

Aneks IV

Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

W dniu 7 czerwca 2017 r. Komisja Europejska (KE) otrzymała informację o przypadku zabójczej niewydolności wątroby u pacjenta po zastosowaniu leczenia daklizumabem w trwającym badaniu obserwacyjnym, pomimo zastosowania comiesięcznego testowania wydolności wątroby zgodnie z zaleceniami zawartymi w informacji o produkcie. Ponadto w pierwszym okresowym raporcie o bezpieczeństwie w badaniach klinicznych zanotowano cztery poważne przypadki uszkodzenia wątroby.

Podwyższone stężenia trasaminazy i poważne uszkodzenia wątroby są znanymi zagrożeniami związanymi z leczeniem produktem Zinbryta (daklizumab). Wdrożono kilka środków minimalizacji ryzyka, w tym comiesięczne monitorowanie funkcjonowania wątroby. Ze względu na powagę zgłaszanych reakcji, co w jednym przypadku doprowadziło do śmierci mimo zastosowania się do środków minimalizacji ryzyka, KE uznała, że należy dokonać weryfikacji wpływu ryzyka uszkodzenia wątroby na bilans korzyści do ryzyka produktu leczniczego i adekwatności powiązanych środków minimalizacji ryzyka.

W dniu 9 czerwca 2017 r. KE uruchomiła zatem postępowanie na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 wynikające z danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i zwróciła się do Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) o ocenę wpływu powyższych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka dla leku Zinbryta (daklizumab) oraz o wydanie zaleceń odnośnie do tego, czy stosowne pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane czy unieważnione. Ponadto Komisja Europejska zwróciła się do Agencji o wydanie opinii, czy konieczne jest zastosowanie środków tymczasowych w celu ochrony zdrowia publicznego. Obecne zalecenie odnosi się jedynie do środków tymczasowych zaleconych przez grupę roboczą ds. nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (PRAC) i opiera się na wstępnych danych dostępnych w tym czasie.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC

Zinbryta (daklizumab) jest zatwierdzonym na szczepku centralnym produktem leczniczym wskazanym w leczeniu dorosłych pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego.

PRAC wzięła pod uwagę wstępne nowe dane w zakresie bezpieczeństwa pochodzące z niedawnego przypadku śmiertelnego zabójczej niewydolności wątroby oraz z przypadków poważnego uszkodzenia wątroby od czasu przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w kontekście danych wygenerowanych podczas klinicznego opracowywania daklizumabu.

Skuteczność daklizumabu wykazano w dwóch badaniach podstawowych w tematach z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, która doprowadziła do wskazania w nawracającej postaci stwardnienia rozsianego. W czasie programu rozwoju klinicznego podwyższone stężenia transaminazy i poważne uszkodzenia wątroby uznano za ważne zidentyfikowane zagrożenia. Większość wyników wskazywała na bezobjawowe podwyższone stężenie transaminazy, jednak niska częstość występowania poważnych uszkodzeń wątroby i rzadkie przypadki niewydolności wątroby prowadzące do śmierci uznano za ważne zagrożenia związane ze stosowaniem daklizumabu. Od wydania wstępnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu zgłaszano przypadki poważnego uszkodzenia wątroby, w tym przypadek śmiertelny, pomimo próby przeszczepu wątroby. Istotną dla przypadku śmiertelnego była okoliczność wystąpienia gwałtownej i zabójczej niewydolności wątroby, pomimo zastosowania zaleconego monitorowania czynności wątroby oraz równoczesnego stosowania produktu leczniczego znanego z powiązań z hepatotoksycznością.

Wdrożenie środków minimalizacji ryzyka, a w szczególności comiesięcznego badania wątroby, okazało się nieskuteczne w śmiertelnym przypadku zabójczej niewydolności wątroby. Mimo że monitorowanie czynności wątroby nadal pozostaje ważnym środkiem wykrywania uszkodzenia wątroby i w dużym

stopniu przyczynia się do ograniczenia występowania poważnych przypadków, to na tym etapie nie jest jasne, czy alternatywny tryb monitorowania skutecznie zapobiegłby poważnym przypadkom w przyszłości. Podczas trwania dogłębnej weryfikacji rozmiaru i charakteru zagrożenia, biorąc pod uwagę powagę zagrożenia i skuteczność środków minimalizacji ryzyka w zapobieganiu wszelkim nowym poważnym przypadkom niemożliwym do zidentyfikowania na tym etapie, PRAC uznał za niezbędne tymczasowo ograniczyć stosowanie daklizumabu poprzez ograniczenie wskazania i zapobieżenie jego stosowania u pacjentów, którzy mogą być podatni na uszkodzenie wątroby, i przedstawił dalsze zalecenia pracownikom służby zdrowia i pacjentom w zarządzaniu tym ryzykiem.

PRAC wziął pod uwagę alternatywne opcje leczenia dla różnych etapów lub objawów rzutowo-remisyjnej w postaci stwardnienia rozsianego oraz uznał, że ograniczenie dostępu do daklizumabu może pozbawić niektórych pacjentów opcji leczenia tej choroby. Ponadto PRAC wziął pod uwagę, że przerwanie leczenia u pacjentów, u których choroba jest prawidłowo kontrolowana za pomocą daklizumabu, może przyczynić się do nasilenia nawrotów. Biorąc pod uwagę ryzyko uszkodzenia wątroby oraz korzyści, jakie daklizumab może przynieść pacjentom z objawami rzutowo-remisyjnymi w postaci stwardnienia rozsianego, PRAC zalecił tymczasowe ograniczenie stosowania daklizumabu u dorosłych pacjentów z wysoce aktywnymi objawami rzutowo-remisyjnymi w postaci stwardnienia rozsianego pomimo przeprowadzenia pełnego i odpowiedniego leczenia co najmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby lub u pacjentów z szybko postępującym stwardnieniem rozsianym, którzy nie nadają się do leczenia innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby.

PRAC odnotował, że wyniki dotyczące wątroby, zaobserwowane podczas programu rozwoju klinicznego, doprowadziły podczas wstępnego przyznawania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu do włączenia ostrzeżenia w informacji o produkcie o tym, że leczenie pacjentów z wcześniej istniejącym ostrym upośledzeniem czynności wątroby nie jest właściwe, a pacjentów z łagodną lub umiarkowaną postacią upośledzenia nerek należy poddać monitorowaniu. Biorąc pod uwagę brak danych klinicznych u pacjentów z wcześniej istniejącymi istotnymi chorobami wątroby ze względu na ich wykluczenie z badań klinicznych, nowe poważne przypadki chorób wątroby oraz to, że zaobserwowano łagodne podniesienie surowicy transaminazy przed rozpoczęciem leczenia u pacjenta, który zmarł w wyniku zabójczej niewydolności nerek, PRAC zalecił jako środek tymczasowy przeciwskazanie stosowania produktu daklizumab u wszystkich pacjentów z wcześniej istniejącą chorobą wątroby lub jej upośledzeniem. Hepatotoksyczność i ewentualny mechanizm działania zostanie poddany dalszym badaniom.

Ze względu na ograniczone wskazanie i przeciwskazania u pacjentów z wcześniej istniejącą chorobą wątroby lub jej upośledzeniem, PRAC zalecił, by lekarze bezzwłocznie dokonali ponownej oceny tego, czy daklizumab jest odpowiednim lekiem dla swoich pacjentów, kierując się przy tym środkami tymczasowymi zaleconymi przez PRAC.

W badanym przypadku zgonu wyniki normalnego stężenia transaminazy w surowicy przed podaniem dawki daklizumabu nie zapobiegły wystąpieniu niewydolności wątroby. Monitorowanie stężenia transaminaz w surowicy powinno być kontynuowane i odbywać się co najmniej raz na miesiąc lub częściej zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. Stężenie bilirubiny powinno również zostać poddane badaniu. Ponadto bezzwłoczne rozpoznanie śladów i objawów uszkodzenia wątroby jest kluczowym elementem minimalizacji ryzyka uszkodzenia wątroby za pomocą daklizumabu. Monitorowaniem powinni zostać objęci wszyscy pacjenci. Pacjenci ze śladami lub objawami wskazującymi na uszkodzenie wątroby powinni bezzwłocznie otrzymać skierowanie do hepatologa.

Analizy przeprowadzone w klinicznym programie rozwoju w celu oceny potencjalnych interakcji daklizumabu z potencjalnie hepatotoksycznymi lekami nie wykazały żadnych wyraźnych dowodów na podwyższone ryzyko uszkodzenia wątroby z równocześnie stosowanymi lekami hepatotoksycznymi. Jednak kilka poważnych przypadków uszkodzenia wątroby miało miejsce u pacjentów w grupie

przyjmującej daklizumab równocześnie z lekami znanymi z wywoływania hepatotoksyczności, w tym jeden przypadek autoimmunologicznego zapalenia wątroby i jeden niezagrażający życiu przypadek niewydolności wątroby zakwalifikowany przez komisję orzekającą jako prawdopodobny przypadek prawa Hy (wskazujący na ryzyko poważnego uszkodzenia wątroby wywołane przyjmowaniem leku). Podobne sytuacje zaobserwowano również w poważnych przypadkach, które wystąpiły od chwili przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w tym w przypadku zgonu. Zatem ze względu na nie do końca wyjaśnione działanie leków hepatotoksycznych w połączeniu z innymi lekami, należy zachować ostrożność przy równoczesnym stosowaniu daklizumabu z innymi lekami. Odnotowano również, że niedawnym przypadku śmiertelnym zgłoszono obecność woli Hashimoto, podobnie jak w jednej z orzekanych spraw na podstawie prawa Hy; zatem rozpoczęcia leczenia nie zaleca się pacjentom ze współistniejącymi stanami autoimmunologicznymi w przeszłości. To do lekarzy należy ostateczna decyzja w sprawie przerwania leczenia daklizumabem w przypadku braku odpowiedniej odpowiedzi na leczenie.

Personel medyczny i pacjenci powinni zostać powiadomieni o porejestracyjnym śmiertelnym przypadku zabójczej niewydolności wątroby, powszechnym ryzyku zapalenia wątroby oraz o aktualnej częstości występowania poważnych przypadków uszkodzenia wątroby w świetle nowych przypadków. Przypadki poważnego uszkodzenia wątroby miały miejsce w okresie tuż po rozpoczęciu leczenia i trwały do kilku miesięcy po jego przerwaniu. Analiza przypadków w badaniach klinicznych nie potwierdza wrażliwości na lek. Górną granicę podniesienia stężenia transaminaz dla pacjentów nieujętych w badaniach klinicznych, wobec czego nie zaleca się leczenia wstępnego, należy skorygować z dwóch razy powyżej normalnej granicy do dwóch razy lub więcej razy powyżej tej granicy.

Powyższe środki tymczasowe powinny mieć odzwierciedlenie w informacji o produkcie daklizumab i zostać przekazane personelowi medycznemu za pomocą specjalnego pisma. Stosowność powyższych środków tymczasowych zostanie poddana weryfikacji w ramach postępowania na podstawie art. 20.

Podstawy zalecenia PRAC

Zważywszy, że:

- PRAC uznał postępowanie na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 wynikające z danych farmakologicznych, w szczególności dotyczące zapotrzebowania na środki tymczasowe, za zgodne z art. 20 ust. 3 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 dla produktu Zinbryta (daklizumab).
- PRAC dokonał przeglądu wstępnych danych przedstawionych przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dotyczących przypadków poważnego uszkodzenia wątroby, zgłoszonych od momentu wstępnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w kontekście dostępnych danych na temat bezpieczeństwa pochodzących z badań klinicznych złożonych w celu poparcia wstępnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w związku z ogólnym ryzykiem uszkodzenia wątroby po użyciu daklizumabu.
- PRAC zauważył, że przypadek śmiertelny zabójczej niewydolności wątroby miał miejsce pomimo przestrzegania warunków w pozwoleniu na dopuszczenie do obrotu i zaleconych środków minimalizacji ryzyka, w tym monitorowania czynności wątroby. Mając na uwadze powyższe postanowienia oraz toczące się dochodzenie nad rozmiarem uszkodzenia wątroby i charakterem ryzyka, PRAC uznał potrzebę wprowadzenia środków tymczasowych mających na celu ograniczenie stosowania daklizumabu.
- PRAC zalecił jako środek tymczasowy zmianę do wskazania daklizumabu mającą na celu ograniczenie jego stosowania u dorosłych pacjentów z ustępująco-nawracającą postacią choroby o dużej aktywności pomimo uprzedniego leczenia co najmniej jednym lekiem modyfikującym przebieg choroby lub u pacjentów z szybko postępującym stwardnieniem

rozsianym, którzy nie nadają się do leczenia innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby. PRAC uznał również, że daklizumabu nie należy przepisywać pacjentom z uprzednio istniejącą chorobą lub niewydolnością wątroby.

- Ponadto PRAC zalecił – jako środki tymczasowe mające na celu dalsze zminimalizowanie ryzyka uszkodzenia wątroby – zaostrzenie istniejących ostrzeżeń i dodanie do nich obowiązku: a) monitorowania u wszystkich pacjentów śladów i objawów uszkodzenia wątroby; b) badania czynności wątroby co najmniej raz w miesiącu; c) bezzwłocznego kierowania pacjentów do hepatologa w przypadku śladów lub objawów wskazujących na takie uszkodzenie. Pacjentom z innymi stanami autoimmunologicznymi nie zaleca się rozpoczęcia leczenia. Należy również zachować ostrożność w przypadku równoczesnego stosowania produktów leczniczych mogących mieć właściwości hepatotoksyczne. Ponadto w przypadku braku odpowiedzi na leczenie należy rozważyć jego przerwanie.

W świetle powyższego Komitet stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka dla produktu Zinbryta (daklizumab) pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych tymczasowych zmian w informacji o produkcie. W rezultacie Komitet zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu produktów dla produktu Zinbryta (daklizumab).

To zalecenie nie ma wpływu na wnioski końcowe z trwającej procedury na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.