

Anness IV

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Fis-7 ta' Ġunju 2017, il-Kummissjoni Ewropea (KE) giet infurmata b'każ fatali ta' insuffiċjenza tal-fwied fulminanti f'pazjent ikkurat b'daclizumab fi studju ta' osservazzjoni li għadu għaddej, minkejja li sar ittestjar kull xahar tal-funzjoni tal-fwied skont ir-rakkomandazzjonijiet fl-informazzjoni dwar il-prodott. Barra minn hekk, ġew irrappurtati 4 każijiet ta' ħsara serja fil-fwied mill-provi kliniċi, fl-ewwel rapport perjodiku ta' aġġornament dwar is-sigurtà (PSUR).

Židiet fit-transaminases u ħsara serja fil-fwied huma riskji magħrufa assoċjati mal-kura b'Zinbryta (daclizumab) u f'dan ir-rigward ġew implimentati diversi miżuri tal-minimizzazzjoni tar-riskju (RMMs, risk minimisation measures), inkluż monitoraġġ kull xahar tal-funzjoni tal-fwied. Madankollu fid-dawl tas-serjetà tar-reazzjonijiet irrappurtati, li f'każ wieħed wasslu għal riżultat fatali minkejja l-aderenza għall-RMMs rakkomandati, il-KE kkunsidrat li l-impatt tar-riskju ta' ħsara fil-fwied fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali u l-adegwatezza tal-RMMs relatati għandhom jiġu rieżaminati.

Għalhekk fid-9 ta' Ġunju 2017, il-KE tat bidu għal proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 bħala riżultat ta' data dwar il-farmakovigilanza, u talbet lill-PRAC jevalwa l-impatt tat-tħassib imsemmi hawn fuq dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Zinbryta (daclizumab) u biex joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq rilevanti għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospiżi jew revokati. Barra minn hekk, il-KE talbet lill-Aġenzija biex tagħti l-opinjoni tagħha, dwar jekk kienx hemm bżonn ta' miżuri proviżorji sabiex tiġi protetta s-saħħa pubblika. Ir-rakkomandazzjoni attwali hija relatata biss ma' miżuri proviżorji rakkomandati mill-PRAC għal daclizumab abbażi tad-data preliminara disponibbli bħalissa.

Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika mill-PRAC

Zinbryta (daclizumab) huwa prodott mediċinali awtorizzat b'mod ċentrali indikat f'pazjenti adulti għall-kura ta' forom rikaduti ta' sklerozi multipla (RMS, relapsing forms of multiple sclerosis).

Il-PRAC ikkunsidra d-data dwar is-sigurtà ġdida preliminara minn każ fatali riċenti ta' insuffiċjenza tal-fwied fulminanti u minn każijiet ta' ħsara serja fil-fwied li saru sa mill-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, fil-kuntest tad-data ġġenerata matul l-iżvilupp kliniku ta' daclizumab.

L-effikaċja ta' daclizumab intweriet f'żewġ studji pivotali f'individwi bi sklerozi multipla remittenti rikaduta, li wasslet għall-indikazzjoni fi sklerozi multipla rikaduta. Matul l-iżvilupp kliniku, židiet fit-transaminases u ħsara serja fil-fwied ġew identifikati bħala riskji identifikati importanti. Il-maġġoranza tas-sejbiet kienu židiet fit-transaminases asintomatiċi, madankollu, inċidenza baxxa ta' avvenimenti serji fil-fwied u inċidenza rari ta' insuffiċjenza tal-fwied fatali (epatite awtoimmunitarja) ġew rikonoxxuti bħala riskji importanti b'daclizumab. Sa mill-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq inizjali, ġew irrappurtati aktar każijiet serji ta' ħsara fil-fwied, inkluż każ fatali minkejja attentat ta' trapjant tal-fwied. Notevoli għal dan il-każ fatali kienet l-okkorrenza ta' insuffiċjenza tal-fwied fulminanti rapida fl-ambjent tal-monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied rakkomandat u l-użu konkomitanti ta' prodott mediċinali ieħor magħruf li huwa assoċjat mal-epatotossicità.

L-RMMs implimentati, b'mod partikolari l-ittestjar kull xahar tal-fwied, ma kinux effettivi biex jipprevjenu l-każ fatali ta' insuffiċjenza tal-fwied fulminanti. Filwaqt li l-monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied jibqa' miżura importanti biex tiġi identifikata ħsara fil-fwied, u aktarx biex inaqqas l-inċidenza ta' każijiet severi, f'dan l-istadju mhuwiex ċar jekk xi reġim ta' monitoraġġ alternattiv jipprevjenix neċessarjament aktar każijiet severi. Għalhekk, waqt li d-daqs u n-natura tar-riskju qed jiġu reveduti fil-fond, wara li giet ikkunsidrata s-serjetà tar-riskju u li f'dan l-istadju ma jistax jiġi identifikat jekk aktar RMMs ikunux effettivi biex b'ċertezza jipprevjenu xi każijiet severi ġodda, il-PRAC ikkunsidra li huwa neċessarju li jillimita b'mod proviżorju l-użu ta' daclizumab permezz tar-restrizzjoni tal-indikazzjoni u permezz tal-prevenzjoni tal-użu tiegħu f'pazjenti predisposti potenzjalment għal ħsara

fil-fwied u li jipprovdi aktar rakkomandazzjonijiet lill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa (HCPs) u lill-pazjenti fil-ġestjoni ta' dan ir-riskju.

II-PRAC ikkunsidra l-għażliet ta' kura alternattivi għall-istadji differenti jew manifestazzjonijiet ta' RMS u li l-limitu tal-aċċess għal daclizumab jista' jċaħħad xi pazjenti minn għażla ta' kura għal din il-marda. Barra minn hekk, il-PRAC ikkunsidra li l-interruzzjoni tal-kura f'pazjenti li l-marda tagħhom hija kkontrollata tajjeb b'daclizumab tista' tindotta r-rikaduti. Għalhekk, meta jiġi kkunsidrat ir-riskju serju ta' ħsara fil-fwied flimkien mal-benefiċċju li daclizumab jista' jġib għal pazjenti ta' RMS, il-PRAC irrakkomanda li l-użu ta' daclizumab għandu jiġi ristrett b'mod proviżorju għal pazjenti adulti b'RMS attiva ħafna minkejja kors sħiħ u adegwat ta' kura b'tal-inqas terapija li timmodifika l-marda (DMT, disease modifying therapy) waħda jew, bi sklerozi multipla rikaduta severa li tevolvi b'mod rapidu li mhumieq xierqa għal kura b'DMTs oħra.

II-PRAC innota li fiż-żmien l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq inizjali, is-sejbiet tal-fwied osservati matul il-programm ta' żvilupp kliniku, kienu wasslu għall-inklużjoni ta' twissija fl-informazzjoni dwar il-prodott li l-kura ta' pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever preeżistenti mhijiex xierqa u li dawk b'indeboliment tal-fwied ħafif jew moderat preeżistenti għandhom jiġu mmonitorjati. Meta jiġi kkunsidrat in-nuqqas ta' data klinika f'pazjenti b'mard tal-fwied sinifikanti preeżistenti peress li dawn ġew esklużi mill-provi kliniċi, il-każijiet tal-fwied serji godda, u li giet irrappuratata zieda ħafifa ta' transaminases fis-serum qabel il-bidu tal-kura fil-pazjent li miet b'insuffiċjenza tal-fwied fulminanti, il-PRAC irrakkomanda bħala miżura proviżorja li daclizumab għandu jiġi kontraindikati fil-pazjenti kollha b'marda tal-fwied jew b'indeboliment tal-fwied preeżistenti, waqt li t-tendenza tal-epatotossicità u l-mekkaniżmu ta' azzjoni possibbli jkomplu jiġu investigati.

Fid-dawl tal-indikazzjoni u l-kontraindikazzjoni ristretti f'pazjenti b'marda tal-fwied jew b'indeboliment tal-fwied preeżistenti, il-PRAC irrakkomanda li t-tobba għandhom jivvalutaw mill-ġdid minnufih jekk daclizumab għadux għażla ta' kura xierqa għal kull wieħed mill-pazjenti tagħhom li bħalissa qed jiġu kkurati b'dan il-prodott mediċinali, filwaqt li jiġu kkunsidrati l-miżuri proviżorji rakkomandati mill-PRAC.

Fil-każ fatali li bħalissa qed jiġi revedut, is-sejba ta' livelli ta' transaminases normali fis-serum qabel id-doża ta' daclizumab ma pprevjenitx l-okkorrenza ta' insuffiċjenza tal-fwied. Għalhekk, il-monitoraġġ tal-livelli ta' transaminases fis-serum għandu jkompli jsir tal-inqas kull xahar u barra minn hekk, għandhom jiġu ttestjati wkoll l-livelli ta' bilirubina b'mod aktar frekwenti kif indikat klinikament. Barra minn hekk, ir-rikonossiment minnufih ta' sinjali u sintomi ta' ħsara fil-fwied huwa komponent ewlieni tal-minimizzazzjoni tar-riskju għal ħsara fil-fwied b'daclizumab u dawn għandhom jiġu mmonitorjati fil-pazjenti kollha. II-pazjenti li juru sinjali u sintomi li jissuġġerixxu ħsara fil-fwied għandhom jiġu riferuti minnufih għand epatoloġista.

Analizzjiet li saru fil-programm ta' żvilupp kliniku sabiex jiġu vvalutati l-interazzjonijiet potenzjali ta' daclizumab ma' medikazzjonijiet potenzjalment epatotossici ma wrew l-ebda evidenza ċara ta' riskju miżjud ta' ħsara fil-fwied b'medikazzjonijiet epatotossici konkomitanti. Madankollu, kien hemm numru ta' avvenimenti fil-fwied serji f'pazjenti fil-gruppi ta' daclizumab fl-ambjent ta' mediċini konkomitanti b'potenzjal epatotossiku magħruf, inkluż epatite awtoimmunitarja fatali waħda u insuffiċjenza tal-fwied mhux fatali waħda vvalutati minn kumitat ta' aġġudikazzjoni bħala Liġi ta' Hy probabbli (indikattiva ta' riskju ta' ħsara fil-fwied severa indotta mill-mediċina). Dan ġie nnutat ukoll f'każijiet serji li seħħew sa mill-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, inkluż il-każ fatali, għalhekk filwaqt li r-rwol tal-medikazzjoni epatotossika konkomitanti mhuwiex mifhum għal kollox, l-użu konkomitanti b'daclizumab għandu jsir b'kawtela. Ġie nnutat ukoll li fil-każ fatali riċenti kif ukoll f'wieħed mill-każijiet ta' aġġudikazzjoni tal-liġi ta' Hy, giet irrappuratata tirojdite awtoimmunitarja; għalhekk mhuwiex rakkomandat bidu ta' kura f'pazjenti bi storja ta' kondizzjonijiet awtoimmunitarji paralleli. Finalment, it-tobba għandhom jikkunsidraw it-twaqqif tal-kura b'daclizumab jekk ma jkunx inkiseb rispons terapewtiku adegwat.

L-HCPs u l-pazjenti għandhom jiġu infurmati dwar il-każ fatali ta' wara t-tqegħid fis-suq ta' insuffiċjenza tal-fwied fulminanti, ir-riskju komuni tal-epatite u l-frekwenza aġġornata ta' każijiet serji ta' ħsara fil-fwied fid-dawl tal-każijiet godda. Il-każijiet ta' ħsara fil-fwied serja seħħew fi kwalunkwe punt ta' żmien bejn kmieni wara l-bidu tal-kura sa diversi xhur wara t-twaqqif u ma seta' jiġi definit l-ebda hjiel ta' suxxetibbiltà mill-każijiet osservati fil-provi kliniċi. Il-limitu ta' zieda fit-transaminases għal pazjenti mhux inkluzi fil-provi kliniċi, u għalhekk li mhuwiex rakkomandat bidu tal-kura fihom, għandu jiġi korrett minn 'il fuq minn darbtejn tal-limitu normali ta' fuq sa 'l fuq jew daqs darbtejn ta' dak il-limitu.

Il-miżuri proviżorji ta' hawn fuq għandhom jiġu riflessi fl-informazzjoni dwar il-prodott ta' daclizumab u jiġu kkomunikati lill-HCPs permezz ta' ittra dedikata. L-adekwatezza ta' dawn il-miżuri proviżorji se tiġi riveduta bħala parti mill-Artikolu 20 li għadu għaddej.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi,

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 bħala riżultat ta' data dwar il-farmakovigilanza, b'mod partikolari rigward il-ħtieġa għal miżuri proviżorji skont l-Artikolu 20(3) tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 għal Zinbryta (daclizumab).
- Il-PRAC irrieżamina d-data preliminarja pprovduta mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq dwar każijiet ta' ħsara serja fil-fwied irrappurtati sa mill-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq inizjali, fil-kuntest ta' data dwar is-sigurtà disponibbli mill-provi kliniċi ppreżentata biex tappoġġa l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq inizjali fir-rigward tar-riskju globali ta' ħsara fil-fwied b'daclizumab.
- Il-PRAC innota li seħħ każ fatali ta' insuffiċjenza tal-fwied fulminanti minkejja l-aderenza għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u l-miżuri tal-minimizzazzjoni tar-riskju rakkomandati, inkluz il-monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied. Fid-dawl ta' dan u filwaqt li d-daqs u n-natura tar-riskju ta' ħsara fil-fwied qed ikompli jiġu investigati, il-PRAC ikkunsidra li huma meħtieġa miżuri proviżorji sabiex jiġi limitat l-użu ta' daclizumab.
- Bħala miżura proviżorja, il-PRAC irrakkomanda emenda għall-indikazzjoni ta' daclizumab sabiex jiġi limitat l-użu tiegħu għal pazjenti adulti b'marda rikaduta attiva ħafna minkejja kura preċedenti b'tal-inqas terapija li timmodifika l-marda (DMT) waħda jew, bi sklerozi multipla rikaduta severa li tevolvi b'mod rapidu li mhumix xierqa għal kura b'DMTs oħra. Il-PRAC ikkunsidra wkoll li daclizumab għandu jiġi kontraindikati f'pazjenti b'marda jew b'indeboliment tal-fwied preeżistenti.
- Barra minn hekk, bħala miżuri proviżorji sabiex ikompli jiġi minimizzat ir-riskju ta' ħsara fil-fwied, il-PRAC irrakkomanda li jissaħħu t-twissijiet attwali sabiex jikkunsidraw li l-pazjenti kollha għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' ħsara fil-fwied u li għandu jsir ittestjar tal-funzjonijiet tal-fwied tal-inqas kull xahar, sabiex jirreferu lill-pazjenti minnufih għand epatoloġista f'każ ta' sinjali jew sintomi li jissuġġerixxu tali ħsara u li l-bidu tal-kura mhuwiex rakkomandat f'pazjenti b'kondizzjonijiet awtoimmunitarji oħra. Il-kawtela għandha tintuża wkoll meta prodotti mediċinali ta' potenzjal epatotossiku magħruf jintużaw b'mod konkomitanti. Barra minn hekk, għandu jiġi kkontraindikati it-twaqqif tal-kura jekk ma jinkisibx rispons terapewtiku adegwat.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-Kumitat jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Zinbryta (daclizumab) jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi proviżorji fl-informazzjoni tal-prodott

li hemm qbil dwarhom. Bħala konsegwenza, il-Kumitat jirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal Zinbryta (daclizumab).

Din ir-rakkomandazzjoni hija mingħajr preġudizzju għall-konklużjonijiet finali tal-proċedura li għadha għaddejja skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004.