

Bilag IV

Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Den videnskabelige evidens for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) hos patienter i behandling med Tysabri vokser hurtigt. Der er fremkommet nye oplysninger på tre vigtige områder: risikoestimer, diagnosticering af PML før debut af kliniske symptomer og anti-JC-virus-antistoffer. Der er behov for at overveje, om regulatoriske tiltag er nødvendige som følge af de nye oplysninger.

I lyset af ovenstående startede Europa-Kommissionen d. 29. april 2015 en procedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 og bad agenturet om at vurdere ovenstående oplysninger og deres mulige indvirkning på benefit/risk-forholdet for Tysabri. Europa-Kommissionen bad agenturet om en udtalelse om, hvorvidt et regulatorisk tiltag vedrørende produktets markedsføringstilladelse er nødvendigt.

Da anmodningen bunder i en gennemgang af data fra lægemiddelovervågningsaktiviteter, skal udtalelsen vedtages af Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP) på grundlag af en anbefaling fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC).

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Natalizumab er et humaniseret monoklonalt antistof, der er rettet mod α -kæden i α 4 β 1-adhæsionsmolekylet. Tysabri (natalizumab) blev godkendt i EU den 27. juni 2006, og det er i øjeblikket indiceret som sygdomsmodificerende enkeltstofbehandling af højaktiv recidiverende remitterende multipel sklerose.

Natalizumab er forbundet med udvikling af progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), der skyldes John Cunningham-virus (JCV). Udvikling af PML hos patienter med multipel sklerose har en alvorlig indvirkning på prognosen, da det medfører døden hos ca. 20 % af patienterne eller alvorlig invalidering hos 40 % af de patienter, der overlever. Den kliniske præsentation af natalizumab-relateret PML anses for at være den samme som ved klassisk PML og består af kognitive forstyrrelser hos mere end halvdelen af patienterne samt motoriske symptomer, ataksi, synsnerveforstyrrelser og dysfasi eller agnosi i mere end 40 % af tilfældene.

Siden natalizumab blev godkendt til markedsføring, er tre primære risikofaktorer for PML blevet identificeret:

- tilstedeværelse af JCV-specifikke antistoffer
- stigende behandlingsvarighed (behandling >24 måneder)
- tidligere immunsupprimerende behandling.

Patienter, der har alle tre risikofaktorer, har en signifikant højere risiko for PML. Derfor er der iværksat en række risikominimerende foranstaltninger for Tysabri, hvad angår PML.

Diagnosticering af PML før udvikling af kliniske symptomer

Pr. maj 2015 har 142 958 patienter verden over fået natalizumab, og eksponeringen udgør i alt 432 814 patientår. I alt 566 tilfælde af PML er rapporteret verden over pr. 4. juni 2015, hvoraf 133 patienter er døde (svarende til 23,5 % af patienterne med PML). De patienter, der overlever, har ofte alvorlig morbiditet forbundet med alvorlig og permanent invalidering.

Hos 62 PML-patienter (10,9 %) er der observeret asymptomatisk debut. 10 tilfælde blev rapporteret i USA, mens hovedparten af de asymptomatiske tilfælde blev registreret i EU og resten af verden (83 %, 52/62). Selvom patienter med asymptomatisk PML generelt set havde samme kliniske baseline-karakteristika som symptomatiske patienter, havde en højere andel af de

asymptomatiske patienter en mere lokaliseret sygdom (64 % havde PML i én hjernelap) på MR-billeder på diagnosticeringstidspunktet sammenholdt med symptomatiske PML-patienter (36 %). Den kortere tid til diagnosticering for asymptomatiske patienter sammenlignet med symptomatiske patienter kan have muliggjort tidligere rekonstituering af immunsystemet efter seponering af natalizumab. Med hensyn til udfald er det vigtigt at bemærke, at asymptomatiske patienter lod til at blive mindre invaliderede over tid og havde højere overlevelsesrater end symptomatiske patienter (95 % vs. 74 %). Disse data bekræfter tidligere observationer, der tyder på, at tidlig diagnosticering af PML er kritisk med henblik på at begrænse graden af hjerneskade, før immunrekonstitution kan opnås, og de understreger behovet for at iværksætte strategier for så tidligt som muligt at identificere mulige tilfælde af PML så tidligt som muligt og helst før udvikling af kliniske symptomer.

Asymptomatiske PML-tilfælde blev identificeret via rutinemæssig MR-scanning. MR-scanning anses for at være en følsom metode til at opdage selv små og asymptomatiske PML-læsioner. I betragtning af den dystre diagnose, som PML er, er det nødvendigt at have et højt overvågningsniveau og en lav grænse for iværksættelse af selv invasive diagnostiske indgreb samt tiltag som MR-scanning med henblik på at kontrollere patienter med høj risiko for udvikling af PML. På trods af begrænsninger i den aktuelt tilgængelige evidens, herunder det begrænsede antal tilfælde, mangel på oplysninger om hyppigheden af MR-scanning af PML-patienter og hyppigheden af falsk-positive og falsk-negative svar ved MR-screeninger, kan især patienter med høj risiko for PML have gavn af hyppigere MR-scanninger, fordi regelmæssige MR-scanninger af hjernen formentlig kan medføre tidligere diagnosticering af PML, endnu inden symptomerne debuterer, og deraf følgende bedre udfald.

Publicerede data tyder på, at patienter, der anses for at have en høj risiko for udvikling af PML, og som får natalizumab i mere end 2 år, kan have gavn af hyppigere MR-screening, f.eks. hver 3.-6. måned.

Der synes at herske enighed blandt eksperterne om, at rutinemæssig MR-screening for formodede PML-læsioner kan udføres uden brug af gadolinium-kontrast. For natalizumab-behandlede patienter med multipel sklerose, som har en høj risiko for PML, anbefales MR-screening af hjernen med anvendelse af en protokol, der omfatter FLAIR ("fluid-attenuated inversion recovery"), T2-vægtet og diffusionsvægtet billeddiagnostik. Der er i stigende grad evidens for, at T2-FLAIR er den mest følsomme sekvens til detektion af PML. Diffusionsvægtet billeddiagnostik er yderst følsomt med hensyn til at afbilde akut demyelinisering og kan også bidrage til differentiering af akutte PML-læsioner fra kroniske og subakutte demyeliniserende PML-læsioner. Hos patienter med MR-påviste læsioner, der indikerer PML, bør MR-protokollen udvides til at omfatte kontrastforstærket T1-vægtet billeddiagnostik med henblik på at opdage inflammatoriske tegn og muligt sammenfald af PML og PML-IRIS ("Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome"), især under opfølgningen.

Det anerkendes, at der er behov for en høj grad af ekspertise for at kunne opdage små og asymptomatiske PML-læsioner ved hjælp af MR-scanning. Derfor skal undervisningsmaterialet omfatte relevant vejledning, og andre redskaber til deling af MR-billeder (f.eks. webbaserede) og høring af andre eksperter kan også overvejes.

Bestemmelse af hyppighed af MR-monitorering på grundlag af anti-JCV-antistof-indeks

De tilgængelige data tyder på, at anti-JCV-antistof-indekset er korreleret med risikoen for PML hos anti-JCV-antistof-positive patienter uden tidligere brug af immunsupprimerende midler. Det er imidlertid uklart, om det er muligt at identificere et enkelt cut-punkt i indekset inden for intervallet af vurderede indeksgrenser, som kan give et optimalt klinisk grundlag for behandlingsbeslutninger. Balancen mellem følsomhed og specificitet i dette interval skal omhyggeligt overvejes. Følsomheden varierer meget lidt mellem indeksværdien 0,9 og 1,5, men

specificiteten forbedres ved 1,5. Den aktuelt tilgængelige evidens tyder på, at risikoen for PML er lav ved et indeks lig med eller lavere end 0,9 (og lavere end tidligere estimeret) og stiger væsentligt over 1,5 for patienter, som er blevet behandlet med Tysabri i mere end to år. Hos patienter med immunsupprimerende behandling i anamnesen, blev der ikke observeret nogen signifikant forskel i det mediane indeks mellem PML-patienter og ikke-PML-patienter.

Test for anti-JCV-antistoffer

Det anbefales i øjeblikket, at patienter, som er anti-JCV-antistof-negative, bør testes for serokonvertering to gange om året. På baggrund af dataene fra STRATIFY-2-studiet vedrørende antistof-indeks-stabilitet bør anbefalingen fastholdes.

Derudover bør patienter, der ikke tidligere er blevet behandlet med immunsupprimerende midler, og som har et lavt antistof-indeks, også testes hver 6. måned, hvis de behandles i mere end to år. For patienter, der ikke tidligere er blevet behandlet med immunsupprimerende midler, og som har et højt anti-JCV-antistof-indeks, er yderligere antistof-test ikke påkrævet, idet hyppigere MR-screening bør overvejes, hvis natalizumab-behandlingen fortsætter i mere end to år.

ELISA-test for anti-JCV-antistoffer

Formodningen om, at 55 % af patienterne i den samlede natalizumab-behandlede population, der anvendes i beregningerne af risikoalgoritmen for PML, har en positiv serostatus, er fortsat acceptabel. Overordnet set var de positive serostatus-resultater ved anvendelse af første- og andengenerationstest ens. Andengenerationstest har ingen signifikant indvirkning på risikoestimererne inden for algoritmen.

I betragtning af de data fra den virkelige verden, som UNILABS har leveret for fire EU-lande, og som viser, at den øvre årlige frekvens af serostatusændring (negativ til positiv) kan være helt op til 16 %, er der behov for at opdatere den årlige frekvens af serostatusændring i lægeinformation og behandlingsvejledning. Derudover er det nødvendigt at tydeliggøre, at patienter, der på et givet tidspunkt testes positive for anti-JCV-antistoffer, bør anses for at have en øget risiko for PML, uanset resultatet af tidligere eller efterfølgende antistof-test.

Udvikling af PML efter seponering af natalizumab

Alle tilfælde af PML hos patienter, der var i behandling med natalizumab, forekom inden for 6 måneder efter sidste infusion. Disse fund understøtter den aktuelle anbefaling i produktresuméet om, at lægerne fortsat skal være opmærksomme på tegn og symptomer på PML i ca. 6 måneder efter seponering af natalizumab, og at den samme monitoreringsstrategi skal anvendes i op til 6 måneder efter seponering. Det er vigtigt at opdatere indlægssedlen med risikoen for PML i op til 6 måneder efter seponering af Tysabri.

Estimering af risikoen for PML

Algoritmen for risikostratificering i undervisningsmaterialet vil blive revideret, så den tager højde for de aktuelle estimater fra en samlet studiekohorte (STRATIFY-2-, TOP-, TYGRIS- og STRATA-studierne) af natalizumab-behandlede patienter og for anti-JCV-antistof-indekset.

Supplerende fremstillinger af PML-risikoen på grundlag af forskellige metoder kan komplementere oplysningerne inden for den nuværende algoritme og kan bidrage med yderligere information til lægerne, når de skal drøfte benefit/risk-forholdet med deres patienter. Inklusion af en Kaplan-Meier-analyse af PML-risikoen sammen med algoritmen vil navnlig gøre det muligt at præsentere den kumulative risiko for PML over tid.

Biomarkører for PML-udvikling

Nylige bestræbelser på at identificere potentielle biomarkører er lovende, men har endnu ikke medført identificering af nye markører, der kan anvendes i klinisk praksis til at forbedre den eksisterende stratificering af PML-risikoen.

På grundlag af ovenstående konkluderer PRAC, at benefit/risk-forholdet for Tysabri fortsat er positivt under forudsætning af, at de nedenstående ændringer indføres i produktinformationen, og at der træffes yderligere risikominimerende foranstaltninger som beskrevet nedenfor.

PRAC har vedtaget en revideret version af risikostyringsplanen, der indeholder de ændringer, som blev aftalt i løbet af proceduren.

PRAC anerkender behovet for at ændre lægeinformation og behandlingsvejledningen og foretage tilsvarende opdateringer af de relevante dele af undervisningsmaterialet. Et udkast til den opdaterede lægeinformation og behandlingsvejledning er indeholdt i et bilag til risikostyringsplanen. Derudover er advarselskortet til patienterne og formularerne til behandlingsiværksættelse og -fortsættelse også blevet opdateret, og der introduceres en ny formular til behandlingsseponering.

Ordlyden af et brev til sundhedspersonerne er vedtaget sammen med en kommunikationsplan.

Begrundelser for PRAC's anbefaling

PRAC fremsætter sin anbefaling på baggrund af følgende:

- Udvalget har taget højde for proceduren i artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004, som Europa-Kommissionen har indledt, for så vidt angår Tysabri (natalizumab).
- PRAC har gennemgået alle de data vedrørende risikoen for progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), som indehaveren af markedsføringstilladelsen for Tysabri har lagt frem, såvel som de øvrige data, der er gjort tilgængelige i løbet af proceduren, samt de holdninger, der er blevet fremlagt af den videnskabelige rådgivende gruppe inden for neurologi.
- PRAC konkluderer, at PML, der er klinisk asymptomatisk ved diagnosticeringen, oftere fremstår som lokaliseret sygdom på MR-scanninger og har en højere overlevelsesrate med bedre klinisk udfald end symptomatisk PML. Tidlig diagnosticering af PML synes at være forbundet med bedre udfald.
- PRAC anbefaler som konsekvens heraf, at hyppigere MR-screening for PML (f.eks. hver 3.-6. måned) med anvendelse af en forkortet MRI-protokol bør overvejes hos patienter med høj risiko for udvikling af PML.
- PRAC konkluderer også, at niveauet af anti-JCV-antistof-respons (indeks) hos patienter, der ikke tidligere er blevet behandlet med immunsupprimerende midler, og som er testet positive for anti-JCV-antistof, har betydning for risikoen for udvikling af PML. Den aktuelle evidens tyder på, at risikoen stiger med stigende antistof-indeks, men der er ikke nogen klar cut off-værdi. Hos patienter behandlet i mere end to år er risikoen for PML lav ved indekssværdier på 0,9 eller derunder, og den stiger signifikant ved værdier over 1,5.
- PRAC anbefaler, at patienter med et lavt anti-JCV-antistof-indeks, som ikke tidligere er blevet behandlet med immunsupprimerende midler, bør testes hver 6. måned efter 2 års behandling.

- PRAC anser det også for nødvendigt at opdatere det aktuelle undervisningsmateriale, navnlig vedrørende risikoestimerne for udvikling af PML hos Tysabri-behandlede patienter.

På grundlag af ovenstående konkluderer PRAC, at benefit/risk-forholdet for Tysabri fortsat er positivt under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen, og at der træffes yderligere risikominimerende foranstaltninger.

PRAC anbefaler derfor, at betingelserne for markedsføringstilladelse for Tysabri ændres.

CHMP's udtalelse

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CHMP sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelser.

Overordnet konklusion

CHMP finder følgelig, at benefit/risk-forholdet for Tysabri fortsat er positivt under forudsætning af, at de nævnte ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler derfor, at betingelserne for markedsføringstilladelse for Tysabri ændres.