

Prilog IV.
Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Dana 7. lipnja 2017. Europska komisija (EK) je obaviještena o slučaju fatalnog fulminantnog zatajenja jetre kod bolesnika liječenog daklizumabom u opservacijskoj studiji koja je u tijeku, unatoč mjesečnom testiranju funkcije jetre provedene u skladu s preporukama u informacijama o lijeku. Pored toga, četiri slučaja teškog oštećenja jetre zabilježena su u kliničkim ispitivanjima, u prvom periodičkom izvješću o neškodljivosti lijeka (PSUR).

Povišenja serumskih transaminaza i teško oštećenje jetre poznati su rizici povezani s terapijom lijekom Zinbryta (daklizumab) i u tom je pogledu provedeno nekoliko mjera minimizacije rizika (RMM), uključujući mjesečno praćenje funkcije jetre. Međutim, s obzirom na ozbiljnost zabilježenih reakcija, koje su u jednom slučaju dovele do fatalnog ishoda unatoč pridržavanju preporuka RMM-a, EK smatra da je potrebno ponovno ispitati učinak rizika od oštećenja jetre na omjer koristi i rizika lijeka i adekvatnost povezanih mjera minimizacije rizika.

Dana 9. lipnja 2017. EK je pokrenula postupak na temelju članka 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 koji je proizašao iz podataka o farmakovigilanciji, te je od PRAC-a zatražila procjenu učinka gore navedenih problema na omjer koristi i rizika za lijek Zinbryta (daklizumab) i izdavanje preporuke o tome trebaju li odgovarajuća odobrenja za stavljanje u promet biti zadržana, izmijenjena, obustavljena ili uskraćena. Pored toga, EK je zatražila mišljenje od Agencije o potrebi uvođenja privremenih mjera radi zaštite javnog zdravlja. Sadašnja se preporuka odnosi samo na privremenu mjeru koju preporučuje PRAC za daklizumab na temelju trenutačno dostupnih preliminarnih podataka.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene PRAC-a

Zinbryta (daklizumab) odobren je lijek indiciran u odraslih bolesnika za liječenje relapsnih oblika multiple skleroze (RMS).

PRAC je uzeo u obzir nove preliminarne sigurnosne podatke iz nedavnog slučaja fatalnog slučaja fulminantnog zatajenja jetre i iz slučajeva teškog oštećenje jetre koji su pojavili nakon odobrenja za stavljanje u promet, u kontekstu podataka ostvarenih tijekom kliničkog razvoja daklizumaba.

Učinkovitost daklizumaba prikazana je u dva glavna ispitivanja na bolesnicima s relapsima multiple skleroze koji su doveli do indikacije relapsne multiple skleroze. Tijekom kliničkog razvoja utvrđeni su povišenja serumskih transaminaza i teško oštećenje jetre kao značajni identificirani rizici. Većina nalaza bila su asimptomatska povišenja serumskih transaminaza, međutim, slaba učestalost slučajeva teškog oštećenja jetre i rijetka učestalost fatalnog oštećenja jetre (autoimuni hepatitis) zabilježeni su kao značajni rizici kod daklizumaba. Od prvog odobrenja za stavljanje u promet zabilježeni su dodatni slučajevi teškog oštećenja jetre, uključujući fatalni slučaj unatoč pokušaju transplantacije jetre. Za fatalni slučaj značajna je pojava brzog fulminantnog zatajenja jetre u okviru preporučenog praćenja funkcije jetre i istovremenog uzimanja drugog lijeka povezanog s hepatotoksičnošću.

Provedene mjere minimizacije rizika, naročito mjesečno testiranje jetre, nisu bile učinkovite u sprječavanju fatalnog slučaja fulminantnog zatajenja jetre. Dok praćenje funkcije jetre ostaje važna mjera za otkrivanje oštećenja jetre i vjerojatnog smanjenja učestalosti teških slučajeva, u ovoj je fazi nejasno bi li neki alternativni režim praćenja nužno spriječio daljnje teške slučajeve. Stoga, dok se značaj i priroda rizika temeljito ocjenjuju, uzimajući u obzir ozbiljnost rizika i činjenicu da dodatne mjere minimizacije rizika koje bi bile učinkovite u sigurnom sprječavanju novih ozbiljnih slučajeva u ovoj fazi nije moguće utvrditi, PRAC smatra da je potrebno privremeno ograničiti upotrebu daklizumaba kroz ograničenje indikacije i kroz prevenciju njegove upotrebe kod bolesnika koji imaju moguću sklonost oštećenju jetre te pružiti dodatne preporuke zdravstvenim radnicima (HCP) i bolesnicima o upravljanju rizikom.

PRAC je uzeo u obzir alternativne mogućnosti liječenja za različite faze ili simptome relapsnih oblika multiple skleroze te činjenicu da bi ograničenje pristupa daklizumabu nekim bolesnicima moglo uskratiti mogućnost liječenja ove bolesti. Nadalje, PRAC je uzeo u obzir činjenicu da bi prekid liječenja kod bolesnika čija je bolest pod nadzorom pomoću daklizumaba mogao izazvati relapse. Prema tome, uzimajući u obzir ozbiljan rizik oštećenja jetre uz korist koju daklizumab može donijeti bolesnicima s relapsnim oblicima multiple skleroze, PRAC je preporučio da se upotreba daklizumaba privremeno ograniči kod odraslih bolesnika s vrlo aktivnim relapsnim oblicima multiple skleroze unatoč potpunom i adekvatnom liječenju najmanje jednom terapijom koja modificira tijek bolesti (DMT), ili kod bolesnika s relapsnom multiplom sklerozom koja se brzo razvija i kod kojih nije prikladno liječenje drugom terapijom koja modificira tijek bolesti.

PRAC je zabilježio da su nalazi oštećenja jetre primijećeni tijekom programa kliničkog razvoja u vrijeme početnog odobrenja za stavljanje u promet doveli do uključivanja upozorenja u informacije o lijeku o tome da liječenje bolesnika s prethodnim oštećenjem jetre nije prikladno te da osobe s prethodnim blagim ili srednjim oštećenjem jetre trebaju biti pod nadzorom. Uzimajući u obzir nedostatak kliničkih podataka kod bolesnika s prethodnim teškim bolestima jetre, budući da su oni bili isključeni iz kliničkih ispitivanja, nove slučajeve teškog oštećenja jetre, kao i činjenicu da je blago povišenje serumskih transaminaza zabilježeno prije početka liječenja kod bolesnika koji je preminuo od fatalnog fulminantnog zatajenja jetre, PRAC je preporučio privremenu mjeru kontraindiciranja daklizumaba kod svih bolesnika s prethodnom bolešću ili oštećenjem jetre, dok se uzorak hepatotoksičnosti i mogući mehanizam djelovanja dodatno ne istraže.

S obzirom na ograničenu indikaciju i kontraindikaciju kod bolesnika s prethodnom bolešću ili oštećenjem jetre, PRAC je liječnicima preporučio da odmah ponovno ocijene ostaje li daklizumab prikladna mogućnost liječenja za svakog od svojih bolesnika koji trenutno primaju terapiju ovim lijekom, uzimajući u obzir privremene mjere koje preporučuje PRAC.

U fatalnom slučaju koji se provjerava, nalaz normalnih razina serumskih transaminaza prije doze daklizumaba nije spriječio pojavu zatajenja jetre. Stoga je potrebno nastaviti s provođenjem nadzora razina serumskih transaminaza najmanje jednom mjesečno ili češće ako postoje kliničke indikacije, a pored toga potrebno je testirati i razine bilirubina. Nadalje, brzo prepoznavanje znakova i simptoma oštećenja jetre ključna je komponenta minimizacije rizika za oštećenje jetre daklizumabom i potrebno ih je nadzirati kod svih bolesnika. Bolesnike koji pokazuju znakove i simptome koji upućuju na oštećenje jetre potrebno je odmah uputiti hepatologu.

Analize provedene u programu kliničkog razvoja radi procjene mogućih interakcija daklizumaba s potencijalno hepatotoksičnim lijekovima nisu pokazale jasan dokaz povećanog rizika od oštećenja jetre istovremenim uzimanjem drugih hepatotoksičnih lijekova. Međutim, broj slučajeva teškog oštećenja jetre kod bolesnika kod kojih je primjenjivan daklizumab dogodio se istovremenim uzimanjem drugih lijekova koji su poznati kao potencijalno hepatotoksični, uključujući jedan fatalni autoimuni hepatitis i jedno zatajenje jetre koje nije bilo fatalno, koje je odbor za odlučivanje procijenio kao mogući „Hyjev zakon“ (ukazuje na rizik od teškog oštećenja jetre induciranog lijekovima). To je također zabilježeno kod teških slučajeva koji su se dogodili nakon izdavanja odobrenja za stavljanje u promet, uključujući fatalni slučaj, pa je stoga potreban oprez kod istovremenog uzimanja s daklizumabom dok se potpuno ne razjasni uloga istovremeno uzimanih hepatotoksičnih lijekova. Također je evidentirano da je zabilježen autoimuni tireoiditis u nedavnom fatalnom slučaju, kao i u jednom od riješenih slučajeva „Hyjeva zakona“. Stoga se ne preporučuje početak liječenja u bolesnika s autoimunim poremećajima. Konačno, liječnici bi trebali razmotriti prestanak liječenja daklizumabom ako nije postignut odgovarajući terapijski učinak.

Zdravstveni radnici i bolesnici trebaju biti informirani o fatalnom slučaju fulminantnog zatajenja jetre, općem riziku od hepatitisa i najnovijoj učestalosti slučajeva teškog oštećenja jetre u svjetlu novih

slučajeva. Slučajevi teškog oštećenja jetre dogodili su se u vremenu između početka liječenja i nekoliko mjeseci nakon prestanka terapije, pri čemu nije bilo moguće odrediti sklonost iz slučajeva promatranih u kliničkim ispitivanjima. Prag za povišenje serumskih transaminaza za bolesnike koji nisu uključeni u klinička ispitivanja, pa se stoga kod njih ne preporučuje početak liječenja, potrebno je ispraviti s dva puta više od gornje granice normale na dva puta tu granica ili više.

Gore navedene privremene mjere trebale bi biti prikazane u informacijama o daklizumabu i dostavljene zdravstvenim radnicima pisanim putem. Adekvatnost ovih privremenih mjera ponovno će biti ocijenjena u sklopu provedbe članka 20. koja je u tijeku.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak temeljem članka 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 koji je proizašao iz podataka o farmakovigilanciji, naročito u odnosu na potrebu donošenja privremenih mjera u skladu s člankom 20. stavkom 3. Uredbe (EZ) br. 726/2004 za lijek Zinbryta (daklizumab).
- PRAC je ponovno pregledao preliminarne podatke koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet o slučajevima teškog oštećenja jetre zabilježenih od dobivanja odobrenja za stavljanje u promet, u kontekstu dostupnih sigurnosnih podataka iz kliničkih ispitivanja dostavljenih kao dodatak inicijalnom odobrenju za stavljanje u promet vezano uz opći rizik od oštećenja jetre daklizumabom.
- PRAC je evidentirao da se fatalni slučaj fulminantnog zatajenja jetre dogodio unatoč pridržavanju uvjeta iz odobrenja za stavljanje u promet i preporučenih mjera minimizacije rizika, uključujući praćenje funkcije jetre. S obzirom na navedeno i dok se značaj i priroda rizika od oštećenja jetre dodatno istražuju, PRAC je smatrao da su potrebne privremene mjere radi ograničavanja upotrebe daklizumaba.
- PRAC je kao privremenu mjeru preporučio izmjenu indikacije za daklizumab radi ograničavanja njegove upotrebe kod bolesnika s visoko aktivnom relapsnom bolešću unatoč prethodnom liječenju najmanje jednom terapijom koja modificira tijek bolesti (DMT), ili kod bolesnika s relapsnom multiplom sklerozom koja se brzo razvija i kod kojih nije prikladno liječenje drugim lijekovima koji modificiraju tijek bolesti. PRAC je također smatrao da je daklizumab potrebno kontraindicirati u bolesnika s prethodnom bolešću ili oštećenjem jetre.
- Pored toga, kao privremene mjere radi dodatne minimizacije rizika od oštećenja jetre, PRAC je preporučio pojačanje postojećih upozorenja kako bi se vodilo računa o tome da je sve bolesnike potrebno nadzirati radi uočavanja znakova i simptoma oštećenja jetre te provoditi testiranje funkcija jetre najmanje jednom mjesečno te ih hitno uputiti hepatologu u slučaju znakova ili simptoma koji upućuju na takvo oštećenje, kao i da se početak liječenja ne preporučuje u bolesnika s drugim autoimunim problemima. Potreban je oprez kod istovremenog uzimanja lijekova koji su poznati kao potencijalno hepatotoksični. Pored toga, potrebno je razmotriti prestanak liječenja u slučaju da se ne postigne odgovarajuća terapijska reakcija.

S obzirom na gore navedeno, Odbor smatra da omjer koristi i rizika za lijek Zinbryta (daklizumab) ostaje povoljan uz uvjet dogovorenih privremenih izmjena informacija o lijeku. Posljedično tomu, Odbor preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje u promet lijeka Zinbryta (daklizumab).

Ova preporuka ne dovodi u pitanje konačne zaključke postupka koji je u tijeku temeljem članaka 20 .Uredbe (EZ) br. 726/20014.