

IV. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

2017. június 7-én az Európai Bizottság (EB) halálos kimenetelű fulmináns májelégtelenségről értesült egy folyamatban lévő megfigyeléses vizsgálatban részt vevő, daklizumabbal kezelt betegnél a terméktájékoztatóban szereplő ajánlásoknak megfelelően végzett, havonkénti májfunkció-ellenőrzés ellenére. Ezenfelül az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésben négy esetben súlyos májkárosodásról számoltak be a klinikai vizsgálatokból.

A transzaminázszintek emelkedése és a súlyos májkárosodás a Zinbryta-val (daklizumab) végzett kezeléssel összefüggő, ismert kockázatok, és számos kockázatcsökkentő intézkedést vezettek be ezzel kapcsolatosan, beleértve a havonkénti májfunkció-ellenőrzést. Azonban a jelentett reakciók súlyossága fényében, amelyek egy esetben halálos kimenetelt eredményeztek a javasolt kockázatcsökkentő intézkedések betartása ellenére, az Európai Bizottság úgy vélte, hogy felül kell vizsgálni a májkárosodás kockázatának hatását a gyógyszer előny-kockázat profiljára, valamint a kapcsolódó kockázatcsökkentő intézkedések megfelelőségét.

Ezért 2017. június 9-én az EB a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti, a farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást kezdeményezett, és felkérte a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását a Zinbryta (daklizumab) előny-kockázat profiljára, és fogalmazza meg ajánlását arra vonatkozóan, hogy a vonatkozó forgalombahozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e. Ezenfelül az EB felkérte az Ügynökséget, hogy véleményezze, hogy szükség van-e átmeneti intézkedésekre a közegészség védelme érdekében. A jelenlegi ajánlás csupán a PRAC által jelenleg rendelkezésre álló, előzetes adatok alapján a daklizumabra vonatkozóan ajánlott, átmeneti intézkedésekre vonatkozik.

A PRAC tudományos értékelésének átfogó összegzése

A Zinbryta (daklizumab) egy központilag engedélyezett gyógyszer, amely felnőtt betegeknél a szklerózis multiplex relapszáló formáinak (RMS) kezelésére javallott.

A PRAC megvizsgálta a közelmúltban történt, halálos kimenetelű, fulmináns májelégtelenség esetéből, valamint a súlyos májkárosodás eseteiből származó, előzetes, új biztonságossági adatokat, amelyek a forgalombahozatali engedély kiadása óta jelentkeztek, a daklizumab klinikai fejlesztése során generált adatok kontextusában.

A daklizumab hatásosságát két pivotális vizsgálatban igazolták relapszáló-remittáló szklerózis multiplexben szenvedő betegeknél, ami a relapszáló szklerózis multiplex javallatát eredményezte. A klinikai fejlesztés során fontos azonosított kockázatként transzaminázszint-emelkedést és súlyos májkárosodást tapasztaltak. Az eredmények többsége tünetmentes transzaminázszint-emelkedés volt, azonban a súlyos, májjal kapcsolatos események és a halálos kimenetelű májelégtelenség (autoimmun hepatitisz) alacsony gyakoriságát fontos kockázatként ismerték el a daklizumab alkalmazásával kapcsolatosan. Az eredeti forgalombahozatali engedély kiadása óta további esetekben számoltak be súlyos májkárosodásról, beleértve egy, a megkísérelt májátültetés ellenére halálos kimenetelű esetet. Megjegyzendő ennél a halálos kimenetelű esetnél a hirtelen, fulmináns májelégtelenség jelentkezése a javasolt májfunkció-ellenőrzés és egy másik, hepatotoxicitással ismertén összefüggést mutató gyógyszer egyidejű alkalmazása esetén.

A bevezetett kockázatcsökkentő intézkedések, különösen a havonkénti májellenőrzés, nem voltak hatékonyak, hogy megelőzzék a fulmináns májelégtelenség halálos esetét. Bár a májfunkció-ellenőrzés továbbra is fontos intézkedés a májkárosodás felismerése érdekében és valószínűleg csökkenti a súlyos esetek gyakoriságát, a jelen stádiumban nem világos, hogy valamely alternatív ellenőrzési rendszer szükségyszerűen megelőzné-e a további súlyos eseteket. Ezért, amíg a kockázat mértékét és jellegét részletesen felülvizsgálják, figyelembe véve a kockázat súlyosságát, valamint azt, hogy jelenleg nem

lehet olyan kockázatcsökkentő intézkedést azonosítani, amely hatékony lenne újabb súlyos esetek biztos megelőzésében, a PRAC úgy vélte, hogy átmenetileg korlátozni szükséges a daklizumab alkalmazását a javallat korlátozásával, valamint a gyógyszer alkalmazásának megakadályozásával azon betegeknél, akik potenciálisan hajlamosan májkárosodásra, és további javaslatokkal kell ellátni az egészségügyi szakembereket és a betegeket ezen kockázat kezelését illetően.

A PRAC tekintetbe vette az alternatív kezelési lehetőségeket az RMS különböző stádiumai vagy manifesztációi számára, valamint azt, hogy a daklizumabhoz való hozzáférés korlátozása egyes betegek esetében a betegség kezelési lehetőségének megtagadását jelentené. Továbbá a PRAC figyelembe vette, hogy a kezelés megszakítása azoknál a betegeknél, akiknek a betegsége jól kontrollált daklizumabbal, relapszusokat válthat ki. Ezért figyelembe véve a májkárosodás súlyos kockázatát azzal az előnyös hatással együtt, amelyet a daklizumab biztosíthat az RMS betegek számára, a PRAC javasolta, hogy a daklizumab alkalmazását átmenetileg a legalább egy betegségmódosító gyógyszerrel végzett teljes és megfelelő kezelés ellenére nagyon aktív RMS-ben szenvedő, illetve a betegségmódosító szerekkel végzett kezelésre nem alkalmas, hirtelen kialakuló, súlyos, relapszáló szklerózis multiplexben szenvedő, felnőtt betegekre kell korlátozni.

A PRAC megjegyezte, hogy az eredeti forgalombahozatali engedély kiadása idején a klinikai fejlesztési program során megfigyelt májeltérések miatt egy figyelmeztetést illesztettek be a terméktájékoztatóba, miszerint a már fennálló, súlyos májkárosodásban szenvedő betegek kezelése nem megfelelő, és a már fennálló, enyhe vagy közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegeket ellenőrizni kell. Figyelembe véve a már fennálló, jelentős májbetegségben szenvedő betegekre vonatkozó klinikai adatok hiányát – mivel ezeket a betegeket kizárták a klinikai vizsgálatokból –, az új, súlyos májkárosodással járó eseteket, valamint azt, hogy a fulmináns májelégtelenségben elhalálozott beteg esetében a kezelés megkezdése előtt a szérum transzaminázszintek enyhe emelkedését figyelték meg, a PRAC átmeneti intézkedésként azt javasolta, hogy a daklizumab ellenjavallt legyen a már fennálló májbetegségben vagy májelégtelenségben szenvedő betegeknél, amíg a hepatotoxicitás mintázatát és a lehetséges hatásmechanizmust tovább tanulmányozzák.

A korlátozott javallat és a már fennálló májbetegségben vagy májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozó ellenjavallat fényében a PRAC javasolta, hogy az orvosok haladéktalanul értékeljék újra, hogy a daklizumab továbbra is megfelelő kezelési lehetőség-e a jelenleg a gyógyszerrel kezelt, egyes betegek számára, figyelembe véve a PRAC által javasolt, átmeneti intézkedéseket.

A felülvizsgálat alatt álló, halálos esetben a daklizumab alkalmazása előtt észlelt, normális szérum transzaminázszintek nem akadályozták meg a májelégtelenség kialakulását. Ezért folytatni kell a szérum transzaminázszint monitorozását legalább havonta, illetve gyakrabban, ha klinikailag indokolt, valamint vizsgálni kell a bilirubinszintet is. Ezenfelül a májkárosodás jeleinek és tüneteinek azonnali felismerése a daklizumab alkalmazása kapcsán jelentkező májkárosodás esetében a kockázatminimalizálás kulcsfontosságú komponense, és ezeket minden betegnél ellenőrizni kell. A májkárosodásra utaló jeleket és tüneteket mutató betegeket haladéktalanul hepatológushoz kell utalni.

A klinikai fejlesztési program során a daklizumab és a potenciálisan hepatotoxikus gyógyszerek közötti, lehetséges kölcsönhatások értékelésére végzett elemzések nem bizonyították egyértelműen a májkárosodás fokozott kockázatát hepatotoxikus gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén. Azonban a daklizumab csoportokban lévő betegeknél néhány súlyos, májjal kapcsolatos esemény ismertén hepatotoxikus hatással bíró gyógyszerek egyidejű alkalmazása esetén fordult elő, beleértve egy halálos kimenetelű autoimmun hepatitiszt és egy nem halálos májelégtelenséget, amelyet egy bírálóbizottság Hy-törvény valószínű eseteként értékelt (gyógyszer által kiváltott, súlyos májkárosodás kockázatára utal). Ezt feljegyezték a forgalombahozatali engedély kiadása óta előfordult, súlyos eseteknél is, beleértve a halálos kimenetelű esetet, ezért bár a hepatotoxikus gyógyszerek egyidejű alkalmazásának szerepe nem teljesen tisztázott, daklizumabbal való egyidejű szedésük esetén körültekintően kell

eljárni. Megjegyezték azt is, hogy a nemrégiben előfordult, halálos esetről, valamint a Hy-törvény esetének ítélték egyikében autoimmun pajzsmirigy-gyulladásról számoltak be; ezért a kezelés megkezdése nem javasolt olyan betegeknek, akiknek a kórelőzményében fennálló autoimmun betegségek szerepelnek. Végül, a kezelőorvosoknak mérlegelniük kell a daklizumab kezelés felfüggesztését, amennyiben nem értek el megfelelő terápiás választ.

Az egészségügyi szakembereket és a betegeket tájékoztatni kell a forgalomba hozatal utáni, fulmináns májelégtelenség halálos kimenetelű esetéről, a hepatitisz általános kockázatáról, valamint a májkárosodás súlyos eseteinek az új esetek tükrében frissített gyakoriságáról. A súlyos májkárosodás esetei bármikor, a kezelés megkezdése után korán vagy akár a leállítás után több hónappal is előfordultak, és a klinikai vizsgálatokban megfigyelt esetek alapján nem lehetett meghatározni érzékenységi ablakot. A transzaminázszint emelkedésének küszöbét azon betegek esetében, akik nem vettek részt a klinikai vizsgálatokban, és ezért a kezelés megkezdése nem javasolt, a normális felső határértékének kétszeresénél magasabb értékről a határérték kétszeresével megegyező vagy azt meghaladó értékre kell javítani.

A fenti átmeneti intézkedéseket bele kell foglalni a daklizumab terméktájékoztatójába, és ajánlott levélben tájékoztatni kell ezekről az egészségügyi szakembereket. Az átmeneti intézkedések megfelelőségét a folyamatban lévő, 20. cikk szerinti eljárásban felülvizsgálják.

A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a Zinbryta-ra (daklizumab) vonatkozóan a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerint indított, a farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást, különösen az átmeneti intézkedések szükségével kapcsolatosan a 726/2004/EK rendelet 20. cikke (3) bekezdésének megfelelően.
- A PRAC felülvizsgálta az eredeti forgalombahozatali engedély kiadása óta jelentett, súlyos májkárosodás esetekkel kapcsolatosan a forgalombahozatali engedély jogosultja által benyújtott, előzetes adatokat az eredeti forgalombahozatali engedély alátámasztása céljából beterjesztett klinikai vizsgálatokból származó, rendelkezésre álló biztonságossági adatok kontextusában a daklizumab alkalmazásával kapcsolatos májkárosodás átfogó kockázatát illetően.
- A PRAC megjegyezte, hogy a fulmináns májelégtelenség egy halálos kimenetelű esete fordult elő a forgalombahozatali engedély feltételeinek és a javasolt kockázatcsökkentő intézkedések (beleértve a májfunkció-ellenőrzést) betartása ellenére. Ennek fényében, illetve amíg a májkárosodás kockázatának mértékét és jellegét tovább tanulmányozzák, a PRAC úgy vélte, hogy átmeneti intézkedések szükségesek a daklizumab alkalmazásának korlátozására.
- Átmeneti intézkedésként a PRAC javasolta a daklizumab javallatának módosítását, hogy korlátozzák az alkalmazását a legalább egy betegségmódosító gyógyszerrel végzett, korábbi kezelés ellenére nagyon aktív, relapszáló betegségben szenvedő, illetve az egyéb betegségmódosító szerekkel végzett kezelésre nem alkalmas, hirtelen kialakuló, relapszáló szklerózis multiplexben szenvedő, felnőtt betegekre. A PRAC továbbá úgy vélte, hogy a daklizumab legyen ellenjavallt a már fennálló májbetegségben vagy májkárosodásban szenvedő betegek esetében.
- Ezenfelül átmeneti intézkedésként a májkárosodás kockázatának további minimalizálása céljából a PRAC javasolta, hogy erősítsék a jelenlegi figyelmeztetéseket, hogy kellő mértékben figyelembe vegyék azt, hogy minden betegnél ellenőrizni kell a májkárosodás jeleit és tüneteit, valamint hogy a májfunkció-ellenőrzést legalább havonta el kell végezni, hogy haladéktalanul

utalják a betegeket hepatológushoz, amennyiben ilyen károsodásra utaló jelek vagy tünetek jelentkeznek, és hogy a kezelés megkezdése nem javasolt autoimmun betegségekben szenvedő betegeknél. Óvatosság indokolt akkor is, ha ismerten hepatotoxikus hatású gyógyszereket alkalmaznak egyidejűleg. Ezenfelül mérlegelni kell a kezelés felfüggesztését, amennyiben nem értek el terápiás választ.

A fentiek tekintetében a bizottság úgy véli, hogy a Zinbryta (daklizumab) előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok megegyezés szerinti, átmeneti módosításai mellett. A bizottság ennek következményeként a Zinbryta (daklizumab) forgalombahozatali engedélyének feltételeit érintő módosításokat javasolt.

Ez az ajánlás nem sérti a folyamatban lévő, a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárás végleges következtetéseit.