

**Prilog IV.**  
**Znanstveni zaključci**

## Znanstveni zaključci

Dana 7. lipnja 2017. Europska komisija (EK) obaviještena je o slučaju fulminantnog zatajenja jetre sa smrtnim ishodom u bolesnika liječenog daklizumabom u opservacijskoj studiji koja je u tijeku, unatoč mjesečnom testiranju funkcije jetre provedenom u skladu s preporukama u informacijama o lijeku. Osim toga, u kliničkim ispitivanjima zabilježena su četiri slučaja teškog oštećenja jetre, u prvom periodičkom izvješću o neškodljivosti lijeka (PSUR).

Povišenja serumskih transaminaza i teško oštećenje jetre poznati su rizici povezani s terapijom lijekom Zinbryta (daklizumab) i stoga je provedeno nekoliko mjera smanjenja rizika (RMM) u vrijeme izdavanja prvotnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet, uključujući mjesečno praćenje funkcije jetre. Međutim, s obzirom na ozbiljnost zabilježenih reakcija, koje su u jednom slučaju dovele do smrtnog ishoda unatoč pridržavanju RMM-u, EK smatra da je potrebno ponovo ispitati učinak rizika od oštećenja jetre na omjer koristi i rizika lijeka i prikladnost povezanih mjera smanjenja rizika.

Dana 9. lipnja 2017. EK je stoga pokrenuo postupak na temelju članka 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 na osnovi podataka o farmakovigilanciji, te je od Odbora za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) zatražio procjenu učinka prethodno navedenih razloga za zabrinutost na omjer koristi i rizika za lijek Zinbryta (daklizumab) i izdavanje preporuke o tome treba li odobrenje za stavljanje u promet biti zadržano, izmijenjeno, obustavljeno ili uskraćeno.

### Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

Zinbryta (daklizumab) centralno je odobren lijek indiciran na početku ovog pregleda u odraslih bolesnika za liječenje relapsnih oblika multiple skleroze (RMS).

PRAC je razmotrio sve podatke koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet o slučajevima oštećenja jetre zabilježenima nakon izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, uključujući nedavni slučaj fulminantnog zatajenja jetre sa smrtnim ishodom, kao i podatke o sigurnosti i učinkovitosti iz kliničkih ispitivanja daklizumaba u pogledu općeg rizika od oštećenja jetre daklizumabom. PRAC je također razmotrio stajališta stručnjaka iznesena tijekom postupka savjetovanja (znanstvena savjetodavna skupina (SAG) za područje neurologije).

Djelotvornost daklizumaba dokazana je u dvama glavnim ispitivanjima na bolesnicima s relapsima multiple skleroze (RRMS) koji su doveli do indikacije relapsne multiple skleroze. Rezultati obaju ispitivanja pokazali su klinički i statistički značajna smanjenja stope relapsa, primarnog ishoda djelotvornosti u oba ispitivanja. Liječenje daklizumabom također je rezultiralo klinički značajnim usporavanjem akumulacije neurološke onesposobljenosti, izmjerene mjerama ishoda koje su procjenjivali kliničari i bolesnici. Ti klinički učinci potkrijepljeni su pouzdanim i značajnim učincima liječenja na smanjenje svih ključnih parametara akutne i kronične upalne i štetne aktivnosti bolesti središnjeg živčanog sustava koji su dijagnosticirani magnetskom rezonancijom (MR) mozga. Iako su bile ograničene pouzdanosti, analizama podskupina u tim ispitivanjima nisu utvrđene statistički značajne razlike ključnih ishoda djelotvornosti u bolesnika s multiplom sklerozom s visokom aktivnosti bolesti u usporedbi s bolesnicima s niskom aktivnosti bolesti.

PRAC je zaključio da je daklizumab povezan s potencijalno smrtonosnim rizikom od oštećenja jetre posredovanog imunostimulirajućim sustavom. Nije utvrđen vremenski okvir za povećani rizik, a slučajevi oštećenja jetre zabilježeni su tijekom trajanja liječenja i do šest mjeseci nakon posljednje doze daklizumaba. Ni PRAC ni SAG nisu mogli utvrditi čimbenike rizika ili prediktivne čimbenike koji bi mogli utjecati na nastanak oštećenja jetre kao što su komorbiditeti, povezanost s dozom, vremenom primjene, genetskim ili biokemijskim markerima. Sveukupno gledajući, s obzirom na dostupne podatke zaključeno je da je oštećenje jetre inducirano daklizumabom nepredvidivo.

Osobita pozornost posvećena je zabilježenom slučaju fulminantnog zatajenja jetre sa smrtnim ishodom unatoč pridržavanju mjera smanjenja rizika koje su provedene prije postupka liječenja,

uključujući mjesečno praćenje rada jetre. Stoga je PRAC zaključio da su dodatne mjere, uz one koje su provedene kao dio privremenih mjera, opravdane kako bi se taj rizik sveo na najmanju moguću mjeru te da je potrebno ograničiti primjenu lijeka s obzirom na njegovu nepredvidivu i potencijalno smrtonosnu prirodu.

Uzimajući u obzir zaključke SAG-a da primjenu lijeka treba ograničiti na bolesnike u kojih nije prikladno liječenje drugim terapijama koje mijenjaju tijek bolesti (DMT-ovi), PRAC je zaključio da utvrđivanje podskupina unutar ciljne populacije (tj. bolesnika s visoko aktivnom bolešću i s teškom bolešću koja se brzo razvija) nije bilo potrebno te da će ograničenje primjene lijeka biti primjenjivo na sve bolesnike s RMS-om u kojih nije prikladno liječenje drugim DMT-ovima. Stoga je PRAC preporučio ograničenje indikacije za daklizumab na liječenje odraslih bolesnika s RMS-om koji nisu imali odgovarajući odgovor na barem dva DMT-a i u kojih je liječenje drugim DMT-om kontraindicirano ili iz drugih razloga neprikladno.

Osim toga, uzimajući u obzir nedostatak kliničkih podataka o bolesnicima s prethodnim teškim bolestima jetre jer nisu bili uključeni u klinička ispitivanja, ozbiljnost nuspojava na jetri i povećanu podložnost pogoršanju oštećenja jetre u bolesnika s bolešću bazalnih stanica jetre, PRAC je zaključio da daklizumab treba kontraindicirati u svih bolesnika s prethodnom bolešću ili oštećenjem jetre.

Također je uočeno da je zabilježen autoimuni tireoiditis u nedavnom slučaju sa smrtnim ishodom, kao i u jednom od riješenih slučajeva. S obzirom na to da su u kliničkim ispitivanjima zabilježene imunosno posredovane bolesti i autoimune bolesti, da djelovanje daklizumaba na druge autoimune poremećaje i uloga takvih poremećaja na oštećenje jetre inducirano daklizumabom nisu poznati, kao što je istaknuo i SAG, PRAC je zaključio da se liječenje daklizumabom ne preporučuje u bolesnika s istodobnim autoimunim bolestima osim multiple skleroze.

Slučajevi oštećenja jetre utvrđeni su na osnovi znakova i simptoma te laboratorijskih vrijednosti, stoga razine serumskih transaminaza i ukupnog bilirubina u bolesnika treba pratiti barem jedanput mjesečno sa što manjim vremenskim odmakom prije svake primjene, te češće ako je to klinički indicirano tijekom liječenja. Budući da je dokazano da je rizik prisutan i do šest mjeseci nakon posljednje doze daklizumaba, potreban je nastavak praćenja tijekom tog razdoblja nakon završetka liječenja. SAG je zaključio da bi kao mjeru opreza trebalo preporučiti prekid liječenja ako razine ALT-a ili AST-a u bolesnika više od tri puta premaše gornju granicu normalnih vrijednosti, iako se priznaje da ova mjera nema prediktivnu vrijednost za rizik od razvoja teškog i potencijalno smrtonosnog oštećenja jetre. PRAC podupire ovo stajalište i preporučuje primjenu strožih kriterija za prekid liječenja, neovisno o razinama bilirubina. Kako bi se nadopunilo laboratorijsko praćenje, SAG i PRAC smatraju da je ključno obavijestiti bolesnike o riziku od oštećenja jetre te ih upozoriti na znakove ili simptome koji upućuju na disfunkciju jetre. Ako bolesnik razvije znakove i simptome koji upućuju na oštećenje jetre, potrebno ga je odmah uputiti hepatologu. Bolesnicima također treba objasniti važnost periodičkog praćenja rada jetre. Kako bi se olakšala rasprava o toj temi između liječnika i bolesnika i zajamčilo da bolesnici razumiju navedene informacije o riziku, PRAC je sukladno mišljenju SAG-a zatražio uvođenje obrasca potvrde. Liječnici trebaju osigurati obrazac potvrde za sve bolesnike, uključujući one koji su trenutačno u postupku liječenja. Liječnici trebaju razmotriti prekid liječenja ako nije ostvaren odgovarajući odgovor ili ako bolesnik nije ispunio obvezu provođenja zakazane pretrage jetre.

Na temelju ograničenih dostupnih podataka ne mogu se u potpunosti razjasniti sinergistički hepatotoksični učinci na oštećenja jetre izazvana daklizumabom u bolesnika koji uzimaju kombinaciju hepatotoksičnih lijekova. Ne očekuje se da će se daklizumab metabolizirati u jetri, a stručnjaci su napomenuli da hepatotoksične lijekove nije moguće u potpunosti isključiti iz kliničkog liječenja bolesnika s multiplom sklerozom. Stoga je PRAC zaključio da je potreban oprez pri istodobnoj primjeni takvih lijekova i daklizumaba.

Bolesnici zaraženi virusom hepatitisa C (HCV) ili virusom hepatitisa B (HBV) nisu bili uključeni u klinička ispitivanja te trenutno nije utvrđena veza između prethodnih infekcija tim virusima i teškog oštećenja jetre induciranog daklizumabom. S obzirom na nesigurnosti u pogledu točnog mehanizma nastanka oštećenja jetre posredovanog imunskim sustavom, te kako nije utvrđen rizik od ponovne aktivacije hepatitisa B pri primjeni daklizumaba, PRAC je preporučio provođenje pretraga za te viruse prije početka liječenja bolesnika. Bolesnicima za koje se pokaže da su pozitivni treba preporučiti da se obrate liječniku s iskustvom u liječenju tih bolesti.

U informacije o lijeku potrebno je dodati autoimuni hepatitis i fulminantni hepatitis kao nuspojave lijeka, uz naznaku da je učestalost manje česta odnosno nepoznata. Osim toga, povišenja transaminaze i abnormalne pokazatelje funkcije jetre potrebno je svrstati u kategoriju učestalosti „vrlo često“. Opis oštećenja jetre u informacijama o lijeku potrebno je ažurirati u skladu s postojećim saznanjima.

Naposljetku, prag za povišenje serumskih transaminaza za bolesnike koji nisu uključeni u klinička ispitivanja, kod kojih se stoga ne preporučuje započinjanje liječenja, potrebno je ispraviti s više od dvostruke vrijednosti gornje granice normalnih vrijednosti na dvostruku vrijednost te granice ili više.

PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika ostaje pozitivan, uz uvjet da se lijek Zinbryta primjenjuje samo u liječenju odraslih bolesnika s relapsnim oblicima multiple skleroze (RMS) koji nisu imali odgovarajući odgovor na barem dvije terapije koje mijenjaju tijekom bolesti (DMT-ovi) i u kojih je liječenje drugim DMT-om kontraindicirano ili iz drugih razloga neprikladno, te da se unesu izmjene u informacije o lijeku kako bi se rizik od teškog oštećenja jetre sveo na najmanju moguću mjeru. Također je potrebno ažurirati postojeće edukativne materijale s navedenim preporukama i nadopuniti ih obrascem potvrde.

### **Razlozi za preporuku PRAC-a**

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 na osnovi podataka za farmakovigilanciju za lijek Zinbryta (daklizumab).
- PRAC je ponovno pregledao sve podatke koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet o slučajevima teškog oštećenja jetre koji su zabilježeni nakon izdavanja prvotnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet i podatke o sigurnosti i djelotvornosti iz kliničkih ispitivanja u pogledu općeg rizika od oštećenja jetre daklizumabom. PRAC je također razmotrio stajališta koja je iznijela znanstvena savjetodavna skupina za područje neurologije.
- PRAC je zaključio da je daklizumab povezan, tijekom liječenja i nekoliko mjeseci nakon završetka liječenja, s nepredvidivim i potencijalno smrtonosnim rizikom od oštećenja jetre posredovanog imunskim sustavom. PRAC je napomenuo da je slučaj sa smrtnim ishodom nastupio unatoč provedenim mjerama smanjenja rizika, uključujući mjesečno praćenje rada jetre. Stoga je PRAC zaključio da su potrebne dodatne mjere kako bi se taj rizik sveo na najmanju moguću mjeru, uključujući ograničenje primjene lijeka na slučajeve kada druga terapijska rješenja nisu prikladna.
- Slijedom toga, PRAC je preporučio ograničenje indikacije za daklizumab na liječenje odraslih bolesnika s relapsnim oblicima multiple skleroze (RMS) koji nisu imali odgovarajući odgovor na barem dvije terapije koje mijenjaju tijekom bolesti (DMT-ovi) i u kojih je liječenje drugim DMT-om kontraindicirano ili iz drugih razloga neprikladno. PRAC je također smatrao da je daklizumab potrebno kontraindicirati u bolesnika s prethodnom bolešću ili oštećenjem jetre.
- Osim toga, PRAC je preporučio postroženje postojećih upozorenja kako bi se vodilo računa o tome da se funkcije jetre svih bolesnika, uključujući razine bilirubina, prate barem jednom

mjesečno, blizu vremena svake primjene daklizumaba i šest mjeseci nakon završetka liječenja te primjenu strožih kriterija za prekid liječenja u slučaju povišene transaminaze. Prekid liječenja potrebno je razmotriti i ako nije ostvaren odgovarajući odgovor ili ako se bolesnik ne pridržava praćenja funkcije jetre. Nadalje, PRAC je preporučio da se svi bolesnici obavijeste o znakovima i simptomima koji upućuju na disfunkciju jetre te da se u slučaju takvih znakova ili simptoma odmah upute hepatologu.

- Osim toga, prije početka liječenja bolesnici moraju napraviti pretrage radi utvrđivanja moguće infekcije virusom hepatitisa B i C, a u bolesnika s drugim autoimunim bolestima započinjanje liječenja ne preporučuje se. Potrebno je oprez pri istodobnoj primjeni daklizumaba s drugim lijekovima za koje je poznato da imaju hepatotoksični potencijal.
- PRAC je također zaključio da je potrebno uvesti obrazac potvrde kako bi se zajamčilo da su bolesnici odgovarajuće obaviješteni o rizicima od oštećenja jetre povezanim s primjenom daklizumaba. Također je potrebno ažurirati postojeći edukativni materijal.

S obzirom na sve prethodno navedeno, Odbor je zaključio da omjer koristi i rizika lijeka Zinbryta (daklizumab) ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije o lijeku uvedu dogovorene izmjene i provedu dodatne mjere smanjenja rizika.

Posljedično, Odbor preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka Zinbryta (daklizumab) u promet.

### **Mišljenje CHMP-a**

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CHMP je suglasan s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.

CHMP je proveo raspravu o tekstu indikacije, posebice o ograničenju liječenja daklizumabom na bolesnike u kojih je druga terapija koja mijenja tijek bolesti kontraindicirana ili iz drugih razloga neprikladna, te je zaključio da bi radi jasnoće trebalo navesti da se to odnosi na sve druge terapije koje mijenjaju tijek bolesti. CHMP je zaključio da sukladno tome treba izmijeniti sažetak opisa svojstava lijeka.

### **Opći zaključak**

CHMP slijedom toga zaključuje da omjer koristi i rizika lijeka Zinbryta (daklizumab) ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije o lijeku uvedu prethodno opisane izmjene.

CHMP stoga preporučuje izmjene uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka Zinbryta (daklizumab) u promet.