

IV. melléklet

Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

2017. június 7-én az Európai Bizottság (EB) halálos kimenetelű fulmináns májelégtelenségről értesült egy folyamatban lévő megfigyeléses vizsgálatban részt vevő, daklizumabbal kezelt betegnél a terméktájékoztatóban szereplő ajánlásoknak megfelelően végzett, havonkénti májfunkció-ellenőrzés ellenére. Ezenfelül az első időszakos gyógyszerbiztonsági jelentésben négy esetben súlyos májkárosodásról számoltak be a klinikai vizsgálatokból.

A transzaminázszintek emelkedése és a súlyos májkárosodás a Zinbryta-val (daklizumab) végzett kezeléssel összefüggő, ismert kockázatok, és az eredeti forgalombahozatali engedély kiadása idején számos kockázatcsökkentő intézkedést vezettek be ezzel kapcsolatban, beleértve a havonkénti májfunkció-ellenőrzést. Azonban a jelentett reakciók súlyossága fényében, amelyek egy esetben halálos kimenetelt eredményeztek a kockázatcsökkentő intézkedések betartása ellenére, az Európai Bizottság úgy vélte, hogy felül kell vizsgálni a májkárosodás kockázatának hatását a gyógyszer előny-kockázat profiljára, valamint a kapcsolódó kockázatcsökkentő intézkedések megfelelőségét.

Ezért 2017. június 9-én az EB a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti, a farmakovigilanciai adatokon alapuló eljárást kezdeményezett, és felkérte a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a fenti aggályok hatását a Zinbryta (daklizumab) előny-kockázat profiljára, és fogalmazza meg ajánlását arra vonatkozóan, hogy a forgalombahozatali engedélyt fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

A PRAC tudományos értékelésének átfogó összegzése

A Zinbryta (daklizumab) egy központilag engedélyezett gyógyszer, amely a jelen felülvizsgálat kezdetekor felnőtt betegeknél a szklerózis multiplex relapszáló formáinak (RSM) kezelésére javallott.

A PRAC megvizsgálta a forgalombahozatali engedély jogosultja által a forgalombahozatali engedély kiadását követően jelentkezett májkárosodás eseteire vonatkozó, összes adatot, beleértve egy közelmúltban bekövetkezett, halálos kimenetelű, fulmináns májelégtelenség esetet, továbbá a daklizumabbal végzett klinikai vizsgálatokból származó biztonságossági és hatásossági adatokat a daklizumab alkalmazása kapcsán jelentkező májkárosodás átfogó kockázatát illetően. A PRAC megvizsgálta ezenfelül az eljárás során konzultált szakértők álláspontját (neurológiai tudományos tanácsadó csoport).

A daklizumab hatásosságát két pivotális vizsgálatban igazolták relapszáló-remittáló szklerózis multiplexben (RRSM) szenvedő betegeknél, ami a relapszáló szklerózis multiplex javallatát eredményezte. A két vizsgálat eredményei klinikailag jelentős és statisztikailag szignifikáns csökkenést mutattak a relapszusok számában, amely a vizsgálatok primer hatásossági végpontja volt. A daklizumab-kezelés klinikailag jelentős módon lassította a neurológiai rokkantság felhalmozódását, amelyet a klinikus által értékelt és a beteg által jelentett kimeneteli mutatók révén mértek. Ezeket a klinikai hatásokat robusztus és jelentős terápiás hatások támasztották alá valamennyi, az agyi mágneses rezonanciás vizsgálat (MRI) során az akut és krónikus gyulladásszerű és destruktív központi idegrendszeri betegségaktivitásra utaló, kulcsfontosságú paraméter csökkenésében. Ezen vizsgálatok alcsoport elemzései – bár szilárdságuk korlátozott volt – nem azonosítottak statisztikailag szignifikáns eltéréseket a kulcsfontosságú hatásossági kimenetelekben a magas betegségaktivitást mutató SM betegeknél az alacsony betegségaktivitást mutatókhoz képest.

A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a daklizumab az immunmediált májkárosodás potenciálisan halálos kimenetelű kockázatával társul. A magasabb kockázat vonatkozásában nem lehetett időablakot azonosítani, és a májkárosodás esetei a kezelés során és legfeljebb 6 hónappal az utolsó daklizumab adag után is jelentkeztek. A PRAC vagy a tudományos tanácsadó csoport nem

tudott azonosítani olyan kockázatot vagy előrejelző tényezőt, amelyek szerepet játszhatnak a májkárosodás megjelenésében, például a társbetegségek, összefüggés az adaggal, az időzítéssel, a genetikai vagy biokémiai markerekkel. Összességében, a rendelkezésre álló adatok alapján a daklizumab által kiváltott májkárosodás megjelenését előre nem láthatónak tekintik.

Különösen aggodalmat keltő volt a fulmináns májelégtelenség egy halálos kimenetelű esetének jelentkezése a jelen eljárást megelőzően bevezetett kockázatminimalizáló intézkedések, köztük a havonkénti májellenőrzés betartása ellenére. A PRAC ezért úgy vélte, hogy az időszakos intézkedések részeként bevezetettek felül további intézkedések indokoltak a kockázat minimalizálása érdekében, valamint az előre nem látható és potenciálisan halálos jelleg fényében a gyógyszer alkalmazásának korlátozása szükséges.

Figyelembe véve a tudományos tanácsadó csoport következtetéseit, miszerint a gyógyszer alkalmazását azokra a betegekre kell korlátozni, akik nem alkalmasak az egyéb betegségmódosító kezelésekre, a PRAC úgy ítélte meg, hogy a célcsoporton belül az alcsoportok azonosítása (azaz a nagyon aktív betegségben és a hirtelen kialakuló, súlyos betegségben szenvedők) nem indokolt, és az alkalmazás korlátozása valamennyi olyan, RSM-ben szenvedő betegre vonatkozna, akik nem alkalmasak az egyéb betegségmódosító kezelésekre. Ezért a PRAC azt javasolta, hogy a daklizumab javallatát az olyan, RSM-ben szenvedő, felnőtt betegekre kell korlátozni, akik nem reagáltak megfelelően legalább két betegségmódosító gyógyszerre, és akik számára az egyéb betegségmódosító kezelések ellenjavalltak vagy más módon nem megfelelőek.

Ezenfelül figyelembe véve a klinikai adatok hiányát a már fennálló, jelentős májbetegségben szenvedő betegeknél, mivel őket kizárták a klinikai vizsgálatokból, a májat érintő mellékhatás súlyosságát, valamint a fennálló májbetegségben szenvedő betegeknél a májkárosodás súlyosbodása iránti, fokozott hajlamát, a PRAC úgy vélte, hogy a daklizumab legyen ellenjavallt a fennálló májbetegségben vagy májkárosodásban szenvedő, valamennyi beteg esetében.

Azt is megjegyezték, hogy a közelmúltban bekövetkezett halálos esetről, valamint az elbírált esetek egyikénél autoimmun pajzsmirigy-gyulladásról is beszámoltak. Tekintetbe véve, hogy a klinikai vizsgálatokban immunmediált betegségekről és autoimmun betegségekről számoltak be, illetve a daklizumab hatása az egyéb autoimmun betegségekre és az ilyen betegségek szerepe a daklizumab által kiváltott májkárosodásban ismeretlen, ahogy azt a tudományos tanácsadó csoport is hangsúlyozta, a PRAC úgy vélte, hogy a daklizumab-kezelés nem javasolt olyan betegeknél, akiknek a kórelőzményében fennálló autoimmun betegségek szerepelnek a szklerózis multiplexen felül.

Májkárosodást azonosítottak a jelek és tünetek, valamint a laboratóriumi értékek alapján, ezért a betegeknél a szérum transzamináz és összbilirubin szinteket legalább havonta és az alkalmazás előtt a lehető legközelebbi időpontban ellenőrizni kell, illetve gyakrabban, ha a kezelés során klinikailag indokolt. Mivel azt igazolták, hogy a kockázat az utolsó adag daklizumab beadását követően akár hat hónapig fennállhat, az ellenőrzést ugyanennyi ideig kell folytatni a kezelés befejezését követően. Bár elismerték, hogy ennek az intézkedésnek nincs előrejelző értéke a súlyos és potenciálisan halálos kimenetelű májkárosodás kialakulásának kockázatát illetően, a tudományos tanácsadó csoport úgy vélte, hogy óvintézkedésként a kezelés megszakítása javasolható, ha a beteg ALT vagy AST szintje meghaladja a normális felső határának háromszorosát. A PRAC támogatta ezt az álláspontot és javasolta, hogy a bilirubinszinttől függetlenül ezt a szigorúbb megszakítási kritériumot alkalmazzák. A laboratóriumi utánkövetés kiegészítéseként a tudományos tanácsadó csoport és a PRAC kulcsfontosságúnak tekintette, hogy tájékoztassák a betegeket a májkárosodás kockázatáról és figyelmeztessék őket a májműködési zavarra utaló jelekről és tünetekről. Amennyiben egy betegnél májkárosodásra utaló jelek és tünetek jelennek meg, haladéktalanul hepatológushoz kell utalni. A betegeknél el kell magyarázni a rendszeres májellenőrzés betartásának fontosságát. A témát illetően az orvos és a beteg közötti megbeszélés elősegítése és annak biztosítása érdekében, hogy a beteg megértette a kockázattal

kapcsolatosan adott tájékoztatást, a tudományos tanácsadó csoport álláspontjának megfelelően a PRAC egy elismerő nyilatkozat bevezetését tartotta szükségesnek. Az elismerő nyilatkozatot minden betegnek meg kell kapnia az orvostól, beleértve a jelenleg kezelés alatt álló betegeket is. Az orvosoknak mérlegelniük kell a kezelés megszakítását, amennyiben nem értek el megfelelő választ vagy a beteg nem követi a beütemezett májvizsgálatra vonatkozó előírást.

A rendelkezésre álló, korlátozott adatok alapján nem lehetett teljes mértékben tisztázni a daklizumab által okozott májkárosodásra kifejtett, szinergikus hepatotoxikus hatásokat az egyidejűleg hepatotoxikus gyógyszereket szedő betegeknél. A daklizumab várhatóan nem metabolizálódik a májban, és a szakértők megjegyezték, hogy nem lehetne teljes mértékben kizárni a hepatotoxikus gyógyszereket az SM betegek klinikai kezeléséből. A PRAC ezért arra a következtetésre jutott, hogy óvatosan kell eljárni, amikor a daklizumabbal egyidejűleg ilyen gyógyszereket alkalmaznak.

A hepatitisz C vírussal (HCV) vagy hepatitisz B vírussal (HBV) fertőzött betegeket kizárták a klinikai vizsgálatokból, és nem határozták meg az összefüggést a korábban fennálló, ilyen vírusfertőzések és a jelenleg a daklizumab által kiváltott súlyos májkárosodás között. Az immunmediált májkárosodás pontos hatásmechanizmusa körüli bizonytalanságok fényében, és mivel a hepatitisz B reaktiváció kockázatát a daklizumab alkalmazásával kapcsolatosan nem karakterizálták, a PRAC azt javasolta, hogy a betegeknél a kezelés megkezdése előtt el kell végezni ezen vírusok szűrővizsgálatát. Javasolt, hogy a pozitív eredményt mutató betegek olyan orvoshoz forduljanak, akik az ilyen betegségek kezelésének szakértői.

Az autoimmun hepatitiszt és a fulmináns hepatitiszt nem kívánt gyógyszerhatásokként kell feltüntetni a termék tájékoztatóban nem gyakori, illetve nem ismert gyakorisággal. Továbbá a transzaminázszint emelkedésének és a kóros májfunkciós értékek gyakoriságát nagyon gyakorira kell frissíteni. A termék tájékoztatóban a májkárosodás leírását a jelenlegi ismereteknek megfelelően kell frissíteni.

Végül, a transzaminázszint emelkedésének küszöbét azon betegek esetében, akik nem vettek részt a klinikai vizsgálatokban, és ezért a kezelés megkezdése nem javasolt, a normális felső határértékének kétszeresénél magasabb értékről a határérték kétszeresével megegyező vagy azt meghaladó értékre kell javítani.

A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy az előny-kockázat profil pozitív marad, feltéve, hogy a Zinbryta-t kizárólag a szklerózis multiplex relapszáló formában (RSM) szenvedő, felnőtt betegek kezelésére alkalmazzák, akik nem reagáltak megfelelően legalább két betegségmódosító kezelésre, és akik számára egy másik betegségmódosító gyógyszer ellenjavallt vagy más módon nem megfelelő, és amennyiben a termék tájékoztatót módosítják a súlyos májkárosodás kockázatának minimalizálása érdekében. A meglévő oktatási anyagokat szintén frissíteni kell ezekkel az ajánlásokkal, és kiegészíteni azokat az elismerő nyilatkozattal.

A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerint indított, a farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást a Zinbryta (daklizumab) vonatkozásában.
- A PRAC áttekintette az eredeti forgalombahozatali engedély kiadása óta jelentett, súlyos májkárosodás esetekkel kapcsolatosan a forgalombahozatali engedély jogosultja által benyújtott adatok összességét, valamint a klinikai vizsgálatokból származó biztonságossági és hatásossági adatokat a daklizumab alkalmazásával kapcsolatos májkárosodás átfogó kockázatát illetően. A PRAC megvizsgálta a neurológiai tudományos tanácsadó csoport által kifejtett nézeteket is.

- A PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a kezelés során és a kezelés befejezését követően több hónapon keresztül a daklizumab az immunmediált májkárosodás előre nem látható és potenciálisan halálos kimenetelű kockázatával társul. A PRAC megállapította, hogy egy halálos eset következett be a már bevezetett kockázatminimalizáló intézkedések, köztük a havonkénti májellenőrzés ellenére. A PRAC ezért úgy vélte, hogy a kockázat minimalizálása érdekében további intézkedések szükségesek, beleértve a készítmény alkalmazásának korlátozását azon helyzetekre, amikor más terápiás lehetőség nem megfelelő.
- Ennek következtében a PRAC javasolta a daklizumab javallatának korlátozását az olyan, a szklerózis multiplex relapszáló formáiban (RSM) szenvedő, felnőtt betegekre, akik nem reagáltak megfelelően legalább két betegségmódosító gyógyszerre, és akik számára az egyéb betegségmódosító kezelések ellenjavalltak vagy más módon nem megfelelőek. A PRAC továbbá úgy vélte, hogy a daklizumab legyen ellenjavallt a már fennálló májbetegségben vagy májkárosodásban szenvedő betegek esetében.
- Ezenfelül a PRAC javasolta a jelenlegi figyelmeztetések megerősítését, hogy kellően figyelembe vegyék azt, hogy minden betegnél legalább havonta, a daklizumab alkalmazásához közeli időpontban, majd a kezelés befejezését követően hat hónapig ellenőrizni kell a májfunkciót, beleértve a bilirubinszintet, továbbá mostantól szigorúbb megszakítási kritériumokat kell alkalmazni az emelkedett transzaminázszintek esetében. A kezelés megszakítását kell mérlegelni akkor is, ha nem értek el megfelelő választ vagy nem tartják be a májfunkció ellenőrzését. Továbbá a PRAC javasolta, hogy minden beteget tájékoztassanak a májműködési zavarra utaló jelekről és tünetekről, és ezek megjelenése esetén haladéktalanul utalják a beteget hepatológushoz.
- Ezenfelül a kezelés megkezdése előtt el kell végezni a hepatitisz B és C fertőzés szűrővizsgálatát, és nem javasolt a kezelés megkezdése egyéb autoimmun betegség esetén. A daklizumabot ismert hepatotoxikus potenciállal bíró gyógyszerekkel együtt körültekintően kell alkalmazni.
- A PRAC szükségesnek tartotta továbbá egy elismerő nyilatkozat bevezetését annak biztosítása érdekében, hogy a betegeket megfelelően tájékoztatták a daklizumabbal kapcsolatos májkárosodás kockázatairól. A jelenlegi oktatási anyagot szintén frissíteni kell.

A fentiek alapján a bizottság úgy ítélte meg, hogy a Zinbryta (daklizumab) előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok megállapodás szerinti módosítása, illetve a további kockázatminimalizáló intézkedések mellett.

A bizottság ennek következményeként a Zinbryta (daklizumab) forgalombahozatali engedélyének feltételeit érintő módosításokat javasolt.

CHMP vélemény

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és indoklásával.

A CHMP megtárgyalta a javallat javasolt szövegét, különösen a daklizumab-kezelés korlátozását azokra a betegekre, akiknél egy másik betegségmódosító gyógyszer ellenjavallt vagy más módon nem megfelelő, és úgy vélte, hogy a pontosítás érdekében ki kell jelenteni, hogy ez minden betegségmódosító gyógyszerre vonatkozik. A CHMP arra a következtetésre jutott, hogy az alkalmazási előírást ennek megfelelően kell módosítani.

Átfogó következtetés

A CHMP ennek következtében úgy véli, hogy a Zinbryta (daklizumab) előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratoknak a fentiekben leírtak szerinti módosítása mellett.

A CHMP ezért a Zinbryta (daklizumab) forgalombahozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasol.