

Bilag IV

Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Den 7. juni 2017 blev Europa-Kommissionen (herefter "Kommissionen") underrettet om et tilfælde af fulminant leversvigt med dødelig udgang hos en patient, der blev behandlet med daclizumab som led i en løbende observationsundersøgelse, til trods for at der hver måned blev udført leverfunktionstest i overensstemmelse med anbefalingerne i produktinformationen. Derudover blev der indberettet fire tilfælde af alvorlig leverskade fra kliniske forsøg i den første periodiske, opdaterede sikkerhedsberetning.

Transaminaseforhøjelser og alvorlig leverskade er kendte risici ved behandlingen med Zinbryta (daclizumab), og der blev gennemført adskillige risikominimeringsaktiviteter i den forbindelse, herunder månedlig overvågning af leverfunktionen. I betragtning af de indberettede alvorlige reaktioner, der i ét tilfælde var med dødelig udgang til trods for overholdelsen af de anbefalede risikominimeringsaktiviteter, fandt Kommissionen, at indvirkningen af risikoen for leverskade på benefit/risk-forholdet for lægemidlet og tilstrækkeligheden af de hermed forbundne risikominimeringsaktiviteter burde tages op til fornyet vurdering.

På baggrund af disse lægemiddelovervågningsdata indledte Kommissionen derfor den 9. juni 2017 en procedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 og bad PRAC om at vurdere ovenstående problemstillings betydning for benefit/risk-forholdet for Zinbryta (daclizumab) og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt de pågældende markedsføringstilladelser bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes. Desuden anmodede Kommissionen EMA om en udtalelse om, hvorvidt det er nødvendigt at iværksætte midlertidige foranstaltninger af hensyn til folkesundheden. Den nuværende anbefaling vedrører kun midlertidige foranstaltninger, som PRAC har anbefalet for daclizumab på grundlag af de foreløbige data, der er til rådighed på nuværende tidspunkt.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Zinbryta (daclizumab) er et centralt godkendt lægemiddel, der er indiceret til voksne patienter til behandling af recidiverende former for multipel sklerose.

PRAC overvejede de foreløbige nye sikkerhedsdata fra et tilfælde af fulminant leversvigt med dødelig udgang for nylig og fra tilfælde af alvorlig leverskade, som har fundet sted siden markedsføringstilladelsen, sammen med de data, der er tilvejebragt siden den kliniske udvikling af daclizumab.

Effektiviteten af daclizumab blev påvist ved to hovedforsøg hos personer med recidiverende-remitterende multipel sklerose, der førte til indikation for behandling af recidiverende multipel sklerose. Under den kliniske udvikling blev transaminaseforhøjelser og alvorlig leverskade identificeret som store risici. De fleste af resultaterne var asymptomatiske transaminaseforhøjelser, men en lav forekomst af alvorlig leverskade og en sjælden forekomst af leversvigt (autoimmun hepatitis) med dødelig udgang blev anerkendt som store risici ved daclizumab. Siden den første markedsføringstilladelse er der blevet indberettet yderligere alvorlige tilfælde af leverskade, herunder et tilfælde med dødelig udgang til trods for et forsøg på levertransplantation. Det, der kendetegnede dette tilfælde, var forekomsten af hurtigt fulminant leversvigt i forbindelse med den anbefalede overvågning af leverfunktionen og samtidig anvendelse af et andet lægemiddel, der er kendt for at være forbundet med hepatotoksicitet.

De risikominimeringsaktiviteter, der blev gennemført, navnlig de månedlige levertest, har ikke været effektive nok til at forhindre tilfældet af fulminant leversvigt med dødelig udgang. Selv om overvågning af leverfunktionen fortsat er en vigtig foranstaltning med henblik på at afsløre leverskade og sandsynligvis mindske forekomsten af alvorlige tilfælde, er det på nuværende tidspunkt uklart, om en alternativ overvågningsordning nødvendigvis ville forhindre yderligere alvorlige tilfælde. Mens risikoens

omfang og art er genstand for en tilbundsgående undersøgelse, fandt PRAC – efter at have konstateret risikoens alvor og den omstændighed at yderligere risikominimeringsaktiviteter, der ville være effektive med hensyn til med sikkerhed at forhindre nye alvorlige tilfælde, ikke kan identificeres på nuværende tidspunkt – at det er nødvendigt midlertidigt at begrænse anvendelsen af daclizumab ved at begrænse indikationen og således forhindre dets anvendelse hos patienter, der potentielt er prædisponeret for leverskade, og udstede yderligere anbefalinger til sundhedspersoner og patienter i forbindelse med styringen af denne risiko.

PRAC overvejede de alternative behandlingsmetoder for de forskellige stadier af eller former for recidiverende multipel sklerose og tog hensyn til, at en begrænsning af adgangen til daclizumab kunne berøve nogle patienter en mulighed for behandling af denne sygdom. PRAC tog endvidere i betragtning, at afbrydelse af behandlingen hos patienter, hvis sygdom er velkontrolleret med daclizumab, kan medføre tilbagefald. I betragtning af den alvorlige risiko for leverskade sammenholdt med de fordele, som daclizumab kan give patienter, der lider af recidiverende multipel sklerose, anbefalede PRAC derfor, at anvendelsen af daclizumab midlertidigt bør begrænses til voksne patienter med meget aktiv recidiverende multipel sklerose til trods for et fuldstændigt og hensigtsmæssigt behandlingsforløb med mindst én sygdomsmodificerende behandling eller patienter med hurtigt udviklende svær recidiverende multipel sklerose, som er uegnede til behandling med andre sygdomsmodificerende behandlinger.

PRAC bemærkede, at de undersøgelsesresultater vedrørende leveren, der blev iagttaget i forbindelse med det kliniske udviklingsprogram, på tidspunktet for den første markedsføringstilladelse havde ført til tilføjelse af en advarsel i produktinformationen om, at behandling af patienter med præeksisterende alvorlig nedsat leverfunktion ikke er hensigtsmæssig, og at patienter med præeksisterende mild eller moderat nedsat leverfunktion bør overvåges. I betragtning af manglen på kliniske data om patienter med præeksisterende alvorlige leversygdomme, eftersom disse var udelukket fra kliniske forsøg, de nye alvorlige tilfælde af leversygdomme, og det faktum at der blev indberettet en let forhøjelse af serumtransaminaser inden påbegyndelsen af behandlingen hos patienten, der døde af fulminant leversvigt, anbefalede PRAC som en midlertidig foranstaltning, at behandling med daclizumab bør være kontraindiceret hos alle patienter med præeksisterende leversygdomme eller nedsat leverfunktion, mens mønsteret for hepatotoksicitet og mulige virkningsmekanismer undersøges nærmere.

I betragtning af den begrænsede indikation eller kontraindikation for patienter med præeksisterende leversygdom eller nedsat leverfunktion anbefalede PRAC, at lægerne omgående bør foretage en fornyet vurdering af, om daclizumab fortsat er en egnet behandlingsmulighed for alle deres patienter, som på nuværende tidspunkt behandles med dette lægemiddel, under hensyntagen til de midlertidige foranstaltninger, som PRAC har anbefalet.

I det tilfælde med dødelig udgang, der undersøges, forhindrede konstateringen af normale serumtransaminaseniveauer inden indgivelsen af daclizumabdosen ikke leversvigt. Der bør derfor fortsat udføres overvågning af serumtransaminaseniveauerne mindst én gang om måneden eller hyppigere afhængigt af den kliniske indikation. Bilirubinniveauerne bør også testes. Endvidere er omgående opdagelse af tegn og symptomer på leverskade en vigtig faktor for risikominimering af leverskade som følge af daclizumab, og disse bør overvåges hos alle patienter. Patienter, der viser tegn og symptomer på leverskade, bør omgående henvises til en hepatolog.

Analyser udført i forbindelse med det kliniske udviklingsprogram for at vurdere daclizumabs mulige interaktioner med potentielt hepatotoksiske lægemidler viste intet klart bevis på forhøjet risiko for leverskade som følge af samtidig behandling med hepatotoksiske lægemidler. En række alvorlige leverskader hos patienter i daclizumabgrupperne opstod i forbindelse med samtidig behandling med lægemidler med kendte potentielle virkninger på leveren, herunder et tilfælde af autoimmun hepatitis med dødelig udgang og et tilfælde af leversvigt uden dødelig udgang, der af et bedømmelsesudvalg

blev vurderet til sandsynligvis at henhøre under Hys lov (tegn på en risiko for lægemiddelfremkaldt alvorlig leverskade). Dette blev også bemærket i en række alvorlige tilfælde, der er opstået siden markedsføringstilladelsen, herunder tilfældet med dødelig udgang. Selv om den rolle, som samtidig hepatotoksisk medicinering spiller, ikke er fuldt klarlagt, bør man derfor være agtpågivende ved samtidig anvendelse af daclizumab. Det blev også bemærket, at autoimmun thyreoiditis blev indberettet i det seneste tilfælde med dødelig udgang samt i et af de tilfælde, der blev henført under Hys lov. Derfor anbefales det ikke at påbegynde behandling af patienter med et sygdomsforløb, hvor der forekommer samtidige autoimmune sygdomme. Endelig bør lægerne overveje at afbryde daclizumabbehandlingen, hvis der ikke er opnået en tilstrækkelig terapeutisk reaktion.

Sundhedspersoner og patienter bør informeres om tilfældet af fulminant leversvigt med dødelig udgang, der har fundet sted efter markedsføringen, den generelle risiko for hepatitis og den opdaterede hyppighed af alvorlige tilfælde af leverskade i lyset af de nye tilfælde. Tilfælde af alvorlig leverskade opstod på et hvilket som helst tidspunkt mellem tidligt efter påbegyndelsen af behandlingen til flere måneder efter afbrydelsen af behandlingen, og der kunne ikke konkluderes noget om modtageligheden ud fra de tilfælde, der blev iagttaget ved kliniske forsøg. Tærsklen for transaminaseforhøjelse hos patienter, der ikke deltog i de kliniske forsøg, og hos hvem det derfor ikke anbefales at påbegynde behandling, bør korrigeres fra over to gange den normale grænse til over eller lig to gange denne grænse.

Ovennævnte midlertidige foranstaltninger bør afspejles i produktinformationen for daclizumab og meddeles sundhedspersonerne ved et særligt brev. Spørgsmålet om, hvorvidt disse midlertidige foranstaltninger er tilstrækkelige, vil blive taget op til fornyet vurdering som led i den igangværende procedure i henhold til artikel 20.

Begrundelse for PRAC's anbefaling

Whereas,

- På baggrund af lægemiddelovervågningsdata gennemgik PRAC proceduren i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004, navnlig med hensyn til behovet for midlertidige foranstaltninger i overensstemmelse med artikel 20, stk. 3, i forordning (EF) nr. 726/2004 for Zinbryta (daclizumab).
- PRAC gennemgik de foreløbige data, der var indsendt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, vedrørende tilfælde af alvorlig leverskade, som er blevet indberettet siden den første markedsføringstilladelse, sammen med tilgængelige sikkerhedsdata fra kliniske forsøg, der blev fremlagt til støtte for den første markedsføringstilladelse vedrørende den generelle risiko for leverskade ved anvendelse af daclizumab.
- PRAC bemærkede, at der havde været et tilfælde af fulminant leversvigt med dødelig udgang til trods for overholdelsen af betingelserne i markedsføringstilladelsen og de anbefalede risikominimeringsaktiviteter, herunder overvågning af leverfunktionen. I betragtning heraf, og selv om omfanget og arten af risikoen for leverskade bliver undersøgt nærmere, fandt PRAC, at der var behov for midlertidige foranstaltninger for at begrænse anvendelsen af daclizumab.
- PRAC anbefalede som midlertidig foranstaltning en ændring af indikationen for daclizumab, så dets anvendelse begrænses til voksne patienter med meget aktiv recidiverende sygdom til trods for en tidligere behandling med mindst én sygdomsmodificerende behandling eller patienter med hurtigt udviklende svær recidiverende multipel sklerose, som er uegnede til behandling med andre sygdomsmodificerende behandlinger. PRAC fandt også, at behandling med daclizumab bør være kontraindiceret hos patienter med præeksisterende leversygdom eller nedsat leverfunktion.

- Derudover anbefalede PRAC som midlertidige foranstaltninger til yderligere minimering af risikoen for leverskade at styrke de nuværende advarsler for at tage behørigt hensyn til, at alle patienter bør overvåges for tegn og symptomer på leverskade, og at der bør foretages leverfunktionstest mindst én gang om måneden med henblik på omgående at henvise patienter til en hepatolog i tilfælde af tegn eller symptomer på sådan skade, og at det ikke anbefales at påbegynde behandling af patienter med andre autoimmune sygdomme. Der bør også udvises agtpågivenhed ved samtidig anvendelse af lægemidler med kendte potentielle virkninger på leveren. Desuden bør det overvejes at afbryde behandlingen, hvis der ikke opnås en tilstrækkelig terapeutisk reaktion.

I lyset af ovenstående finder udvalget, at benefit/risk-forholdet for Zinbryta (daclizumab) fortsat er positivt under forudsætning af, at de vedtagne midlertidige ændringer indføres i produktinformationen. Udvalget anbefaler derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen for Zinbryta (daclizumab).

Anbefalingen er med forbehold af de endelige konklusioner i den igangværende procedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004.