

Приложение IV

Научни заключения

Научни заключения

На 7 юни 2017 г. Европейската комисия (ЕК) беше информирана за фатален случай на фулминантна чернодробна недостатъчност при пациент, лекуван с даклизумаб (daclizumab) в провеждащо се в момента обсервационно проучване, въпреки ежемесечните изследвания на чернодробните функции, провеждани в съответствие с препоръките в продуктова информация. Освен това в първия периодичен актуализиран доклад за безопасност (PSUR) се съобщава от клинични изпитвания и за 4 други случая на сериозно чернодробно увреждане .

Повишаването на трансaminaзите и сериозното чернодробно увреждане са известни рискове, свързани с лечението със Zinbryta (даклизумаб) и с оглед на това с първоначалното разрешение за употреба са въведени редица мерки за намаляване на риска, включително ежемесечно наблюдение на чернодробните функции. С оглед обаче на сериозността на съобщените реакции, довели в един случай до фатален изход въпреки придържането към мерките за намаляване на риска, ЕК приема, че трябва да бъдат преразгледани въздействието на риска от чернодробно увреждане върху съотношението полза/риск за лекарствения продукт и подходящи ли са мерките за намаляване на риска.

Поради това на 9 юни 2017 г. ЕК започна процедура по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004, която е в резултат от получените данни за проследяване на лекарствената безопасност, и поиска от PRAC да оцени въздействието на гореописаните опасения върху съотношението полза/риск на Zinbryta (даклизумаб) и да издаде препоръка относно това дали съответните разрешения за употреба трябва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени.

Общо резюме на научната оценка на PRAC

Zinbryta (даклизумаб) е лекарствен продукт, разрешен по централизираната процедура, който при започване на настоящото преразглеждане е показан при възрастни пациенти за лечение на пристъпни форми на множествена склероза (ПМС).

PRAC взе предвид всички данни, предоставени от ПРУ, относно случаи на чернодробно увреждане, настъпили след издаване на разрешението за употреба, включително скорошен фатален случай на фулминантна чернодробна недостатъчност, както и данните за безопасност и ефикасност от клинични изпитвания с даклизумаб, във връзка с цялостния риск от чернодробно увреждане при даклизумаб. PRAC също така взе предвид становищата, изразени от експерти, с които са проведени консултации в хода на настоящата процедура (научна консултативна група (SAG) по неврология).

Ефикасността на даклизумаб е демонстрирана в две основни проучвания при участници с пристъпно-ремитентна множествена склероза (ПМС), които довеждат до показания за приложение при пристъпна множествена склероза. Резултатите от двете проучвания демонстрират клинично значимо и статистически значимо намаляване на честотата на рецидивите, което е първичната крайна точка за ефикасност във всяко проучване. Лечението с даклизумаб също е довело до клинично значимо забавяне на акумулирането на неврологични увреждания, както е измерено и от оценените от клиничните специалисти измерители на резултата, и от тези, съобщени от пациентите. Тези клинични ефекти се подкрепят от стабилни и значителни ефекти от лечението за намаляване на всички ключови параметри при изследване на мозъка с ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) на активност на заболяването при остро и хронично възпалително и деструктивно заболяване на централната нервна система. Макар и с ограничена надеждност, анализите на подгрупите в тези проучвания не показват статистически значими различия в ключовите резултати за ефикасност при пациенти с МС с висока активност на заболяването в сравнение с пациенти с ниска активност на заболяването.

PRAC заключи, че даклизумаб е свързан с потенциално фатален риск от имунно-медирано чернодробно увреждане. Не е идентифициран времеви диапазон за висок риск, а случаите на чернодробно увреждане са настъпили по време на лечението и до 6 месеца след приема на последната доза даклизумаб. PRAC или SAG не установяват наличие на рискови или предиктивни фактори, които могат да играят роля за възникване на чернодробно увреждане, например съпътстващи заболявания, отношение към доза, синхронизиране по време, генетични или биохимични маркери. Като цяло, като се вземат предвид всички налични данни, възникването на чернодробно увреждане, индуцирано от даклизумаб, се счита за непредвидимо.

Особено притеснително е възникването на фатален случай на фулминантна чернодробна недостатъчност въпреки придържането към въведените преди тази процедура мерки за намаляване на риска, включително ежемесечно наблюдение на чернодробните функции. Поради това PRAC счита, че въвеждането на допълнителни мерки към вече въведените като част от временните мерки, е оправдано с цел намаляване до минимум на този риск, както и с цел ограничаване на употребата на лекарствения продукт с оглед на неговото непредвидимо и потенциално фатално естество.

Като взе предвид заключенията на SAG, че употребата на лекарствения продукт трябва да бъде ограничена при пациенти, които не са подходящи за лечение с други болест-модифициращи терапии (DMT), PRAC счете, че идентифицирането на подгрупи в рамките на целевата популация (т.е. със силно активно заболяване и с бързо развиващо се тежко заболяване) не е гарантирано, както и че ограничението за употреба би се отнасяло за всички пациенти с ПМС, които не са подходящи за лечение с други DMT. Поради това PRAC препоръчва показанието за даклизумаб да бъде ограничено до лечение на възрастни пациенти с ПМС, които са имали незадоволителен отговор към поне две DMT и за които лечението с други DMT е противопоказано или неподходящо поради други причини.

Освен това, като взе предвид липсата на клинични данни при пациенти с предварително съществуващи значителни чернодробни заболявания, тъй като те са изключени от клиничните изпитвания, като взе предвид и сериозността на чернодробната нежелана реакция и повишената предразположеност на пациенти с първично чернодробно заболяване към влошаване на чернодробното увреждане, PRAC счита, че даклизумаб трябва да е противопоказан при всички пациенти с предварително съществуващо чернодробно заболяване или чернодробно увреждане.

Отбелязва се също, че при последния фатален случай, както и в един от разрешените случаи, се съобщава за автоимунен тиреоидит. Като взе предвид, че в клинични изпитвания се съобщава за имунно-медирано състояние и автоимунни състояния, както и че ефектът на даклизумаб върху други автоимунни нарушения и ролята на такива нарушения върху индуцирано от даклизумаб чернодробно увреждане не са известни, което е изтъкнато и от SAG, PRAC счита, че лечението с даклизумаб не трябва да се препоръчва при пациенти с анамнеза за съпътстващи автоимунни състояния, различни от множествена склероза.

Случаите на чернодробно увреждане са установени както чрез признаците и симптомите, така и чрез лабораторни стойности, и поради това нивата на серумна трансаминаза и общ билирубин на пациентите трябва да се проследяват поне веднъж месечно, възможно най-непосредствено преди всеки прием, а и по-често, ако това е клинично показано по време на лечението. Тъй като е установено, че рискът продължава до шест месеца след приема на последната доза даклизумаб, това наблюдение трябва да продължи за същия период след края на лечението. Макар че се признава, че тази мярка няма прогнозна стойност за риска от развиване на тежко и потенциално фатално чернодробно увреждане, SAG счита, че като предпазна мярка трябва да се препоръча преустановяване на терапията, когато нивата на ALT или AST на пациента достигнат над 3 пъти горната граница на нормалната стойност. Това

мнение се подкрепя от PRAC, който препоръчва прилагане на този по-строг критерий за преустановяване независимо от нивата на билирубин. Като допълнение към лабораторното проследяване, SAG и PRAC считат за особено важно пациентите да бъдат информирани относно риска от чернодробно увреждане и да бъдат предупредени за признаците и симптомите, предполагащи чернодробна дисфункция. Ако даден пациент развие признаци и симптоми, предполагащи чернодробно увреждане, той трябва своевременно да бъде насочен към хепатолог. На пациентите трябва също да им бъде разяснено колко е важно да се придържат към периодично наблюдение на чернодробните функции. За да се улесни обсъждането между лекари и пациенти по тази тема, както и за да се гарантира, че пациентите разбират предоставената информация относно риска, при подкрепяне на становището на SAG, PRAC изисква въвеждането на формуляр за потвърждение. Формулярът за потвърждение трябва да бъде предоставен от лекарите на всички пациенти, включително тези, които понастоящем се лекуват. Лекарите трябва да обмислят преустановяване на лечението, ако не бъде постигнат задоволителен отговор или ако пациентът не спазва изискването за планирано изследване за наблюдение на черния дроб.

Въз основа на ограничените налични данни синергичните хепатотоксични ефекти при пациенти, приемащи едновременно хепатотоксични лекарства, върху чернодробното увреждане, причинено от даклизумаб, не могат да бъдат напълно изяснени. Не се очаква даклизумаб да се метаболизира от черния дроб и експертите отбелязват, че пълното изключване на хепатотоксични лекарства от клиничното лечение на пациенти с МС би било неосъществимо. Поради това PRAC заключава, че трябва да се внимава при използването на такива лекарства едновременно с даклизумаб.

Пациенти с вируса на хепатит С (HCV) или вируса на хепатит В (HBV) са изключени от клиничните изпитвания и понастоящем не е установена връзка между предварително съществуващи инфекции с тези вируси и индуцирано от даклизумаб сериозно чернодробно увреждане. С оглед на несигурността около точния механизъм на действие на имуно-медираното чернодробно увреждане и тъй като рискът от реактивиране на хепатит В при прием на даклизумаб не е определен, PRAC препоръчва пациентите да бъдат подложени на скрининг за тези вируси преди започване на лечението. Пациентите с положителен резултат трябва да бъдат насочени за консултация с лекар с опит в лечението на тези състояния.

Автоимунният хепатит и фулминантният хепатит трябва да бъдат добавени като нежелани лекарствени реакции към продуктовата информация съответно като „често срещани“ и „с неизвестна честота“. Също така честотата на повишаване на трансаминазите и абнормните резултати от изследвания на чернодробната функция трябва да бъдат актуализирани като „много чести“. Описанието на чернодробното увреждане в продуктовата информация трябва да бъде актуализирано съобразно текущите данни.

На последно място, прагът на повишаване на трансаминазите за пациентите, които не са включени в клиничните изпитвания, поради което за тях не се препоръчва започване на лечение, трябва да бъде коригиран от над два пъти горната граница на нормата на над или равен на два пъти стойността на тази граница.

PRAC заключава, че съотношението полза/риск остава положително, при условие че Zinbryta се използва само за лечение на пациенти с пристъпни форми на множествена склероза (ПМС), които са имали незадоволителен отговор към поне две болест-модифициращи терапии (DMT) и за които лечението с други DMT е противопоказно или неподходящо поради други причини, както и че тези промени следва да бъдат включени в продуктовата информация с цел намаляване на риска от тежко чернодробно увреждане. Наличните информационни материали също трябва да бъдат актуализирани съобразно тези препоръки и допълнени с формуляр за потвърждение.

Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че:

- PRAC взе предвид процедурата по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004, която е в резултат от получените данни за проследяване на лекарствената безопасност на Zinbryta (даклизумаб).
- PRAC преразгледа всички данни, предоставени от притежателя на разрешението за употреба, относно случаи на сериозно чернодробно увреждане, съобщени след първото разрешение за употреба, както и данните за безопасност и ефикасност от клиничните изпитвания във връзка с цялостния риск от чернодробно увреждане при даклизумаб. PRAC също така взе предвид становищата, изразени от научната консултативна група по неврология.
- PRAC заключи, че даклизумаб се свързва с непредвидим и потенциално фатален риск от имунно-медирано чернодробно увреждане по време на лечението и за няколко месеца след края на лечението. PRAC отбеляза, че е настъпил фатален случай въпреки вече въведените мерки за намаляване на риска, включително ежемесечно наблюдение на чернодробните функции. По тази причина PRAC счита, че се необходими допълнителни мерки за намаляване на този риск, включително ограничаване на употребата на този продукт до случаи, при които никакви други възможности за лечение не са подходящи.
- В резултат на това PRAC препоръчва ограничаване на показанието на даклизумаб до лечение на възрастни пациенти с пристъпни форми на множествена склероза (ПМС), които са имали незадоволителен отговор към поне две болест-модифициращи терапии (DMT) и за които лечението с други DMT е противопоказно или неподходящо поради други причини. PRAC също така счита, че даклизумаб трябва да е противопоказан при пациенти с предварително съществуващо чернодробно заболяване или чернодробно нарушение.
- В допълнение PRAC препоръчва засилване на текущите предупреждения, за да се отчете надлежно фактът, че чернодробните функции, включително нивата на билирубин, на всички пациенти трябва да се проследяват поне веднъж месечно, непосредствено при всеки прием на даклизумаб и в продължение на шест месеца след края на лечението, както и да се приложат по-строги критерии за преустановяване на лечението в случай на повишени трансaminaзи. Преустановяване Трябва да се обсъди и когато не е постигнат задоволителен отговор или ако не се спазва изискването за наблюдение на чернодробните функции. Освен това PRAC препоръчва всички пациенти да бъдат информирани относно признаците и симптомите, предполагащи чернодробно дисфункция, и да бъдат своевременно насочвани към хепатолог при възникване на такива признаци и симптоми.
- В допълнение, преди започване на лечението, пациентите трябва да преминат скрининг за инфекция с хепатит В и С, а при пациенти с други автоимунни състояния не се препоръчва започване на лечение. Приемът на даклизумаб заедно с други лекарствени продукти с известен хепатотоксичен потенциал трябва да се извършва предпазливо.
- PRAC също така счита за необходимо въвеждането на формуляр за потвърждение, за да се гарантира, че пациентите са надлежно информирани относно рисковете от чернодробно увреждане, свързано с даклизумаб. Наличният информационен материал също трябва да бъде актуализиран.

С оглед на изложеното по-горе Комитетът счита, че съотношението полза/риск на Zinbryta (даклизумаб) остава благоприятно, като се включват съгласуваните промени в продуктовата информация, и се прилагат допълнителните мерки за намаляване на риска.

В резултат на това Комитетът препоръчва изменение на условията на разрешенията за употреба за Zinbryta (даклизумаб).

Становище на CHMP

След като преразгледа препоръката на PRAC, CHMP се съгласява с цялостните заключения и основания за препоръката на PRAC.

CHMP обсъди препоръчаната формулировка на показанието, по-конкретно ограничаването на лечението с даклизумаб до пациенти, за които друга болест-модифицираща терапия е противопоказна или неподходяща поради други причини, и счита, че за по-голяма яснота трябва да се посочи, че това се отнася до всяка друга болест-модифицираща терапия. CHMP заключава, че кратката характеристика на продукта трябва да бъде изменено съобразно с това.

Общо заключение

В резултат на това CHMP счита, че съотношението полза/риск на Zinbryta (даклизумаб) остава благоприятно, като се измени продуктовата информация, както е описано по-горе.

В резултат на това CHMP препоръчва изменението в условията на разрешението за употреба на Zinbryta (даклизумаб).