

**Priloga IV**  
**Znanstveni zaključki**

## Znanstveni zaključki

Evropska komisija je 7. junija 2017 prejela obvestilo o smrtnem primeru zaradi fulminantne odpovedi jeter pri bolniku, zdravljenu z daklizumabom v okviru tekoče opazovalne študije, kljub mesečnim pregledom delovanja jeter v skladu s priporočili in informacijami o izdelku. Poleg tega so bili v redno posodobljenem poročilu o varnosti zdravila (PSUR) zabeleženi še štirje primeri resne poškodbe jeter v okviru kliničnega preskušanja.

Dvig ravni transaminaz in resne poškodbe jeter so znana tveganja pri zdravljenju z zdravilom Zinbryta (daklizumab), zaradi česar so bili uvedeni številni ukrepi za zmanjševanje teh tveganj (RMM), vključno z mesečnim spremljanjem delovanja jeter. Vendar glede na resnost zabeleženih neželenih učinkov, ki so se v enem primeru kljub izvajanju priporočenih ukrepov za zmanjšanje tveganja končali s smrtnim izidom, Evropska komisija meni, da je potrebno ponovno pregledati vpliv tveganja poškodbe jeter na razmerje med tveganji in koristmi zdravila, kot tudi primernost obstoječih ukrepov za zmanjšanje tveganja.

Zato je Evropska komisija 9. junija 2016 na podlagi farmakovigilančnih podatkov sprožila postopek v skladu z členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 in odbor PRAC zaprosila, naj oceni vpliv zgoraj navedenih pomislekov na razmerje med tveganji in koristmi zdravila Zinbryta (daklizumab) ter izda priporočilo o tem, ali naj se ustrezna dovoljenja za promet z zdravilom ohranijo, spremenijo, začasno umaknejo ali ukinejo. Poleg tega je Evropska komisija agencijo zaprosila za mnenje, ali so potrebni začasni ukrepi za zaščito javnega zdravja. Trenutno priporočilo se nanaša zgolj na ukrepe, katere za daklizumab priporoča odbor PRAC na osnovi predhodnih podatkov, ki so ob tem času na voljo.

### Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Zinbryta (daklizumab) je zdravilo, odobreno po centraliziranem postopku, namenjeno za zdravljenje recidivnih oblik multiple skleroze pri odraslih bolnikih.

Odbor PRAC je obravnaval nove predhodne podatke o varnosti na podlagi nedavnega primera fulminantne odpovedi jeter s smrtnim izidom, ter na podlagi primerov resnih poškodb jeter, ki so se zgodili po izdaji dovoljenja za promet, v kontekstu podatkov, ki so bili pridobljeni med kliničnim razvojem daklizumaba.

Učinkovitost daklizumaba je bila dokazana v dveh ključnih študijah na subjektih z recidivno-remitentno multiplo sklerozo, kar je vodilo v sprejetje indikacije za zdravljenje recidivne multiple skleroze. Med kliničnim razvojem je bilo ugotovljeno, da sta dvig ravni transaminaz in resna poškodba jeter pomembni tveganji. Večinoma so bili najdeni primeri asimptomatičnega dviga ravni transaminaz, vendar pa so bili nizka pojavnost resnih poškodb jeter in redki smrtni primeri odpovedi jeter (avtoimunski hepatitis) priznani kot pomembna tveganja v zvezi z daklizumabom. Od izdaje prvotnega dovoljenja za promet so bili zabeleženi nadaljnji primeri resne poškodbe jeter, vključno s smrtnim primerom, ki se je zgodil kljub poskusu presaditve jeter. Pomembno dejstvo pri tem smrtnem primeru je bil nastop hitre fulminantne odpovedi jeter kljub izvajanju priporočenega rednega spremljanja delovanja jeter ter ob sočasnem jemanju drugega zdravila, ki je povezano s hepatotoksičnostjo.

Uvedeni ukrepi za zmanjšanje tveganja, zlasti mesečno testiranje funkcije jeter, niso bili dovolj učinkoviti za preprečitev smrtnega primera fulminantne odpovedi jeter. Čeprav spremljanje funkcije jeter še dalje ostaja pomemben ukrep za odkrivanje morebitne poškodbe jeter in je verjetno, da bo zmanjšalo število resnih primerov, ni povsem jasno, ali je na tej stopnji potrebno uvesti še kakšen drug režim spremljanja za namen preprečevanja nadaljnjih resnih primerov. Zato odbor PRAC meni, da je poleg temeljite raziskave glede stopnje in narave tveganja, ob upoštevanju resnosti tveganja, kakor tudi dejstva, da nadaljnjih ukrepov za učinkovito in zanesljivo zmanjšanje tveganja ob tem času ni mogoče določiti, treba začasno omejiti uporabo daklizumaba v smislu omejitve indikacije in

preprečevanja uporabe zdravila pri bolnikih, ki so morebitno nagnjeni k poškodbam jeter, ter zdravstvenim delavcem in bolnikom zagotoviti nadaljnja priporočila o obvladovanju tveganj.

Odbor PRAC je proučil alternativne možnosti zdravljenja za različne stopnje ali manifestacije multiple skleroze ter pri tem upošteval dejstvo, da omejitev dostopa do daklizumaba nekaterim bolnikom odvzema možnost zdravljenja njihove bolezni. Upošteval je tudi, da lahko prekinitve zdravljenja pri bolnikih, pri katerih je bolezen s pomočjo daklizumaba dobro nadzorovana, povzroči ponovitev bolezni. Zato odbor PRAC glede na resno tveganje poškodbe jeter in po drugi strani koristi daklizumaba za bolnike z recidivno multiplo sklerozo priporoča začasno omejitev uporabe daklizumaba samo na odrasle osebe z visoko aktivno recidivno multiplo sklerozo, prisotno kljub izvedbi celovitega in ustreznega zdravljenja z vsaj enim zdravilom, ki spreminja potek bolezni (DMT), ali na odrasle osebe s hitro napredujočo recidivno multiplo sklerozo, ki niso primerne za zdravljenje z drugimi zdravili DMT.

Odbor PRAC je menil tudi, da so izsledki glede spremljanja jeter, ugotovljeni v okviru programa kliničnega razvoja zdravila, v času prvotnega dovoljenja za promet privedli do vključitve opozorila v informacije o zdravilu, da zdravilo ni primerno za bolnike s prej obstoječo resno okvaro jeter ter, da je treba bolnike s predhodno blago ali zmerno okvaro jeter redno spremljati. Glede na pomanjkanje kliničnih podatkov pri bolnikih s predhodno obstoječimi resnimi boleznimi jeter, saj so bili ti izključeni iz kliničnih preizkusov, nove resne primere jetrnih obolenj ter dejstva, da je bil pri bolniku, ki je umrl zaradi fulminantne odpovedi jeter, pred začetkom zdravljenja ugotovljen blag dvig ravni transaminaz v serumu, odbor PRAC kot začasen ukrep priporoča kontraindikacijo daklizumaba pri vseh bolnikih s predhodno obstoječim obolenjem jeter ali okvaro jeter, medtem pa je treba vzorec hepatotoksičnosti in možen mehanizem delovanja nadalje raziskati.

Glede na omejitev indikacije in kontraindikacijo pri bolnikih s predhodno obstoječim obolenjem jeter ali okvaro jeter odbor PRAC priporoča, naj zdravniki pri vseh svojih bolnikih, ki se zdravijo z daklizumabom, čim hitreje ponovno ocenijo, ali je zdravljenje z daklizumabom zanje še vedno primerno, pri čemer morajo upoštevati začasne ukrepe, ki jih priporoča odbor PRAC.

Pri smrtnem primeru, ki je sedaj v preiskavi, ugotovitev normalnih ravni transaminaz v serumu pred dajanjem odmerka daklizumaba ni preprečila pojava odpovedi jeter. Zato je treba še dalje spremljati ravni transaminaz v serumu najmanj mesečno oziroma pogosteje, v kolikor za to obstajajo klinične indikacije, poleg tega pa je treba preverjati tudi ravni bilirubina. Hitro prepoznavanje znakov in simptomov poškodbe jeter je ključna sestavina ukrepov za zmanjševanje tveganja poškodbe jeter zaradi daklizumaba, zato mora zdravnik pri vsakem bolniku le-te redno spremljati. Bolniki, ki kažejo znake in simptome, ki kažejo na poškodbe jeter, morajo biti nemudoma napoteni k hepatologu.

Analize, ki so bile izvedene v okviru programa za klinični razvoj zdravila, za oceno morebitnega medsebojnega delovanja med daklizumabom in potencialno hepatotoksičnimi zdravili, niso dale nobenih jasnih dokazov o povečanem tveganju poškodbe jeter zaradi sočasnega jemanja hepatotoksičnih zdravil. Vendar so se številni resni dogodki v zvezi z jetri v skupinah bolnikov, ki so prejemale daklizumab, pripetili v okoliščinah sočasnega jemanja zdravil z znanim hepatotoksičnim potencialom, in so vključevali en primer kroničnega avtoimunskega hepatitisa s smrtnim izidom in en primer odpovedi jeter brez smrtnega izida, katerega je razsodbena komisija ocenila kot možni Hyjev zakon (ki je indikativen za tveganje resnih poškodb jeter zaradi zdravil). To je bilo opaženo tudi pri resnih primerih, ki so se pripetili po izdaji dovoljenja za promet, vključno s smrtnim primerom, zato je kljub temu, da vloga sočasnega jemanja hepatotoksičnih zdravil ni povsem jasna, potrebna posebna previdnost pri sočasnem zdravljenju z daklizumabom. Opaženo je bilo tudi, da je bila tako pri smrtnem primeru, kot pri enem izmed obravnavanih primerov Hyjevega zakona zabeležena tudi avtoimunska bolezen ščitnice, zato uvedba zdravljenja ni priporočljiva pri bolnikih, ki so v preteklosti imeli sočasna avtoimunska obolenja. Zdravniki morajo razmisliti o prekinitvi zdravljenja z daklizumabom v primerih, pri katerih ni dosežen ustrezen terapevtski odziv.

Glede na omenjene nove primere je treba zdravstvene delavce in bolnike obvestiti o smrtnem primeru fulminantne jetrne odpovedi, ki se je zgodil v obdobju po izdaji dovoljenja za promet, splošnem tveganju za pojav hepatitisa ter posodobljeni pogostnosti resnih primerov poškodbe jeter. Primeri resnih poškodb jeter so se zgodili v obdobju med zgodnjo fazo po uvedbi zdravljenja in nekaj mesecev po prekinitvi zdravljenja, vendar na osnovi primerov, opazovanih v okviru kliničnega preskušanja, ni bilo mogoče določiti okna občutljivosti. Prag dviga vrednosti transaminaz pri bolnikih, ki niso vključeni v klinična preskušanja, in zato pri njih uvedba zdravljenja ni priporočena, je treba popraviti z več kot dvakratne vrednosti zgornje normalne meje na več ali enako dvakratni vrednosti te meje.

Zgoraj navedeni začasni ukrepi se morajo odražati tudi v informacijah o zdravilu za daklizumab, sporočiti pa jih je treba tudi zdravstvenim delavcem v obliki dopisa na to temo. Presoja ustreznosti teh začasnih ukrepov bo opravljena kot dela potekajočega postopka iz člena 20.

### **Podlaga za priporočilo odbora PRAC**

Ob upoštevanju naslednjega:

- Odbor PRAC je upošteval postopek iz člena 20 Uredbe (ES) št. 726/2004, ki je bil sprožen na podlagi farmakovigilancijskih podatkov, zlasti zaradi potrebe po uvedbi začasnih ukrepov v skladu s členom 20(3) Uredbe (ES) št. 726/2004 za zdravilo Zinbryta (daklizumab).
- Odbor PRAC je pregledal predhodne podatke, ki jih je posredoval imetnik dovoljenja za promet z zdravilom glede primerov resne poškodbe jeter, ki so bili zabeleženi po izdaji dovoljenja za promet, v kontekstu podatkov o varnosti iz kliničnega preskušanja, ki so bili predloženi v podporo prvotnemu dovoljenju za promet v zvezi z celokupnim tveganjem poškodbe jeter z daklizumabom.
- Odbor PRAC je menil, da se je smrtni primer fulminantne odpovedi jeter zgodil kljub upoštevanju pogojev dovoljenja za promet in izvajanju priporočenih ukrepov za zmanjševanje tveganja, vključno s spremljanjem funkcije jeter. Glede na navedeno in medtem ko je preiskava obsega in narave tveganja za poškodbe jeter še vedno v teku, odbor PRAC meni, da je treba uvesti začasne ukrepe za omejitev uporabe daklizumaba.
- Odbor PRAC kot prehodni ukrep priporoča spremembo indikacije daklizumaba tako, da se njegova uporaba omeji na odrasle bolnike z visoko aktivno recidivno multiplo sklerozo, ki je prisotna kljub predhodnemu zdravljenju z vsaj enim zdravilom, ki spreminja potek bolezni (DMT), ali na odrasle bolnike s hitro napredujočo hudo recidivno multiplo sklerozo, ki niso primerni za zdravljenje z drugimi zdravili DMT. Odbor PRAC prav tako meni, da je treba daklizumab kontraindicirati pri bolnikih s predhodno obstoječo boleznijo ali okvaro jeter.
- Poleg tega odbor PRAC kot začasni ukrep za nadaljnje zmanjšanje tveganja za poškodbe jeter priporoča okrepitev obstoječih opozoril tako, da bodo zahtevala, da je treba spremljati vse bolnike glede znakov in simptomov poškodbe jeter, da morajo biti preizkusi funkcije jeter izvedeni vsaj enkrat mesečno, da morajo biti vsi bolniki, ki kažejo znake ali simptome takšnih poškodb nemudoma napoteni k hepatologu, ter, da uvedba zdravljenja z daklizumabom ni priporočljiva za bolnike z avtoimunskimi obolenji. Prav tako je potrebna previdnost pri sočasnem jemanju zdravil s hepatotoksičnim potencialom. Poleg tega je treba razmisliti o prenehanju zdravljenja pri bolnikih, pri katerih ni bil dosežen ustrezen terapevtski odziv.

Odbor je glede na zgoraj navedeno menil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Zinbryta (daklizumab) še naprej ugodno, če se upoštevajo dogovorjene začasne spremembe informacij o zdravilu. Odbor posledično priporoča spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom Zinbryta (daklizumab).

To priporočilo ne posega v končne zaključke potekajočega postopka v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004.