

Liite IV
Tieteelliset päätelmät

Tieteelliset päätelmät

Euroopan komissiolle ilmoitettiin 7. kesäkuuta 2017 kuolemaan johtaneesta äkillisestä maksan vajaatoiminnasta potilaalla, jota oli hoidettu daklitsumabilla meneillään olleessa havaintotutkimuksessa. Maksan toimintaa oli seurattu valmistetietojen suositusten mukaisesti kuukausittain suoritetuin kokein. Lisäksi ensimmäisessä määräaikaisessa turvallisuuskatsauksessa (PSUR) kliinisistä kokeista ilmoitettiin neljästä vakavasta maksavauriosta.

Transaminaasipitoisuuksien kohoaminen ja vakava maksavaurio ovat Zinbryta-hoitoon (daklitsumabiin) liittyviä tunnettuja riskejä, ja niiden suhteen toteutettiin useita riskinminimointitoimia (RMM), kun alkuperäinen myyntilupa myönnettiin, mukaan lukien maksan toiminnan seuranta. Ottaen kuitenkin huomioon sen, että ilmoitetut reaktiot olivat vakavia ja yhdessä tapauksessa potilas kuoli riskinminimointitoimien noudattamisesta huolimatta, Euroopan komissio katsoi, että maksavaurion riskin vaikutus lääkevalmisteen hyöty-riskisuhteeseen ja riskinminimointitoimien riittävyys on arvioitava uudelleen.

Siksi Euroopan komissio aloitti lääkevalvontatietojen perusteella asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn 9. kesäkuuta 2017 ja pyysi lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRAC) arvioimaan edellä mainittujen huolenaiheiden vaikutusta Zinbrytan (daklitsumabi) hyöty-riskisuhteeseen ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö asianomaiset myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa tilapäisesti tai kokonaan.

Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Zinbryta (daklitsumabi) on keskitetyssä menettelyssä luvan saanut lääkevalmiste, jonka käyttöaihe tätä arviointia aloitettaessa oli MS-taudin aaltoilevien tautimuotojen hoito aikuispotilailta.

PRAC otti huomioon kaikki myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot maksavaurioista, jotka olivat ilmenneet myyntiluvan saamisen jälkeen, mukaan lukien viimeisin tapaus kuolemaan johtaneesta äkillisestä maksan vajaatoiminnasta, sekä daklitsumabin kliinisten tutkimusten turvallisuus- ja tehotiedot, jotka liittyivät maksavaurion riskiin daklitsumabivalmisteella. PRAC otti myös huomioon asiantuntijoiden menettelyn aikana esittämän kannanoton (neurologian tieteellinen asiantuntijaryhmä (SAG)).

Daklitsumabin teho osoitettiin kahdessa keskeisessä tutkimuksessa aaltoilevaa MS-tautia sairastavilla tutkittavilla, minkä perusteella käyttöaiheeksi tuli aaltoileva MS-tauti. Kummankin tutkimuksen tulokset osoittivat kliinisesti merkityksellistä ja tilastollisesti merkitsevää pahenemisvaiheiden esiintyvyyden vähenemistä, mikä oli tehon ensisijainen päätetapahtuma kummassakin tutkimuksessa. Daklitsumabihoito hidasti myös kliinisesti merkityksellisesti neurologisen toimintakyvyn heikkenemistä sekä lääkärin että potilaan arvioimilla mittareilla mitattuna. Näitä kliinisiä vaikutuksia tukivat vankat ja huomattavat hoitovaikutukset: kaikki keskeiset akuutin ja kroonisen tulehduksellisen ja keskushermostoa tuhoavan sairauden aktiivisuutta kuvaavat aivojen magneettikuvausparametrit pienenevät. Näiden tutkimusten alaryhmäanalyysissä ei havaittu tilastollisesti merkitseviä eroja keskeisissä tehoa kuvaavissa tuloksissa erittäin aktiivista ja vähemmän aktiivista MS-tautia sairastavien potilaiden välillä.

PRAC katsoi, että daklitsumabiin liittyy mahdollisesti kuolemaan johtavan immuunivälitteisen maksavaurion riski. Aikaikkunaa suuremmalle riskille ei ole pystytty määrittämään.

Maksavauriotapauksia on ilmennyt koko hoidon keston aikana ja vielä kuusi kuukautta viimeisen daklitsumabiannoksen jälkeen. PRAC tai SAG eivät pystyneet tunnistamaan mitään riskitekijöitä tai prediktiivisiä tekijöitä, joilla saattaa olla merkitys maksavaurion esiintymisessä, kuten komorbiditeetit, suhde annokseen, ajoitus, geneettiset tai biokemialliset markkerit. Kaiken kaikkiaan kaikki saatavilla olevat tiedot huomioon ottaen daklitsumabin aiheuttaman maksavaurion esiintymistä ei voida pitää ennakoitavana.

Erityinen huolenaihe oli kuolemaan johtanut äkillinen maksan vajaatoiminta ennen tätä menettelyä käyttöön otettujen riskinvähentämistoimien, kuten maksan toiminnan valvonta kuukausittain, noudattamisesta huolimatta. Siksi PRAC katsoi, että lisätoimet käyttöön otettujen alustavien toimien lisäksi olivat perusteltuja riskin vähentämiseksi ja, ottaen huomioon sen ennakoimaton ja mahdollisesti kuolemaan johtava luonne, lääkevalmisteen käytön rajoittamiseksi.

Otettuaan huomioon SAG:n johtopäätökset lääkevalmisteen käytön rajoittamisesta potilaille, joille muut taudinkulkua muuntavat hoidot eivät sovi, PRAC katsoi, että kohdepopulaation alaryhmien (eli potilaat, joilla on erittäin aktiivinen tauti tai vaikea ja nopeasti etenevä tauti) määrittäminen ei ollut aiheellista ja että käytön rajoittaminen tulisi koskea kaikkia aaltoilevaa MS-tautia sairastavia potilaita, joille muut taudinkulkua muuntavat hoidot eivät sovi. Siksi PRAC suositteli, että daklitsumabin käyttöaiheeksi tulisi rajoittaa sellaisten aaltoilevaa MS-tautia sairastavien aikuispotilaiden hoito, jotka eivät ole saaneet riittävää hoitovastetta vähintään kahdesta taudinkulkua muuntavasta hoidosta ja joille hoito toisella taudinkulkua muuntavalla lääkkeellä on vasta-aiheista tai ei muutoin sovi.

Lisäksi otettuaan huomioon kliinisten tietojen puutteen potilaista, joilla on entuudestaan merkittävä maksasairaus, koska tällaiset potilaat suljettiin pois tutkimuksista, maksahaittavaikutusten vakavuuden ja perusmaksasairautta sairastavien potilaiden suurentuneen alttiuden maksan vajaatoiminnan pahenemiselle PRAC katsoi, että daklitsumabin tulisi olla vasta-aiheista kaikille potilaille, joilla on entuudestaan maksasairaus tai maksan vajaatoiminta.

Lisäksi todettiin, että kilpirauhasen autoimmuunitulehduksesta ilmoitettiin tuoreessa kuolemantapauksessa sekä yhdessä vahvistetuista tapauksista. Kun otetaan huomioon se, että immuunivälitteisiä sairauksia ja autoimmuunisairauksia on raportoitu kliinisissä tutkimuksissa, että daklitsumabin vaikutusta muihin autoimmuunisairauksiin ja tällaisen sairauden merkitystä daklitsumabin aiheuttamassa maksavauriossa ei tunneta, kuten myös SAG korosti, PRAC katsoi, että daklitsumabihoitoa ei pidä suositella potilaille, joilla on aiemmin ollut muu samanaikainen autoimmuunisairaus kuin MS-tauti.

Maksavauriotapauksia havaittiin sekä oireiden että laboratoriokokeiden tulosten perusteella. Siksi potilaan seerumin transaminaasi- ja kokonaisbilirubiinipitoisuuksia on seurattava vähintään kuukausittain ja mahdollisimman lähellä jokaista antokertaa sekä kliinisen tarpeen mukaan useammin hoidon aikana. Koska riskin on osoitettu kestävän jopa kuusi kuukautta viimeisen daklitsumabiannoksen jälkeen, seuranta on jatkettava kuusi kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen. Vaikka SAG myönsikin, ettei tällä toimenpiteellä ole ennustearvoa vaikean tai mahdollisesti kuolemaan johtavan maksavaurion kehittymisriskin suhteen, se katsoi, että hoidon keskeyttämistä varotoimenä suositellaan, jos potilaan ALAT- tai ASAT-pitoisuudet ovat yli kolme kertaa suurempia kuin viitearvojen yläraja. PRAC oli samaa mieltä tämän näkemyksen kanssa ja suositteli tätä tiukempaa lopettamiskriteeriä bilirubiinipitoisuuksiin katsomatta. Laboratoriotutkimusten seurannan lisäksi SAG ja PRAC katsoivat olevan tärkeää, että potilaille ilmoitetaan maksavaurion riskistä ja että heitä varoitetaan maksan vajaatoimintaan viittaavista oireista. Jos potilas saa maksavaurioon viittaavia oireita, heidät on ohjattava pikaisesti maksatautien hoitoon perehtyneelle erikoislääkärille. Potilaille on myös kerrottava, että on tärkeää noudattaa säännöllistä maksan toiminnan seuranta. Jotta keskustelu tästä aiheesta olisi helpompaa lääkäreille ja potilaille ja potilaat varmasti ymmärtäisivät riskiä koskevat tiedot, SAG:n näkemyksen perusteella PRAC edellytti vahvistuslomakkeen käyttöönottoa. Lääkärin on annettava vahvistuslomakkeet kaikille potilaille, myös jo hoitoa saaville. Lääkärin on harkittava hoidon keskeyttämistä, jos riittävää hoitovastetta ei ole saavutettu tai jos potilas ei osallistu vaadittuihin säännöllisiin maksatutkimuksiin.

Saatavilla olevien vähäisten tietojen perusteella synergisten maksatoksisten vaikutusten mahdollisuutta potilailla, jotka käyttävät samanaikaisesti maksatoksisia lääkkeitä daklitsumabin aiheuttamaan maksavaurioon, ei pystytty täysin selvittämään. Daklitsumabin ei odoteta

metaboloituvan maksassa, ja asiantuntijat totesivat, että olisi mahdotonta sulkea maksatoksiset lääkkeet kokonaan pois MS-potilaiden hoidosta. Siten PRAC katsoi, että tällaisten lääkkeiden samanaikaisessa käytössä daklitsumabin kanssa oltava varovainen.

Potilaat, joilla oli hepatiitti C -virus (HCV) tai hepatiitti B -virus (HBV), suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista, eikä yhteyttä näiden virusten aiheuttamien entuudestaan olevien infektioiden ja daklitsumabista johtuvan vakavan maksavaurion välillä ole tällä hetkellä vahvistettu. Koska immuunivälitteisen maksavaurion tarkkaan vaikutusmekanismiin liittyy epävarmuuksia ja koska hepatiitti B -infektion uudelleen aktivoitumisen riskiä daklitsumabin käytössä ei ole selvitetty, PRAC suositteli potilaiden seulontaa näiden virusten varalta ennen hoidon aloittamista. Positiivisen tuloksen saaneet potilaat tulisi ohjata näiden sairauksien hoitoon erikoistuneelle lääkärille.

Valmistetietoihin on lisättävä haittavaikutuksiin autoimmuuni hepatiitti (esiintyvyys melko harvinainen) ja fulminantti hepatiitti (esiintyvyys tuntematon). Transaminaasipitoisuuksien kohoaminen ja poikkeavien maksan toimintakokeiden esiintyvyydeksi on päivitettävä hyvin yleinen. Maksavaurion kuvaus on päivitettävä valmistetietoihin nykyisen tietämyksen mukaiseksi.

Lopuksi, kohonneiden transaminaasipitoisuuksien kynnsarvoa potilailla, joita ei otettu klinisiin kokeisiin ja joille ei sen vuoksi suositella hoidon aloittamista, on korjattava yli kaksinkertaisesta normaaliarvojen ylärajasta korkeammaksi tai samaksi kuin tuo raja on kaksinkertaisena.

PRAC katsoi, että riski-hyötysuhde pysyy suotuisana sillä ehdolla, että Zinbrytaa käytetään vain aaltoilevan MS-taudin hoitoon aikuispotilailla, jotka eivät ole saaneet riittävää hoitovastetta vähintään kahdesta taudinkulkua muuntavasta hoidosta ja joille hoito toisella taudinkulkua muuntavalla lääkkeellä on vasta-aiheista tai ei muutoin sovi ja että valmistetietoihin tehdään muutokset vakavan maksavaurioriskin minimoimiseksi. Lisäksi nykyinen koulutusmateriaali on päivitettävä näiden suositusten mukaiseksi ja ne on täydennettävä vahvistuslomakkeella.

PRAC:n suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) aloitti lääkevalvontatietojen perusteella asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski Zinbrytaa (daklitsumabi).
- PRAC arvioi kaikki myyntiluvan haltijan toimittamat tiedot vakavien maksavaurioiden tapauksista, joista oli saatu ilmoituksia alkuperäisen markkinoille tulon ja kliinisten tutkimusten turvallisuus- ja tehotietojen jälkeen, liittyen maksavaurion kokonaisriskiin daklitsumabivalmisteella. PRAC otti myös huomioon neurologian tieteellisen asiantuntijaryhmän esittämän kannanoton.
- PRAC katsoi, että daklitsumabiin liittyy ennakoimaton ja mahdollisesti kuolemaan johtava immuunivälitteisen maksavaurion riski hoidon aikana ja usean kuukauden ajan hoidon loppumisen jälkeen. PRAC totesi, että kuolemantapaus sattui jo käyttöön otetuista riskinvähentämistoimista huolimatta, kuukausittainen maksan toiminnan seuranta mukaan lukien. Siten PRAC katsoi, että lisätoimenpiteet ovat tarpeen tämän riskin minimoimiseksi. Näitä ovat mm. valmisteen käytön rajoittaminen niihin tilanteisiin, joissa muut hoitovaihtoehdot eivät sovi.
- Näin ollen PRAC suositteli daklitsumabin käyttöaiheen rajoittamista sellaisten aaltoilevaa MS-tautia sairastavien aikuispotilaiden hoitoon, jotka eivät ole saaneet riittävää hoitovastetta vähintään kahdesta taudinkulkua muuntavasta hoidosta ja joille hoito toisella taudinkulkua muuntavalla lääkkeellä on vasta-aiheista tai ei muutoin sovi. PRAC katsoi myös, että daklitsumabin on oltava vasta-aiheinen potilaille, joilla on entuudestaan maksasairaus tai -vaurio.

- Lisäksi PRAC suositteli nykyisten varoitusten korostamista sen osalta, että kaikkien potilaiden maksantoimintaa, bilirubiinipitoisuudet mukaan lukien, on seurattava vähintään kuukausittain lähellä daklitsumabin kutakin antokertaa ja kuusi kuukautta hoidon lopettamisen jälkeen, ja tiukempia keskeyttämiskriteerejä on nyt noudatettava, jos transaminaasipitoisuudet kohoavat. Keskeyttämistä on myös harkittava, jos riittävää hoitovastetta ei ole saavutettu tai jos maksan toiminnan seuranta ei ole noudatettu. PRAC lisäksi suositteli, että kaikille potilaille ilmoitetaan maksan vajaatoimintaan viittaavista oireista ja että heidät ohjataan pikaisesti maksatautiin hoitoon perehtyneelle erikoislääkärille, jos tällaisia oireita ilmenee.
- Lisäksi potilaat on seulottava hepatiitti B ja C -infektioiden varalta ennen hoidon aloittamista eikä hoidon aloittamista suositella potilaille, joilla on muita autoimmuunisairauksia. Daklitsumabin annossa muiden mahdollisesti maksatoksisien lääkkeiden kanssa on oltava varovainen.
- PRAC katsoi myös, että on tarpeen ottaa käyttöön vahvistuslomake, jolla varmistetaan, että potilaat ovat saaneet riittävää tietoa daklitsumabiin liittyvistä maksavaurioriskeistä. Käytössä oleva koulutusmateriaali on päivitettävä.

Kaiken edellä esitetyn perusteella komitea katsoo, että Zinbrytan (daklitsumabi) hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa edellyttäen, että valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset ja että riskinminimoinnin lisätoimet toteutetaan.

Näin ollen komitea suosittelee, että Zinbrytan (daklitsumabi) myyntilupien ehtoja muutetaan.

CHMP:n lausunto

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CHMP hyväksyy PRAC:n yleiset johtopäätökset ja suosituksen perusteet.

Lääkevalmistekomitea keskusteli käyttöaiheen suositellusta sanamuodosta, etenkin daklitsumabihoidon rajoittamisesta potilaille, joille hoito toisella taudinkulkua muuntavalla lääkkeellä on vasta-aiheista tai ei muutoin sovi, ja katsoi, että selvyuden vuoksi tulisi mainita, että tämä koskee mitä tahansa muuta taudinkulkua muuntavaa hoitoa. Lääkevalmistekomitea katsoi, että valmisteyhteenvedon on muutettava vastaavasti.

Päätelmät

Täten lääkevalmistekomitea katsoi, että Zinbrytan (daklitsumabi) hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin tehdään edellä kuvatut muutokset.

Näin ollen lääkevalmistekomitea suosittelee, että Zinbrytan (daklitsumabi) myyntiluvan ehtoja muutetaan.