De anti-JCV-antistofindex als richtsnoer voor de frequentie van monitoring via MRI

Uit de momenteel beschikbare gegevens blijkt dat de anti-JCV-antistofindex verband houdt met het risico op PML bij anti-JCV-antistofpositieve patiënten die voorheen geen immunosuppressiva hebben gebruikt. Het is echter onduidelijk of binnen de vastgestelde drempelwaarden-index een enkel index-snijpunt kan worden bepaald dat optimale klinische toepasbaarheid biedt in termen van behandelbeslissingen. De balans tussen sensitiviteit en specificiteit binnen die waarden dient zorgvuldig te worden overwogen. De sensitiviteit verschilt slechts weinig tussen de index van 0,9 en 1,5, maar er is verbeterde specificiteit bij 1,5. Uit het momenteel beschikbare bewijs blijkt dat het risico op PML laag is bij een index die gelijk is aan of lager dan 0,9 (en lager dan voorheen ingeschat) en substantieel toeneemt boven 1,5 bij patiënten die langer dan twee jaar worden behandeld met Tysabri. Bij patiënten die voorheen werden behandeld

met immunosuppressiva, werd geen significant verschil waargenomen bij de mediane index tussen patiënten met en zonder PML.

Testen op anti-JCV-antistoffen

Het wordt momenteel aanbevolen om patiënten die anti-JCV-antistofnegatief zijn tweemaal per jaar te testen op seroconversie. Gebaseerd op de gegevens van de antistoffen-indexstabiliteit uit STRATIFY-2 dient de aanbeveling te worden gehandhaafd.

Bovendien dienen ook patiënten die voorheen geen immunosuppressiva hebben gebruikt en een lage antistofindex hebben, elke zes maanden te worden getest wanneer zij langer dan twee jaar worden behandeld. Bij patiënten die voorheen geen immunosuppressiva hebben gebruikt en een hoge anti-JCV-antistofindex hebben, is geen verder antistoffenonderzoek noodzakelijk, aangezien frequentere MRI-screening overwogen dient te worden wanneer de behandeling met natalizumab langer dan twee jaar wordt voortgezet.

Anti-JCV-antistoffen ELISA

De in de PML-risicoalgoritmeberekeningen gebruikte aanname van 55% positieve serostatus voor de gehele met natalizumab behandelde populatie blijft acceptabel. Over het algemeen waren de resultaten voor een positieve serostatus bij gebruik van de eerste- en tweede-generatietests vergelijkbaar. Er is geen significante invloed van de tweede-generatietest op de risicoramingen binnen het algoritme.

Gezien de praktijkgegevens uit UNILABS uit vier EU-landen die aantonen dat het maximale jaarlijkse serostatus-veranderpercentage kan oplopen tot 16%, dient het jaarlijkse (negatieve tot positieve) serostatus-veranderpercentage in de informatie voor artsen en de richtsnoeren voor behandeling te worden bijgewerkt. Bovendien dient te worden verduidelijkt dat bij patiënten die positief testen op anti-JCV-antistoffen, te allen tijde overwogen dient te worden een verhoogd risico op PML af te wenden, onafhankelijk van enige voorafgaande of latere antistoffen-testuitslag.

De ontwikkeling van PML na stopzetting van natalizumab

Alle gevallen van PML bij patiënten die natalizumab hadden gekregen, traden op binnen zes maanden na de laatste infusie. Deze bevindingen ondersteunen de huidige aanbeveling in de samenvatting van de productkenmerken (SmPC) dat artsen waakzaam dienen te blijven voor tekenen en symptomen van PML gedurende ongeveer zes maanden na stopzetting van natalizumab, en dat dezelfde monitoringsstrategie van toepassing zou moeten blijven tot zes maanden na stopzetting. Het is belangrijk de bijsluiter bij te werken wat betreft het risico op PML tot zes maanden na stopzetting van Tysabri.

PML-risicoraming

Het risicostratificatiealgoritme in het educatieve materiaal zal worden herzien om rekening te houden met de huidige ramingen die zijn ontleend aan een samengevoegd onderzoekscohort (STRATIFY-2-, TOP-, TYGRIS- en STRATA-onderzoeken) van met natalizumab behandelde patiënten, en om de anti-JCV-antistofindex op te nemen.

Aanvullende presentaties van het risico op PML, waarbij verschillende methodologieën worden gebruikt, kunnen complementair zijn aan de informatie binnen het huidige algoritme en zullen aanvullende informatie geven aan artsen, wanneer zij de baten-risicodiscussie met hun patiënten aangaan. In het bijzonder kan het opnemen van een Kaplan-Meieranalyse van het risico op PML naast het algoritme het tonen van het cumulatieve risico op PML in de loop van de tijd mogelijk maken.

Biomarkers voor de ontwikkeling van PML

Recente inspanningen om potentiële biomarkers op te sporen zijn veelbelovend, maar hebben momenteel nog niet geleid tot de identificatie van nieuwe markers die kunnen worden gebruikt in de klinische praktijk om de bestaande PML-risicostratificatie te vergroten.

Gezien al het bovenstaande concludeerde het PRAC dat de baten-risicoverhouding van Tysabri gunstig blijft, mits de overeengekomen veranderingen worden aangebracht in de productinformatie en extra risicobeperkende maatregelen worden genomen zoals hieronder beschreven.

Het PRAC heeft een herziene versie van het risicobeheerprogramma (RMP) aangenomen die de tijdens de procedure afgesproken verbeteringen weergeeft.

Het PRAC stemde in met de noodzaak tot aanpassing van de informatie voor artsen en de richtsnoeren voor behandeling, en heeft de hoofdelementen van het educatieve materiaal overeenkomstig bijgewerkt. Een model van de bijgewerkte informatie voor artsen en de richtsnoeren voor behandeling is te vinden als bijlage bij het risicobeheerprogramma (RMP). Bovendien zijn ook de waarschuwingskaart voor patiënten en de formulieren voor het begin en de voortzetting van de behandeling bijgewerkt, en is er een nieuw formulier voor het stopzetten van de behandeling geïntroduceerd.

De formulering voor rechtstreekse communicatie naar zorgprofessionals (DHPC) is aangenomen, samen met een communicatieplan.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende dat

- het PRAC bij de door de Europese Commissie krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 in gang gezette procedure Tysabri (natalizumab) heeft beoordeeld;
- het PRAC alle door de houder van de handelsvergunning gepresenteerde gegevens over het met Tysabri samenhangend risico op PML, alsmede overige gegevens die gedurende de procedure beschikbaar zijn gekomen en de opvattingen die door de neurologisch-wetenschappelijke adviesgroep zijn uitgesproken, heeft beoordeeld;
- het PRAC heeft geconcludeerd dat PML die bij diagnose klinisch asymptomatisch is, vaker een gelokaliseerde aandoening toont bij MRI, met een hoger overlevingspercentage en een betere klinische uitkomst in vergelijking met symptomatische PML. Vroegtijdige diagnose van PML lijkt verband te houden met verbeterde uitkomsten;
- als gevolg hiervan het PRAC de aanbeveling doet dat overwogen moet worden vaker een MRI-screening te doen op PML (bijvoorbeeld elke drie tot zes maanden), waarbij een verkort MRI-protocol wordt gebruikt bij patiënten die een hoger risico lopen op de ontwikkeling van PML;
- het PRAC tevens heeft geconcludeerd dat bij patiënten die niet eerder met immunosuppressiva werden behandeld en anti-JCV-antistofpositief zijn, het niveau van de anti-JCV-antistofrespons (index) verband houdt met het risico op het ontwikkelen van PML. Huidig bewijs geeft aan dat het risico toeneemt bij een toenemende antistofindex, maar dat er geen duidelijke snijpuntwaarde is. Bij patiënten die langer dan twee jaar worden behandeld, is het risico op PML laag bij indexwaarden van 0,9 of lager, en neemt substantieel toe bij waarden boven 1,5;
- het PRAC de aanbeveling deed dat patiënten met een lage anti-JCV-antistofindex die niet eerder werden behandeld met immunosuppressiva, elke zes maanden opnieuw zouden moeten worden onderzocht zodra zij het punt bereiken waarop zij twee jaar zijn behandeld;

- het PRAC het als noodzakelijk beschouwde om het bestaande educatieve materiaal bij te werken, in het bijzonder met betrekking tot de risicoramingen betreffende de ontwikkeling van PML bij met Tysabri behandelde patiënten,

heeft het Comité, gezien het bovenstaande, geconcludeerd dat de baten-risicoverhouding van Tysabri gunstig blijft, mits de overeengekomen veranderingen worden aangebracht in de productinformatie en extra risicobeperkende maatregelen worden genomen.

Derhalve heeft het Comité de wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunning voor Tysabri aanbevolen.

Advies van het CHMP

Na de aanbeveling van het PRAC te hebben beoordeeld, heeft het CHMP ingestemd met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

Algemene conclusie

Als gevolg hiervan concludeert het CHMP dat de baten-risicoverhouding van Tysabri gunstig blijft, mits de overeengekomen verbeteringen in de productinformatie worden aangebracht zoals hierboven beschreven.

Het CHMP beveelt daarom de wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunningen voor Tysabri aan.