

Приложение IV
Научни заключения

Научни заключения

На 7 юни 2017 г. Европейската комисия (ЕК) беше информирана за фатален случай на фулминантна чернодробна недостатъчност при пациент, лекуван с даклизумаб (*daclizumab*) в провеждащо се в момента обсервационно проучване, въпреки ежемесечните изследвания на чернодробните функции, провеждани в съответствие с препоръките в информацията за продукта. Освен това от клинични изпитвания се съобщава и за 4 други случая на сериозно чернодробно увреждане в първия периодичен актуализиран доклад за безопасност (PSUR).

Повишаването на трансаминазите и сериозното чернодробно увреждане са известни рискове, свързани с лечението със Zinbryta (даклизумаб) и с оглед на това са въведени редица мерки за намаляване до минимум на риска (МНМР), включително ежемесечно наблюдение на чернодробните функции. С оглед обаче на сериозността на съобщените реакции, довели в един случай до фатален изход въпреки придържането към препоръчаните МНМР, ЕК приема, че трябва да бъдат преразгледани въздействието на риска от чернодробно увреждане върху съотношението полза/риск за лекарствения продукт и адекватността на свързаните МНМР.

Поради това на 9 юни 2017 г. ЕК образува процедура по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в резултат на данните за лекарствена безопасност и поиска от PRAC да оцени влиянието на гореописаните опасения върху съотношението полза/риск на Zinbryta (даклизумаб) и да издаде препоръка относно това дали съответните разрешения за употреба трябва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени. В допълнение, ЕК поиска от Агенцията да предостави становище дали са необходими временни мерки за защита на общественото здраве. Сегашната препоръка се отнася само за временни мерки, препоръчани от PRAC относно даклизумаб на базата на предварителните данни, достъпни в тогавашния момент.

Общо резюме на научната оценка на PRAC

Zinbryta (даклизумаб) е лекарствен продукт, разрешен по централизираната процедура, който е показан при възрастни пациенти за лечение на пристъпни форми на множествена склероза (ПМС).

PRAC взема под внимание предварителните нови данни за безопасност от неотдавнашния фатален случай на фулминантна чернодробна недостатъчност и от случаите на сериозни чернодробни увреждания, настъпили след издаването на разрешение за употреба, в контекста на данните, генерирани по време на клиничното разработване на даклизумаб.

Ефикасността на даклизумаб е демонстрирана в две пилотни проучвания при участници с пристъпно-ремитентна множествена склероза, които довеждат до показания за приложение при пристъпна множествена склероза. В хода на клиничното разработване повишаването на трансаминазите и сериозното чернодробно увреждане са установени като важни идентифицирани рискове. По-голямата част от находките са асимптоматично повишаване на трансаминазите, но ниската честота на сериозни чернодробни събития и редките случаи на фатална чернодробна недостатъчност (автоимунен хепатит) са признати за важни рискове при даклизумаб. След началното разрешение за употреба се съобщава и за други сериозни случаи на чернодробно увреждане, включително фатален случай, въпреки опита за чернодробна трансплантация. При този фатален случай прави впечатление наличието на бърза фулминантна чернодробна недостатъчност в условията на препоръчано наблюдение на чернодробната функция и едновременна употреба на друг лекарствен продукт, за който е известно, че се свърза с хепатотоксичност.

Приложените МНМР, по-конкретно ежемесечното изследване на черния дроб, не са били ефективни за предотвратяване на фаталния случай на фулминантна чернодробна недостатъчност.

Докато наблюдението на чернодробната функция остава важна мярка за откриване на чернодробно увреждане, с вероятност да намали честотата на тежките случаи, на този етап не е ясно дали някакъв алтернативен режим на наблюдение би предотвратил непременно бъдещи тежки случаи. Поради това, докато величината и естеството на риска са подложени на задълбочено преразглеждане, след като се отчита сериозността на риска и това, че на този етап не може да се посочат бъдещи МНМР, които биха били ефективни за сигурна профилактика на нови тежки случаи, PRAC счита, че е необходимо временно да се ограничи употребата на даклизумаб чрез ограничаване на показанията и чрез предотвратяване на употребата му при пациенти, които потенциално са предразположени към чернодробно увреждане, и да се осигурят допълнителни препоръки за здравните специалисти и пациентите относно поведението при такъв риск.

PRAC взе под внимание алтернативните варианти за лечение за различните стадии или прояви на ПМС, както и че ограничаването на достъпа до даклизумаб може да лиши някои пациенти от терапевтична възможност за това заболяване. В допълнение, PRAC взе предвид, че прекъсването на лечение при пациенти, чието заболяване се контролира добре с даклизумаб, може да доведе до индукция на рецидив. Така, като взема предвид сериозния риск от чернодробно увреждане заедно с ползите, които даклизумаб би могъл да донесе на пациенти с ПМС, PRAC препоръчва използването на даклизумаб да бъде временно ограничено до възрастни пациенти с високоактивна ПМС, въпреки пълен и адекватен курс на лечение с минимум една болестомодифицираща терапия (БМТ), или до такива с бързо развиваща се с тежки пристъпи множествена склероза, които са неподходящи за лечение с други БМТ.

PRAC отчита, че чернодробните констатации, наблюдавани по време на програмата за клинично разработване към момента на началното разрешение за употреба са довели до включване на предупреждение в информацията за продукта, че лечението на пациенти с предварително съществуващо тежко чернодробно нарушение е неподходящо и че такива с предварително съществуващо леко или умерено чернодробно нарушение трябва да бъдат наблюдавани. Като се отчита липсата на клинични данни при пациенти с предварително съществуващи съществени чернодробни заболявания, тъй като същите са изключвани от клиничните изпитвания, новите сериозни чернодробни случаи, а също и това, че лекото повишаване на серумните трансaminaзи е съобщено преди започване на лечението на пациента, починал от фулминантна чернодробна недостатъчност, PRAC препоръчва като временна мярка даклизумаб да бъде противопоказан при всички пациенти с предварително съществуващо чернодробно заболяване или чернодробно нарушение, до допълнително изследване на профила на хепатотоксичност и възможните механизми на действие.

С оглед на ограничените показания и противопоказанията при пациенти с предварително съществуващо чернодробно заболяване или чернодробно нарушение PRAC препоръчва лекарите да извършват своевременно преоценка, дали даклизумаб продължава да е подходящ терапевтичен вариант за всеки един от техните пациенти, които в момента провеждат лечение с този лекарствен продукт, като вземат предвид временните мерки, препоръчани от PRAC.

При фаталния случай, предмет на преразглеждането, установените нормални серумни нива на трансaminaзите преди прилагане на дозата от даклизумаб не са предотвратили настъпването на чернодробна недостатъчност. Поради това трябва да продължи осъществяването на наблюдение на нивата на серумните трансaminaзи най-малко веднъж месечно и по-често според клинични показания, като допълнително трябва да се изследват и нивата на билирубина. В допълнение, своевременното разпознаване на признаците и симптомите на чернодробно увреждане е основен компонент в намаляването до минимум на риска от чернодробно увреждане от даклизумаб, като те трябва да се наблюдават при всички пациенти. Пациенти, които проявят признаци и симптоми, предполагащи чернодробно увреждане, трябва своевременно да се насочат към хепатолог.

Анализите, осъществени в рамките на програмата за клинично разработване, с цел оценка на потенциалните взаимодействия на даклизумаб с потенциално хепатотоксични медикаменти, не показва ясни доказателства за повишен риск от чернодробно увреждане при едновременен прием на хепатотоксични медикаменти. Настъпили са обаче известен брой сериозни чернодробни събития при пациенти в групите на даклизумаб в условия на едновременен прием на лекарства с известно хепатотоксично действие, сред които един фатален автоимунен хепатит и един нефатален случай на чернодробна недостатъчност, оценен от комитета за отсъждане, че е с вероятност по закона на Хи (Hy's Law), която показва риск от лекарствено индуцирано тежко чернодробно увреждане. Същото е наблюдавано и при сериозни случаи, настъпили след издаването на разрешение за употреба, включително фаталния случай, поради което до пълно изясняване на ролята на едновременно приеманите хепатотоксични лекарствени средства, едновременната им употреба с даклизумаб трябва да става с повишено внимание. Отбелязва се, че има съобщение за автоимунен тиреоидит при неотдавнашния фатален случай, както и в един от отсъдените случаи по закона на Хи; поради това не се препоръчва започване на лечението при пациенти с анамнеза за съпътстващи автоимунни заболявания. Накрая, лекарите трябва да преценяват спиране на лечението с даклизумаб, ако не е постигнат адекватен терапевтичен отговор.

Здравните специалисти и пациентите трябва да бъдат информирани за фаталния случай на фулминантна чернодробна недостатъчност след издаване на разрешение за употреба, за честия риск от хепатит и актуализираната честота на сериозни случаи на чернодробно увреждане в светлината на новите случаи. Случаите на сериозно чернодробно увреждане са настъпвали във всеки момент — от рано след започване на лечението до няколко месеца след спирането му, и не е възможно да се определи прозорец на чувствителност от случаите, наблюдавани в клиничните изпитвания. Прагът на повишаване на трансаминазите за пациентите, които не са включени в клиничните изпитвания, поради което за тях не се препоръчва започване на лечение, трябва да бъде коригиран от над два пъти горната граница на нормата на над или равен на два пъти стойността на тази граница.

Посочените по-горе временни мерки трябва да се отразят в информация за продукта на даклизумаб и да се съобщят на здравните специалисти чрез специално предназначено за целта писмо. Адекватността на тези временни мерки ще бъде преразгледана в рамките на висящата процедура по член 20.

Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че:

- PRAC счита процедурата по член 20 на Регламент (ЕО) № 726/2004 за резултат от данните за лекарствена безопасност, и по-конкретно — относно нуждата от временни мерки в съответствие с член 20, параграф 3 от Регламент (ЕО) № 726/2004 за Zinbryta (даклизумаб).
- PRAC преразглежда предварителните данни, предоставени от притежателя на разрешението за употреба, относно случаи на сериозно чернодробно увреждане, съобщено след първото разрешение за употреба, в контекста на наличните данни за безопасност от клиничните изпитвания, подадени в подкрепа на първото разрешение за употреба във връзка с цялостния риск от чернодробно увреждане при даклизумаб.
- PRAC отбелязва, че фаталният случай на фулминантна чернодробна недостатъчност е настъпил въпреки спазването на условията на разрешението за употреба и препоръчаните мерките за намаляване до минимум на риска, включително наблюдение на чернодробната функция. С оглед на това, докато продължава допълнителното изследване на големината

и естеството на риска от чернодробно увреждане, PRAC смята, че са необходими временни мерки за ограничаване употребата на даклизумаб.

- PRAC препоръча като временни мерки промяна в показанията за даклизумаб, за да се ограничи употребата му до възрастни пациенти с високоактивна ПМС, въпреки пълен и адекватен курс на лечение с минимум една болестомодифицираща терапия (БМТ), или до такива с бързо развиваща се с тежки пристъпи множествена склероза, които са неподходящи за лечение с други БМТ. PRAC също така смята, че даклизумаб трябва да е противопоказан при пациенти с предварително съществуващо чернодробно заболяване или чернодробно нарушение.
- Освен това PRAC препоръчва, като временни мерки за допълнително намаляване до минимум на риска от чернодробно увреждане, да се засилят сегашните предупреждения да се взема предвид, че всички пациенти трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на чернодробно нарушение и че чернодробните функционални тестове трябва да се извършват поне веднъж месечно с цел своевременно насочване на пациентите към хепатолог в случай на наличие на признаци или симптоми, предполагащи такова увреждане, както и че не се препоръчва започване на лечение при пациенти с други аутоимунни състояния. Необходимо е повишено внимание при едновременна употреба на лекарствени продукти с известен хепатотоксичен потенциал. В допълнение, трябва да се прецени прекратяване на лечението, ако не се получи достатъчен терапевтичен отговор.

С оглед на гореизложеното Комитетът счита, че съотношението полза/риск за Zinbryta (даклизумаб) остава благоприятно, при условие че бъдат въведени съгласуваните временни промени в информацията за продукта. В резултат на това Комитетът препоръчва изменение на условията на разрешенията за употреба за Zinbryta (даклизумаб).

Настоящата препоръка не засяга окончателните заключения на текущата процедура по член 20 на Регламент (ЕО) № 726/2004.