

Παράρτημα IV
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Στις 7 Ιουνίου 2017, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή πληροφορήθηκε για το θανατηφόρο κρούσμα κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας σε ασθενή που λάμβανε δακλιζουμάμνη στο πλαίσιο μιας μελέτης παρατήρησης εν εξελίξει, παρά το γεγονός ότι γίνονταν εξετάσεις για την ηπατική λειτουργία του σε μηνιαία βάση, σύμφωνα με τις συστάσεις στις πληροφορίες του προϊόντος. Επιπλέον, αναφέρθηκαν 4 περιστατικά σοβαρής ηπατικής βλάβης από κλινικές δοκιμές στην πρώτη έκθεση περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (ΕΠΠΑ).

Οι αυξημένες τρανσαμινάσες καθώς και η σοβαρή ηπατική βλάβη είναι γνωστοί κίνδυνοι που σχετίζονται με τη θεραπευτική αγωγή με Zinbryta (δακλιζουμάμνη) και για τον λόγο αυτό εφαρμόστηκαν πολλά μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου συμπεριλαμβανομένης της μηνιαίας παρακολούθησης της ηπατικής λειτουργίας. Ωστόσο, λόγω της σοβαρότητας των αντιδράσεων που αναφέρθηκαν, οι οποίες σε μία περίπτωση οδήγησαν σε θάνατο, παρά την τήρηση των συνιστώμενων μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή αποφάσισε ότι οι επιπτώσεις από τον κίνδυνο ηπατικής βλάβης στη σχέση οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος και η επάρκεια των σχετικών μέτρων ελαχιστοποίησης του κινδύνου πρέπει να αναθεωρηθούν.

Ως εκ τούτου, στις 9 Ιουνίου 2017, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ενεργοποίησε τη διαδικασία του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και ζήτησε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) να αξιολογήσει τις επιπτώσεις των παραπάνω ανησυχιών στη σχέση οφέλους-κινδύνου του Zinbryta (δακλιζουμάμνη) και να εκδώσει σύσταση αναφορικά με το εάν οι σχετικές άδειες κυκλοφορίας θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν. Επιπλέον, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ζήτησε τη γνωμοδότηση του Οργανισμού σχετικά με το εάν είναι απαραίτητη η λήψη προσωρινών μέτρων για την προστασία της δημόσιας υγείας. Η ισχύουσα σύσταση αφορά μόνο τα προσωρινά μέτρα που συνιστά η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου για την δακλιζουμάμνη βάσει των προκαταρκτικών δεδομένων που είναι διαθέσιμα επί του παρόντος.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου

Το Zinbryta (δακλιζουμάμνη) είναι φαρμακευτικό προϊόν εγκεκριμένο με κεντρική διαδικασία που ενδείκνυται για ενήλικες ασθενείς για την αντιμετώπιση υποτροπιάζουσών μορφών της σκλήρυνσης κατά πλάκας.

Στο πλαίσιο των δεδομένων που προέκυψαν κατά την κλινική ανάπτυξη της δακλιζουμάμνης, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου εξέτασε τα προκαταρκτικά νέα δεδομένα ασφάλειας από ένα πρόσφατο θανατηφόρο κρούσμα κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας καθώς και από περιστατικά σοβαρών ηπατικών βλαβών που συνέβησαν μετά την άδεια κυκλοφορίας.

Η αποτελεσματικότητα της δακλιζουμάμνης αποδείχτηκε από δύο κρίσιμες μελέτες σε άτομα με υποτροπιάζουσα-διαλείπουσα σκλήρυνση κατά πλάκας οι οποίες οδήγησαν στην ένδειξη της σε περιπτώσεις υποτροπιάζουσας σκλήρυνσης κατά πλάκας. Κατά τη διάρκεια της κλινικής ανάπτυξης, η αύξηση των τρανσαμινάσων και η σοβαρή ηπατική βλάβη αναγνωρίστηκαν ως σημαντικοί προσδιορισμένοι κίνδυνοι. Η πλειοψηφία των ευρημάτων αφορούσε ασυμπτωματικές αυξήσεις των τρανσαμινάσων· ωστόσο, η μικρή συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ηπατικών επεισοδίων και η σπάνια εμφάνιση θανατηφόρας ηπατικής ανεπάρκειας (αυτοάνοση ηπατίτιδα) αναγνωρίστηκαν ως σημαντικοί κίνδυνοι από τη χρήση δακλιζουμάμνης. Από την άδεια κυκλοφορίας και μετά έχουν αναφερθεί κι άλλα σοβαρά περιστατικά ηπατικής βλάβης, συμπεριλαμβανομένου ενός θανατηφόρου κρούσματος παρά την απόπειρα μεταμόσχευσης ήπατος. Αξιοσημείωτο γεγονός στο εν λόγω θανατηφόρο κρούσμα αποτελεί η εμφάνιση ραγδαίας κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας κατά τον καθορισμό της συνιστώμενης

παρακολούθησης της ηπατικής λειτουργίας και της ταυτόχρονης χρήσης ενός άλλου φαρμακευτικού προϊόντος που είναι γνωστό ότι σχετίζεται με ηπατοτοξικότητα.

Τα εφαρμοζόμενα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου, εν προκειμένω η μηνιαία εξέταση του ήπατος, δεν ήταν αποτελεσματικά για την πρόληψη του θανατηφόρου κρούσματος κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας. Παρότι η παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας εξακολουθεί να αποτελεί σημαντικό μέτρο για τον εντοπισμό ηπατικής βλάβης, και πιθανόν να μειώνει την εμφάνιση σοβαρών περιστατικών, στο στάδιο που βρισκόμαστε είναι ασαφές αν κάποιο εναλλακτικό σχήμα παρακολούθησης θα οδηγούσε με βεβαιότητα στην πρόληψη περαιτέρω σοβαρών περιστατικών. Ως εκ τούτου, καθώς το μέγεθος και η φύση του κινδύνου επανεξετάζονται σε βάθος, έχοντας λάβει υπόψη τη σοβαρότητα του κινδύνου καθώς και το ότι περαιτέρω μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου που θα ήταν αποτελεσματικά για τη βέβαιη πρόληψη τυχόν νέων σοβαρών περιστατικών δεν δύναται να εντοπιστούν σε αυτό το στάδιο, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου θεώρησε ότι είναι απαραίτητο να περιοριστεί προσωρινά η χρήση της δακλιζουμάμπης μέσω του περιορισμού της ένδειξης και μέσω της αναστολής της χρήσης της σε ασθενείς με πιθανή προδιάθεση για ηπατική βλάβη καθώς και να δοθούν περαιτέρω συστάσεις στους επαγγελματίες της υγείας και στους ασθενείς για τη διαχείριση του εν λόγω κινδύνου.

Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου έλαβε υπόψη τις εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές των διαφόρων σταδίων ή εκδηλώσεων της σκλήρυνσης κατά πλάκας καθώς και το ότι ο περιορισμός της πρόσβασης στη δακλιζουμάμπη ενδέχεται να στερεί από κάποιους ασθενείς μια θεραπευτική επιλογή για την εν λόγω ασθένεια. Επίσης, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου έλαβε υπόψη ότι η διακοπή της θεραπείας σε ασθενείς, στους οποίους η νόσος είναι ελεγχόμενη σε μεγάλο βαθμό με τη χρήση δακλιζουμάμπης, ενδέχεται να προκαλέσει υποτροπές. Επομένως, λαμβάνοντας υπόψη τον σοβαρό κίνδυνο ηπατικής βλάβης μαζί με το όφελος που ενδέχεται να έχει η δακλιζουμάμπη σε ασθενείς με σκλήρυνση κατά πλάκας, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου συνέστησε ότι η χρήση της δακλιζουμάμπης θα πρέπει προσωρινά να περιοριστεί σε ενήλικες ασθενείς με εξαιρετικά ενεργή σκλήρυνση κατά πλάκας, παρά την πλήρη και επαρκή θεραπεία με τουλάχιστον μία τροποποιητική της νόσου θεραπεία, ή με ταχέως εξελισσόμενη σοβαρή υποτροπιάζουσα σκλήρυνση κατά πλάκας, για τους οποίους είναι ακατάλληλες άλλες τροποποιητικές της νόσου θεραπείες.

Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου σημείωσε ότι τα ηπατικά ευρήματα που παρατηρήθηκαν κατά τη διάρκεια του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης είχαν οδηγήσει κατά το χρόνο της αρχικής άδειας κυκλοφορίας στη συμπερίληψη προειδοποίησης στις πληροφορίες του προϊόντος σύμφωνα με την οποία δεν είναι κατάλληλο για τη θεραπεία ασθενών με προϋπάρχουσα σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και ότι οι ασθενείς με προϋπάρχουσα ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται. Δεδομένης της έλλειψης κλινικών δεδομένων σε ασθενείς με σοβαρές προϋπάρχουσες ηπατικές νόσους λόγω του αποκλεισμού τους από τις κλινικές δοκιμές, τα καινούρια σοβαρά ηπατικά περιστατικά και το γεγονός ότι η ήπια αύξηση των τρανσαμινασών στον ορό του ασθενούς που πέθανε από κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια είχε αναφερθεί πριν την έναρξη της θεραπευτικής αγωγής, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου σύστησε ως προσωρινό μέτρο η δακλιζουμάμπη να αντενδείκνυται για όλους τους ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή ηπατική δυσλειτουργία, ενώ το πρότυπο της ηπατοτοξικότητας και ο πιθανός μηχανισμός δράσης διερευνούνται περαιτέρω.

Λόγω της περιορισμένης ένδειξης και της αντένδειξης σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή ηπατική δυσλειτουργία, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου σύστησε στους ιατρούς να επαναξιολογήσουν άμεσα εάν η δακλιζουμάμπη εξακολουθεί να αποτελεί κατάλληλη θεραπευτική επιλογή για κάθε έναν από τους ασθενείς, οι οποίοι λαμβάνουν επί του παρόντος το συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν, λαμβάνοντας υπόψη τα προσωρινά μέτρα που συστήνει η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης – Αξιολόγησης Κινδύνου.

Στο θανατηφόρο κρούσμα που εξετάζεται, το εύρημα φυσιολογικού επιπέδου τρανσαμινασών στον ορό πριν τη δόση δακλιζουμάμπης δεν εμπόδισε την εμφάνιση ηπατικής ανεπάρκειας. Ως εκ τούτου, η παρακολούθηση των επιπέδων των τρανσαμινασών στον ορό θα πρέπει να συνεχιστεί τουλάχιστον σε μηνιαία βάση, αλλά και συχνότερα όπως ενδείκνυται κλινικά, και επίσης, θα πρέπει να ελέγχονται τα επίπεδα χολερυθρίνης. Επιπροσθέτως, η έγκαιρη αναγνώριση σημάδιων και συμπτωμάτων ηπατικής βλάβης αποτελεί βασικό στοιχείο στην ελαχιστοποίηση του κινδύνου ηπατικής βλάβης με δακλιζουμάμπη και όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για αυτά. Ασθενείς που εμφανίζουν σημάδια και συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική βλάβη θα πρέπει να παραπέμπονται αμέσως σε ηπατολόγο.

Αναλύσεις που διεξήχθησαν στο πλαίσιο του προγράμματος κλινικής ανάπτυξης για να εκτιμήσουν τις δυνητικές αλληλεπιδράσεις τις δακλιζουμάμπης με δυνητικά ηπατοτοξικά φάρμακα δεν έδωσαν σαφή στοιχεία για αυξημένο κίνδυνο ηπατικής βλάβης με ταυτόχρονη λήψη ηπατοτοξικών φαρμάκων. Ωστόσο, εμφανίστηκαν ορισμένα σοβαρά ηπατικά επεισόδια με ασθενείς των ομάδων δακλιζουμάμπης κατά τον καθορισμό της ταυτόχρονης λήψης φαρμάκων με γνωστή δυνητική ηπατοτοξική δράση, συμπεριλαμβανομένων μιας θανατηφόρας αυτοάνοσης ηπατίτιδας και μιας μη θανατηφόρας ηπατικής ανεπάρκειας που χαρακτηρίστηκαν από μια επιτροπή αξιολόγησης ως πιθανές περιπτώσεις τύπου «Hy's Law» (που υποδηλώνει κίνδυνο φαρμακευτικά επαγόμενης σοβαρής ηπατικής βλάβης). Το ίδιο παρατηρήθηκε επίσης σε σοβαρά περιστατικά που συνέβησαν μετά την άδεια κυκλοφορίας, συμπεριλαμβανομένου του θανατηφόρου κρούσματος, συνεπώς, ενώ ο ρόλος της ταυτόχρονα χορηγούμενης ηπατοτοξικής φαρμακευτικής αγωγής δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως, η ταυτόχρονη χρήση με δακλιζουμάμπη πρέπει να γίνεται με προσοχή. Σημειώθηκε επίσης, ότι στο πρόσφατο θανατηφόρο κρούσμα, καθώς και σε μια υπόθεση που αξιολογήθηκε βάσει του «Hy's Law», αναφέρθηκε η αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα. Επομένως η έναρξη θεραπείας δεν συνιστάται σε ασθενείς με ιστορικό συνυπαρχουσών αυτοάνοσων καταστάσεων. Τέλος, οι γιατροί θα πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο διακοπής της θεραπείας με δακλιζουμάμπη, εάν δεν έχει επιτευχθεί επαρκής θεραπευτική ανταπόκριση.

Οι επαγγελματίες της υγείας και οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για το θανατηφόρο κρούσμα κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας μετά τη θέση του φαρμάκου στην κυκλοφορία, τον κίνδυνο εμφάνισης ηπατίτιδας και τα νέα στοιχεία για τη συχνότητα σοβαρής περίπτωσης ηπατικής βλάβης υπό το πρίσμα των νέων περιστατικών. Περιπτώσεις σοβαρής ηπατικής βλάβης έχουν εμφανιστεί σε οποιοδήποτε χρονικό σημείο ανάμεσα στην περίοδο λίγο μετά την έναρξη της θεραπείας ως και αρκετούς μήνες μετά τη διακοπή της, και δεν μπορούσε να καθοριστεί κανένα περιθώριο ευαισθησίας από τα περιστατικά που παρατηρήθηκαν σε κλινικές δοκιμές. Το όριο της αύξησης των τρανσαμινασών για ασθενείς που δεν περιλαμβάνονται στις κλινικές δοκιμές, για τους οποίους, επομένως, δεν συνιστάται η έναρξη της θεραπείας, θα πρέπει να διορθωθεί από μεγαλύτερο του διπλάσιου του ανώτερου φυσιολογικού ορίου σε μεγαλύτερο ή ίσο με το διπλάσιο αυτού του ορίου.

Τα προαναφερθέντα προσωρινά μέτρα πρέπει να αναφέρονται στις πληροφορίες για το προϊόν της δακλιζουμάμπης και να κοινοποιούνται στους επαγγελματίες της υγείας μέσω ειδικής επιστολής. Η επάρκεια αυτών των προσωρινών μέτρων θα εξεταστεί στα πλαίσια του ισχύοντος άρθρου 20.

Λόγοι για τη διατύπωση σύστασης από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου

Εκτιμώντας ότι,

- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου, λόγω των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης που προέκυψαν, έλαβε υπόψη της τη διαδικασία του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, και συγκεκριμένα την ανάγκη για προσωρινά μέτρα σύμφωνα με το άρθρο 20, παρ. 3 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 για το Zinbryta (δακλιζουμάμπη).
- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου εξέτασε τα προκαταρκτικά δεδομένα που παρασχέθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας για τα περιστατικά

σοβαρής ηπατικής βλάβης που αναφέρθηκαν μετά την αρχική άδεια κυκλοφορίας στο πλαίσιο των διαθέσιμων δεδομένων ασφάλειας από κλινικές δοκιμές που υποβλήθηκαν προς υποστήριξη της αρχικής άδειας κυκλοφορίας σε σχέση με τον συνολικό κίνδυνο ηπατικής βλάβης από δακλιζουμάμνη.

- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου σημείωσε ότι το θανατηφόρο κρούσμα κεραυνοβόλου ηπατικής ανεπάρκειας συνέβη, παρά το γεγονός ότι τηρήθηκαν οι όροι της άδειας κυκλοφορίας και των συνιστώμενων μέτρων ελαχιστοποίησης κινδύνου, συμπεριλαμβανομένης της παρακολούθησης της λειτουργίας του ήπατος. Λαμβάνοντας υπόψη το ανωτέρω και ενώ το μέγεθος και η φύση του κινδύνου ηπατικής βλάβης διερευνώνται περαιτέρω, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου θεώρησε ότι απαιτούνται προσωρινά μέτρα για τον περιορισμό της χρήσης της δακλιζουμάμνης.
- Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου συνέστησε ως προσωρινό μέτρο την τροποποίηση της ένδειξης της δακλιζουμάμνης για τον περιορισμό της χρήσης της σε ενήλικες ασθενείς με εξαιρετικά ενεργή υποτροπιάζουσα νόσο, παρά την προηγούμενη αντιμετώπισή της με τουλάχιστον μία τροποποιητική της νόσου θεραπεία (DMT), ή σε ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη σοβαρή υποτροπιάζουσα σκλήρυνση κατά πλάκας, οι οποίοι δεν δύνανται να ακολουθήσουν άλλες τροποποιητικές της νόσου θεραπείες. Επίσης, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου θεωρεί ότι δακλιζουμάμνη πρέπει να αντενδείκνυται σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο ή ηπατικό πρόβλημα.
- Περαιτέρω, η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης - Αξιολόγησης Κινδύνου συνέστησε ως προσωρινά μέτρα για την περαιτέρω ελαχιστοποίηση του κινδύνου ηπατικής βλάβης να ενισχυθούν οι ισχύουσες προειδοποιήσεις ώστε να ληφθεί δεόντως υπόψη ότι όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημάδια και συμπτώματα ηπατικής βλάβης, και ότι οι δοκιμές ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να διεξάγονται τουλάχιστον κάθε μήνα, για την άμεση παραπομπή των ασθενών σε ηπατολόγο σε περίπτωση που υπάρξουν σημάδια ή συμπτώματα που υποδηλώνουν τέτοια βλάβη, και ότι η έναρξη της θεραπείας δεν συνιστάται σε ασθενείς με άλλες αυτοάνοσες παθήσεις. Θα πρέπει επίσης να δίνεται η δέουσα προσοχή όταν χορηγούνται ταυτόχρονα φαρμακευτικά προϊόντα γνωστής ηπατοτοξικότητας. Επιπροσθέτως, θα πρέπει να υπάρχουν σκέψεις διακοπής της θεραπείας εάν δεν επιτυγχάνεται επαρκής θεραπευτική ανταπόκριση.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η Επιτροπή έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Zinbryta (δακλιζουμάμνη) παραμένει ευνοϊκή, με την επιφύλαξη των συμφωνημένων προσωρινών τροποποιήσεων στις πληροφορίες του προϊόντος. Κατά συνέπεια, η Επιτροπή εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας του Zinbryta (δακλιζουμάμνη).

Η σύσταση πραγματοποιείται με την επιφύλαξη των τελικών συμπερασμάτων της τρέχουσας διαδικασίας του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.