

Bilaga IV

Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

De vetenskapliga beläggen om progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) hos patienter som behandlas med Tysabri blir snabbt allt fler. Ny information har blivit tillgänglig på tre viktiga områden: riskuppskattningar, diagnos av PML före utvecklingen av kliniska symtom, samt anti-JC virus-antikroppar. Mot bakgrund av ovanstående behöver man överväga om reglerande åtgärder är nödvändiga.

Den 29 april 2015 inledde Europeiska kommissionen därför ett förfarande i enlighet med artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 och bad EMA att bedöma den nya informationen och dess potentiella inverkan på nytta-riskförhållandet för Tysabri. Europeiska kommissionen begärde att EMA skulle avge sitt yttrande om huruvida en reglerande åtgärd är nödvändig avseende godkännandet för försäljning av denna produkt.

Eftersom begäran är en följd av bedömningen av data som kommit fram vid farmakovigilansåtgärder ska kommittén för humanläkemedel (CHMP) anta yttrandet på basis av en rekommendation från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC).

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Natalizumab är en human monoklonal antikropp inriktad på α -kedjan i $\alpha 4\beta 1$ -adhesionsmolekylen. Tysabri (natalizumab) godkändes i EU den 27 juni 2006 och är för närvarande indicerat som sjukdomsmodifierande monoterapi vid högaktiv skovvis förlöpande multipel skleros (MS).

Natalizumab är förknippat med utveckling av progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), som orsakas av John Cunningham-virus (JCV). Utvecklingen av PML vid MS får allvarliga följder för prognosen, då den leder till döden hos omkring 20 procent av patienterna eller svår funktionsnedsättning hos 40 procent av de överlevande. De kliniska tecknen på natalizumab-associerad PML anses inte skilja sig från klassisk PML och består av kognitiva störningar hos över hälften av patienterna tillsammans med motoriska symtom, ataxi, neurovisuella störningar och dysfasi eller agnosi i över 40 procent av fallen.

Sedan natalizumab godkändes har tre huvudsakliga riskfaktorer för PML identifierats:

- närvaron av JCV-specifika antikroppar,
- ökad behandlingstid (behandling > 24 månader),
- tidigare immunsuppressiv behandling i sjukdomshistorien.

Patienter med samtliga tre riskfaktorer för PML har en signifikant förhöjd risk för PML. Därför har ett antal åtgärder för riskminimering i förhållande till PML satts in för Tysabri.

Diagnos av PML före utvecklingen av kliniska symtom

Fram till maj 2015 hade 142 958 patienter världen över fått natalizumab med 432 814 patientår av exponering. Sammanlagt 566 PML-fall har rapporterats i hela världen fram till den 4 juni 2015, varav 133 patienter dog (23,5 procent av PML-patienterna). Överlevande patienter har ofta allvarlig morbiditet förknippad med allvarlig och permanent funktionsnedsättning.

Hos sextiotvå PML-patienter (10,9 procent) har asymtomatisk utveckling av PML rapporterats. Medan 10 fall har rapporterats i USA rapporterades de flesta av de asymtomatiska fallen från EU/övriga världen (83 procent, 52/62). Även om asymtomatiska PML-patienter i allmänhet hade liknande kliniska kännetecken vid utgångsvärdet som symtomatiska patienter, uppvisade en större andel asymtomatiska patienter mer lokaliserad sjukdom (64-procentig unilobar PML) vid magnetisk

resonanstomografi (MRT) vid tiden för diagnosen än symtomatiska PML-patienter (36 procent). Den kortare tiden fram till diagnos för asymtomatiska patienter jämfört med symtomatiska patienter kan ha framkallat en tidigare immunrekonstitution efter utsättning av natalizumab. Vad gäller resultaten verkade asymtomatiska patienter framför allt ha en mindre ackumulerad funktionsnedsättning över tid och högre överlevnad än symtomatiska patienter (95 procent mot 74 procent). Dessa data bekräftar tidigare observationer att tidig PML-diagnos är avgörande för att begränsa graden av permanent hjärnskada innan immunrekonstitution kan uppnås. Det skärper även behovet av att sätta in strategier för att så tidigt som möjligt identifiera potentiella PML-fall, om möjligt före utvecklingen av kliniska symtom på PML.

Asymtomatiska PML-fall identifierades genom rutinmässig MRT. MRT betraktas som en känslig metod också för att identifiera små och asymtomatiska PML-lesioner. Med tanke på att PML är en allvarlig diagnos krävs det hög vaksamhet och en låg tröskel också för invasiv diagnostik och åtgärder såsom MRT för att hantera patienter med stor risk för PML-utveckling. Trots begränsningarna hos de för närvarande tillgängliga beläggen, t.ex. ett litet antal, brist på information om MRT-frekvensen hos PML-patienter och en falskt positiv och falskt negativ frekvens av MRT-undersökningar, kan patienter med stor risk för PML-utveckling särskilt dra nytta av oftare utförda MRT-undersökningar. Skälet till detta är att ofta utförda MRT-undersökningar av hjärnan troligen leder till tidigare upptäckt av PML, också innan symtom utvecklas, och därmed till bättre resultat.

Enligt publicerade data kan patienter som anses löpa stor risk för PML-utveckling och fortsätter med natalizumab-behandling längre tid än 2 år dra nytta av oftare utförda MRT-undersökningar, t.ex. var tredje till var sjätte månad.

Det verkar finnas ett samförstånd mellan experterna om att det är möjligt att utföra rutinmässig MRT-undersökning av misstänkta PML-lesioner utan gadolinium-förstärkning. Vad gäller natalizumab-behandlade patienter med MS, vilka löper stor risk för PML, rekommenderas MRT-undersökning av hjärnan med ett protokoll som täcker FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery), T2-viktad och diffusionsviktad bildtagning. Ett ökande antal belägg talar för att T2-FLAIR är den känsligaste sekvensen för upptäckt av PML. Diffusionsviktad bildtagning är en mycket känslig metod för att avbilda akut demyelinisering och kan även bidra till att skilja akuta PML-lesioner från kroniska och subakuta demyeliniserande PML-lesioner. För patienter med MRT-lesioner som tyder på PML bör MRT-protokollet utökas till att inkludera kontrastförstärkt T1-viktad bildtagning för att upptäcka inflammatoriska tecken och eventuellt sammanfallande PML och PML-IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome), särskilt under uppföljning.

Det är känt att det krävs hög expertkunskap för att identifiera små och asymtomatiska PML-lesioner genom MRT. Därför måste tillräcklig vägledning ges i utbildningsmaterialet, och andra metoder kan även utforskas (t.ex. nätbaserade) för delning av MRT-bilder och samråd med andra experter.

Anti-JCV-antikroppsindex för att vägleda MRT-övervakningsfrekvens

Enligt hittills tillgängliga data hänger anti-JCV-antikroppsindexet samman med risken för PML hos anti-JCV-antikroppspositiva patienter som inte tidigare använt immunsuppressiva medel. Det är dock oklart om ett enda indexdelningsställe kan identifieras inom intervallet av bedömda indextrösklar som kan ge en optimal klinisk användbarhet i form av behandlingsbeslut. Balansen mellan känslighet och specificitet inom detta intervall behöver nogta övervägas. Skillnaden i känslighet mellan indexet på 0,9 och 1,5 är mycket liten men det finns en förbättrad specificitet vid 1,5. Tillgängliga data tyder på att risken för PML är låg vid ett index motsvarande eller under 0,9 (och lägre än vad som tidigare uppskattats) och ökar betydligt över 1,5 för patienter som har stått på behandling med Tysabri under längre tid än 2 år. Vad gäller patienter som tidigare behandlats

med immunsuppressiva medel sågs ingen signifikant skillnad i medianindex mellan icke-PML- och PML-patienter.

Anti-JCV-antikroppstester

Patienter som är anti-JCV-antikroppsnegativa rekommenderas för närvarande att testas två gånger om året avseende serokonversion. Baserat på uppgifterna om antikroppsindexstabilitet från STRATIFY-2 bör rekommendationen kvarstå.

Dessutom bör patienter som inte tidigare använt immunsuppressiva medel och som har ett lågt antikroppsindex testas var 6:e månad om de behandlats längre tid än 2 år. För patienter som inte tidigare använt immunsuppressiva medel och som har ett högt anti-JCV-antikroppsindex behövs inga fler antikroppstester, eftersom oftare utförd MRT-undersökning bör övervägas om behandling med natalizumab fortsätter längre tid än 2 år.

Anti-JCV-antikropps-ELISA

Antagandet av 55-procentig positiv serostatus för hela den natalizumab-behandlade populationen som användes i algoritmbereäkningar av PML-risken förblir acceptabelt. De positiva serostatusresultaten med hjälp av första och andra generationens analyser överensstämde i allmänhet. Andra generationens analys har ingen signifikant påverkan på riskuppskattningarna inom algoritmen.

Eftersom verkliga data från UNILABS från fyra EU-länder visar att den övre årliga serostatusförändringen kan vara så stor som 16 procent behöver den årliga (negativa till positiva) serostatusförändringen uppdateras i läkarinformationen och behandlingsriktlinjerna. Dessutom måste det förtydligas att patienter som någon gång får ett positivt testresultat för anti-JCV-antikroppar bör antas löpa stor risk för PML, oberoende av alla föregående eller efterföljande antikroppstestresultat.

PML-utveckling efter avbruten behandling med natalizumab

Alla PML-fall hos patienter som fått natalizumab inträffade inom 6 månader efter den sista infusionen. Dessa fynd stödjer den nuvarande rekommendationen i produktresumén att läkare bör förbli vaksamma på tecken och symtom på PML under cirka 6 månader efter avbruten behandling med natalizumab, och att samma övervakningsstrategi ska gälla i upp till 6 månader efter avbrottet. Det är viktigt att bipacksedeln uppdateras avseende risken för PML i upp till 6 månader efter avbruten behandling med Tysabri.

PML-riskuppskattning

Riskstratifieringsalgoritmen i utbildningsmaterialet kommer att revideras så att den innefattar nuvarande uppskattningar hämtade från en poolad studiekohort (STRATIFY-2, TOP, TYGRIS och STRATA-studier) av natalizumab-behandlade patienter, och så att den införlivar anti-JCV-antikroppsindexet.

Genom att lägga till andra presentationer av PML-risken med hjälp av olika metoder kan informationen inom den nuvarande algoritmen kompletteras och läkarna kommer därmed att få ytterligare information när de diskuterar nytta-riskförhållandet med sina patienter. I synnerhet skulle en Kaplan-Meier-analys av PML-risken vid sidan av algoritmen göra att den kumulativa risken för PML kan läggas fram över tid.

Biomarkörer för PML-utveckling

Senare tids försök att identifiera potentiella biomarkörer ser lovande ut, men har hittills inte lett till att nya markörer identifierats som kan användas i klinisk praxis för att förstärka den befintliga PML-riskstratifieringen.

Mot denna bakgrund drog PRAC slutsatsen att nytta-riskförhållandet för Tysabri är fortsatt gynnsamt med beaktande av ändringar i produktinformationen och ytterligare åtgärder för riskminimering såsom beskrivs nedan.

PRAC antog en reviderad version av riskhanteringsplanen som återspeglar de ändringar som överenskommits under förfarandet.

PRAC instämde i att läkarinformationen och behandlingsriktlinjen behöver ändras och uppdaterade de centrala delarna i utbildningsmaterialet i enlighet med detta. Ett utkast till den uppdaterade läkarinformationen och behandlingsriktlinjen finns i en bilaga till riskhanteringsplanen. Dessutom uppdateras patientvarningskortet liksom formulären för att inleda och fortsätta behandlingen, och ett nytt formulär införs för behandlingsavbrott.

Ordalydelsen i ett direktadresserat informationsbrev har antagits, tillsammans med en kommunikationsplan.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är följande:

- PRAC har beaktat Tysabri (natalizumab) i förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004, som hade inletts av Europeiska kommissionen.
- PRAC har granskat alla data som lämnats in av innehavaren av godkännande för försäljning om risken för PML i samband med Tysabri, liksom andra data som gjorts tillgängliga under förfarandet och synpunkterna från den vetenskapliga rådgivande gruppen för neurologi.
- PRAC drog slutsatsen att PML som är kliniskt asymtomatisk vid diagnosen oftare framstår som en lokaliserad sjukdom vid MRT, med högre överlevnad och bättre kliniska resultat än symtomatisk PML. Tidig diagnos på PML verkar vara förknippad med bättre resultat.
- Därför rekommenderade PRAC att oftare utförd MRT-undersökning för PML (t.ex. var tredje till var sjätte månad) med ett förkortat MRT-protokoll bör övervägas för patienter som löper större risk att utveckla PML.
- För patienter som inte fått föregående immunsuppressiv behandling och är anti-JCV-antikroppspositiva fann PRAC dessutom att nivån av anti-JCV-antikroppssvar (index) är förknippad med risken att utveckla PML. Aktuella belägg tyder på att risken ökar med ökande antikroppsindex men utan tydligt begränsningsvärde. Hos patienter som behandlats under längre tid än 2 år är risken för PML låg vid indexvärden på högst 0,9 och ökar betydligt vid värden över 1,5.
- PRAC rekommenderade att patienter med lågt anti-JCV-antikroppsindex som inte fått föregående immunsuppressiv behandling bör genomgå nya tester var sjätte månad när de väl nått den 2-åriga behandlingsspunkten.
- PRAC fann det även nödvändigt att uppdatera det befintliga utbildningsmaterialet, särskilt vad gäller riskuppskattningarna för utveckling av PML hos Tysabri-behandlade patienter.

Mot denna bakgrund fann kommittén att nytta-riskförhållandet för Tysabri är fortsatt gynnsamt med beaktande av de avtalade ändringarna i produktinformationen och ytterligare åtgärder för riskminimering.

Kommittén har därför rekommenderat ändring av villkoren för godkännandet för försäljning av Tysabri.

CHMP:s yttrande

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

Övergripande slutsatser

CHMP anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för Tysabri är fortsatt gynnsamt med beaktande av de ovan beskrivna ändringarna i produktinformationen.

Kommittén rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandet för försäljning av Tysabri.