

## **Liite IV**

### **Tieteelliset johtopäätökset**

## Tieteelliset johtopäätökset

Euroopan komissiolle ilmoitettiin 7. kesäkuuta 2017 kuolemaan johtaneesta äkillisestä maksan vajaatoiminnasta. Kyseistä potilasta oli hoidettu daklitsumabilla meneillään olleessa havaintotutkimuksessa, ja maksan toimintaa oli seurattu valmistetietojen suositusten mukaisesti kuukausittain suoritetuin kokein. Lisäksi ensimmäisessä määräaikaisessa turvallisuuskatsauksessa (PSUR) kliinisistä kokeista ilmoitettiin neljästä vakavasta maksavauriosta.

Transaminaasien kohoaminen ja vakava maksavaurio ovat Zinbryta-hoitoon (daklitsumabiliin) liittyviä tunnettuja riskejä, ja niiden suhteen toteutettiin useita vakavan riskin minimointitoimia (RMM), mukaan lukien maksan toiminnan seuranta. Ottaen huomioon sen, että ilmoitetut reaktiot olivat vakavia ja yhdessä tapauksessa potilas kuoli suositeltujen riskinminimointitoimien noudattamisesta huolimatta, Euroopan komissio katsoi, että maksavaurion riskin vaikutus lääkevalmisteen hyöty-riskitasapainoon ja riskinminimointitoimien riittävyys on arvioitava uudelleen.

Siksi Euroopan komissio aloitti lääketurvatietojen perusteella asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn 9. kesäkuuta 2017 ja pyysi lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRAC) arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutusta Zinbrytan (daklitsumabi) hyöty-riskitasapainoon ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö asianomaiset myyntiluvat säilyttää, pitäisikö niitä muuttaa vai pitäisikö ne peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan. Lisäksi Euroopan komissio pyysi Euroopan lääkevirastoa antamaan lausunnon siitä, edellyttääkö kansanterveyden suojeleminen väliaikaisia toimenpiteitä. Tämänhetkinen suositus liittyy vain PRACin tänä aikana käytössä olevien alustavien tietojen perusteella suosittelemiin daklitsumabia koskeviin väliaikaisiin toimenpiteisiin.

### Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Zinbryta (daklitsumabi) on keskitetyssä menettelyssä luvan saanut lääkevalmiste, jonka käyttöaihe on relapsoivan multipeliskleroosin (RMS) muotojen hoito aikuispotilailla.

PRAC arvioi alustavat uudet turvallisuustiedot äskettäisestä kuolemaan johtaneesta äkillisen maksan vajaatoiminnan tapauksesta sekä vakavista maksavaurioiden tapauksista, joita on esiintynyt myyntiluvan myöntämisen jälkeen, niiden tietojen yhteydessä, jotka ovat daklitsumabin kliinisen kehittelyn ajalta.

Daklitsumabin teho osoitettiin kahdessa keskeisessä tutkimuksessa, jossa tutkittiin aaltomaisesti relapsoivaa multipeliskleroosia, joka johtaa relapsoivaan multipeliskleroosiin. Kliinisen kehittelyn aikana transaminaasien kohoaminen ja vakavat maksavauriot määritettiin keskeisiksi riskeiksi. Suurin osa havainnoista oli kohonneita transaminaasipitoisuuksia ilman oireita. Esiintymistiheydeltään alaiset vakavat maksatapahtumat ja esiintymistiheydeltään harvinainen kuolemaan johtanut maksan vajaatoiminta (autoimmunihepatiitti) katsottiin kuitenkin Daklitsumabin merkittäviksi riskeiksi. Alkuperäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen on saatu lisää ilmoituksia vakavista maksavaurioiden tapauksista, mukaan lukien kuolemaan johtanut tapaus yritetystä maksansiirrosta huolimatta. Merkille pantavaa tässä kuolemaan johtaneessa tapauksessa oli nopean fulminantin maksan vajaatoiminnan esiintyminen, kun noudatettiin suositusta maksan toiminnan seuraamisesta ja käytettiin samanaikaisesti toista lääkevalmistetta, jonka tiedetään liittyvän hepatotoksisuuteen.

Toteutetut riskinminimointitoimet, erityisesti maksan testaaminen kuukausittain, eivät ole olleet tehokkaita eivätkä ole estäneet kuolemaan johtanutta äkillistä maksan vajaatoiminnan tapahtumaa. Vaikka maksan toiminnan seuraaminen on jatkossakin tärkeä toimenpide maksavaurion havaitsemiseksi, ja se todennäköisesti vähentää vakavien tapausten esiintymistiheyttä, tässä vaiheessa on epäselvää, estäisikö välttämättä mikään vaihtoehtoinen toimenpide muita vakaavia tapauksia. Siksi, samalla kun riskin tärkeyttä ja luonnetta arvioidaan perusteellisesti ottaen huomioon riskin vakavuus ja se, että tässä vaiheessa ei voida määrittää lisää riskinminimointitoimia, jotka

estäisivät varmasti tehokkaasti mahdollisia uusia vakavia tapauksia, PRAC katsoi, että on välttämätöntä rajoittaa väliaikaisesti daklitsumabimin käyttöä rajoittamalla käyttöaihetta ja estämällä käyttö potilailla, jotka ovat mahdollisesti alttiita maksavaurioille, ja antamalla lisää suosituksia terveydenhuoltoa ammattilaisille ja potilaille tämän riskin hallitsemisesta.

PRAC otti huomioon vaihtoehtoiset hoitomahdollisuudet relapsoivan multippeliskleroosin eri vaiheisiin tai oireisiin ja sen että daklitsumabimin saatavuuden rajoittaminen voi evätä joiltakin potilailta tämän sairauden hoitovaihtoehdon. Lisäksi PRAC otti huomioon, että hoidon keskeyttäminen potilailla, joiden sairaus on hyvässä hallinnassa daklitsumabilla, voi johtaa relapseihin. Näin ollen, ja ottaen huomioon maksavaurion vakavan riskin sekä hyödyn, jota daklitsumabista voi olla relapsoivaa multippeliskleroosia sairastaville potilaille, PRAC suositteli, että daklitsumabimin käyttö on rajoitettava väliaikaisesti aikuisiin potilaisiin, joilla on hyvin aktiivinen relapsoiva multippeliskleroosi huolimatta kattavasta ja riittävästä hoidosta, johon sisältyy vähintään yksi taudinkulkuun vaikuttava hoito (DMT), tai nopeasti kehittyvä vakava relapsoiva multippeliskleroosi, joille muut taudinkulkuun vaikuttavat hoidot eivät sovi.

PRAC pani merkille, että maksaan liittyvät havainnot kliinisen kehittelyohjelman aikana olivat johtaneet alkuperäisen myyntiluvan myöntämisen aikana varoituksen sisällyttämiseen valmistetietoihin siitä, että sellaisten potilaiden hoito, joilla jo oli vakava maksan vajaatoiminta, ei ole asianmukaista, ja että potilaita, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta, on seurattava. Ottaen huomioon kliinisten tietojen puuttumisen potilaista, joilla jo on merkittävä maksasairaus (koska heidät suljettiin pois kliinisistä kokeista), uudet vakavat maksatapaukset ja sen, että lievistä seerumin transaminaalipitoisuuksien kohoamisesta ilmoitettiin ennen äkilliseen maksan vajaatoimintaan kuolleen potilaan hoidon aloittamista, PRAC suositteli väliaikaisena toimenpiteenä daklitsumabimin määrittämistä vasta-aiheiseksi kaikkien potilaiden osalta, joilla on jo maksasairaus tai maksan vajaatoiminta samalla kun maksatoksisuuden mallia ja mahdollista toimintamekanismia tutkitaan lisää.

Ottaen huomioon rajoitetun käyttöaiheen ja vasta-aiheisuuden potilailla, joilla on jo maksasairaus tai maksan vajaatoiminta, PRAC suositteli, että lääkärit uudelleenarvioivat pikaisesti daklitsumabimin sopivuuden hoitovaihtoehdoksi jatkossa kunkin sellaisen potilaansa osalta, jota hoidetaan parhaillaan tällä lääkevalmisteella, huomioon ottaen PRAC:n suosittelemat väliaikaiset toimenpiteet.

Tarkasteltavassa kuolemaan johtaneessa tapauksessa ennen daklitsumabiannosta havaittu normaali seerumin transaminaalipitoisuus ei ehkäissyt maksan vajaatoimintaa. Sen vuoksi seerumin transaminaalipitoisuuksien seuraamista on jatkettava vähintään kuukausittain ja useammin, jos se on kliinisesti aiheellista, ja lisäksi myös bilirubiinipitoisuudet on testattava. Lisäksi maksavaurion merkkien ja oireiden pikainen tunnistaminen on daklitsumabiin liittyvän maksavaurion riskin minimoinnin keskeinen tekijä, ja niitä tulee seurata kaikilta potilailta. Potilaat, joilla jo on maksavaurioon viittaavia merkkejä ja oireita, on lähetettävä viipymättä maksasairauksien erikoislääkärille.

Kliinisestä kehitysohjelmasta tehdyissä analyyseissa daklitsumabimin ja mahdollisesti hepatoksisen lääkityksen yhteisvaikutuksen arvioimiseksi ei ilmennyt selvää näyttöä kasvaneesta maksavaurion riskistä samanaikaisen hepatotoksisen lääkityksen kanssa. Useita vakavia maksatapahtumia esiintyi kuitenkin daklitsumabiryhmän potilailla sellaisten lääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä, joiden hepatotoksinen potentiaali on tiedossa, mukaan lukien yksi kuolemaan johtanut autoimmuunihepatiitti ja yksi maksan vajaatoiminta, joka ei johtanut kuolemaan ja jota arviointilautakunta piti todennäköisenä Hyn lain mukaisena tapauksena (viittaa lääkkeestä johtuvaan vakavaan maksavaurion riskiin). Tämä pantiin merkille myös myyntiluvan myöntämisen jälkeen esiintyneissä vakavissa tapauksissa, mukaan lukien kuolemaan johtanut tapaus. Näin ollen, vaikka samanaikaisen hepatotoksisen lääkityksen roolia ei ole täysin selvitetty, daklitsumabimin käytössä on noudatettava varovaisuutta, kun sitä käytetään samaan aikaan muun lääkityksen kanssa. Merkille pantiin myös, että hiljattaisessa kuolemaan johtaneessa tapauksessa ilmoitettiin autoimmuunikipirauhastulehduksesta,

samoin yhdessä Hyn lain mukaiseksi katsotuista tapauksista. Siksi hoidon aloittamista ei suositella potilaille joilla on ollut samanaikaisia autoimmuunisairauksia. Lääkäri on harkittava daklitsumabihoidon keskeyttämistä, jos riittävää hoitovastetta ei saavuteta.

Uusien tapausten valossa terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille on tiedotettava lääkkeen markkinoille tulon jälkeen tapahtuneesta kuolemaan johtaneesta äkillisestä maksan vajaatoiminnasta sekä maksatulehduksen yleisestä riskistä ja vakavien maksavauriotapausten ajantasaistetusta esiintymistiheydestä. Vakavia maksatapahtumia esiintyi missä tahansa aikapisteen kohdassa vaihdellen pian hoidon aloittamisesta useisiin kuukausiin hoidon päättymisen jälkeen. Havaituissa tapauksissa ei voitu myöskään kliinisin kokein määrittää alttiuden ajankohtaa. Kohonneiden transaminaasipitoisuuksien kynnyksiarvoa potilailla, joita ei otettu kliinisiin kokeisiin ja joille ei sen vuoksi suositella hoidon aloittamista, on korjattava yli kaksinkertaisesta normaaliarvojen ylärajasta korkeammaksi tai samaksi kuin tuo raja on kaksinkertaisena.

Edellä mainittujen väliaikaisten toimenpiteiden täytyy ilmetä daklitsumabin valmistetiedoista, ja niistä on tiedotettava terveydenhuollon ammattilaisille asiaa koskevalla kirjeellä. Näiden väliaikaisten toimenpiteiden riittävyttä arvioidaan osana meneillään olevaa 20 artiklan mukaista menettelyä.

### **Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen perusteet**

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea aloitti menettelyn lääketurvatietojen perusteella asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisesti erityisesti Zinbrytaa (daklitsumabia) koskevien väliaikaisten toimenpiteiden tarpeellisuus huomioon ottaen asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan 3 kohdan mukaisesti.
- PRAC arvioi myyntiluvan haltijan toimittamat alustavat tiedot vakavien maksavaurioiden tapauksista, joista oli saatu ilmoituksia alkuperäisen markkinoille tulon jälkeen, niiden kliinisistä kokeista saatavien turvallisuustietojen valossa, jotka toimitettiin alkuperäisen myyntiluvan tueksi ja jotka liittyivät maksavaurion riskiin daklitsumabivalmisteella.
- PRAC pani merkille, että kuolemaan johtaneita äkillisen maksan vajaatoiminnan tapauksia esiintyi siitä huolimatta, että myyntiluvan ehtoja ja suositeltuja riskinminimointitoimia oli noudatettu, mukaan lukien maksan toiminnan seuraaminen. Tämän seurauksena ja sillä välin, kun maksavaurion riskin merkitystä ja luonnetta tutkitaan lisää, PRAC katsoo, että daklitsumabin käytön rajoittamiseksi tarvitaan väliaikaisia rajoittavia toimenpiteitä.
- PRAC suositteli väliaikaisena toimenpiteenä daklitsumabin käyttöaiheen muuttamista siten, että sen käyttö rajoitetaan aikuisiin potilaisiin, joilla on erittäin aktiivinen relapsoiva sairaus huolimatta aikaisemmasta hoidosta vähintään yhdellä taudinkulkuun vaikuttavalla hoitomuodolla (DMT), tai nopeasti kehittyvä vakava relapsoiva multippeliskleroosi, joille muut taudinkulkuun vaikuttavat hoidot eivät sovi. PRAC katsoi myös, että daklitsumabin on oltava vasta-aiheinen potilaille, joilla on entuudestaan maksasairaus tai -vaurio.
- Lisäksi PRAC suositteli väliaikaisina toimenpiteinä minimoimaan edelleen maksavaurion riskiä, voimistamaan tämänhetkisiä varoituksia ottamaan huomioon sen, että kaikkia potilaita on seurattava maksavaurion merkkien ja oireiden varalta ja että maksan toiminnan testaaminen on tehtävä vähintään kuukausittain ja potilas on ohjattava viipymättä maksasairauksien erikoislääkärille, jos kyseiseen vaurioon viittaavia merkkejä tai oireita ilmenee, ja että hoidon aloittamista ei suositella potilaille, joilla on muita autoimmuunisairauksia. Varovaisuutta on noudatettava myös sellaisten lääkevalmisteiden samanaikaisessa käytössä, joiden tiedetään voivan olla hepatotoksisia. Lisäksi on harkittava hoidon lopettamista, jos riittävää hoitovastetta ei saavuteta.

Komitea katsoi edellä esitetyn perusteella, että Zinbrytan (daklitsumabi) hyöty-riskisuhde on yhä suotuisa, kun tuotetietoihin tehdään sovitut väliaikaiset muutokset. Näin ollen komitea suosittelee, että Zinbrytan (daklitsumabi) myyntilupien ehtoja muutetaan.

Tämä suositus ei vaikuta asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen meneillään olevan menettelyn lopullisiin johtopäätöksiin.