

Anness IV
Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konklużjonijiet xjentifiċi

Fis-7 ta' Ġunju 2017, il-Kummissjoni Ewropea (KE) giet infurmata b'każ fatali ta' insuffiċjenza tal-fwied fulminanti f'pazjent ikkurat b'daclizumab fi studju ta' osservazzjoni li għadu għaddej, minkejja li sar ittestjar kull xahar tal-funzjoni tal-fwied skont ir-rakkomandazzjonijiet fl-informazzjoni dwar il-prodott. Barra minn hekk, ġew irrappurtati 4 każijiet ta' ħsara serja fil-fwied mill-provi kliniċi, fl-ewwel rapport perijodiku ta' aġġornament dwar is-sigurtà (PSUR).

Židiet fit-transaminażi u ħsara serja fil-fwied huma riskji magħrufa assoċjati mal-kura b'Zinbryta (daclizumab) u f'dan ir-rigward, fil-ħin tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq inizjali ġew implimentati diversi miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju (RMMs), inkluż monitoraġġ kull xahar tal-funzjoni tal-fwied. Madankollu fid-dawl tas-serjetà tar-reazzjonijiet irrappurtati, li f'każ wieħed wasslu għal riżultat fatali minkejja l-aderenza għall-RMMs, il-KE kkunsidrat li l-impatt tar-riskju ta' ħsara fil-fwied fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali u l-adekwatezza tal-RMMs relatati għandom jiġu rieżaminati.

Għalhekk fid-9 ta' Ġunju 2017, il-KE tat bidu għal proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 bħala riżultat ta' data dwar il-farmakoviġilanza, u talbet lill-PRAC jevalwa l-impatt tat-tfassi imsemmi hawn fuq dwar il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Zinbryta (daclizumab) u biex joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq għandhiex tinzamm, tiġi varjata, sospiża jew revokata.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mill-PRAC

Zinbryta (daclizumab) huwa prodott mediċinali awtorizzat b'mod ċentrali indikat fil-bidu ta' dan ir-rieżami f'pazjenti adulti għall-kura ta' forom rikaduti ta' sklerozi multipla (RMS).

Il-PRAC ikkunsidra d-data kollha pprovduta mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq dwar każijiet ta' ħsara fil-fwied li seħħew mill-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, inkluż każ fatali reċenti ta' insuffiċjenza fulminanti tal-fwied kif ukoll data dwar is-sigurtà u l-effikaċja minn provi kliniċi b'daclizumab fir-rigward tar-riskju globali ta' ħsara fil-fwied b'daclizumab. Il-PRAC ikkunsidra wkoll l-opinjoni espressi mill-esperti kkonsultati tul il-kors tal-proċedura (grupp konsultattiv xjentifiku (SAG) dwar in-newroloġija).

L-effikaċja ta' daclizumab intweriet f'żewġ studji pivotali f'individwi bi sklerozi multipla remittenti rikaduta (RRMS), li wasslet għall-indikazzjoni fi sklerozi multipla rikaduta. Riżultati miż-żewġ studji wrew tnaqqis klinikament sostanzjali u statistikament sinifikanti fir-rata ta' rikaduta, l-end-point primarju tal-effikaċja f'kull studju. Il-kura b'daclizumab irriżultat ukoll fi tnaqqis klinikament sostanzjali tal-akkumulazzjoni tad-diżabilità newroloġika kif imkejla kemm minn miżuri tal-eżiti evalwati mit-tobba u rappurtati mill-pazjenti. Dawn l-effetti kliniċi kienu sostnuti minn effetti ta' kura robusti u sostanzjali fit-tnaqqis tal-parametri ewlenin kollha tal-immagni tar-reżonanza manjetika (MRI) tal-moħħ ta' attività infjammatorja u distruttiva akuta u kronika tal-marda tas-sistema nervuża ċentrali. L-analiżijiet tas-sottogruppi ta' dawn l-istudji, għalkemm b'robustezza limitata, ma identifikawx differenza statistikament sinifikanti f'eżiti tal-effikaċja ewlenin f'pazjenti tal-MS b'attività tal-marda għolja meta mqabbla ma' pazjenti b'attività tal-marda baxxa.

Il-PRAC ikkonkluda li daclizumab huwa assoċjat ma' riskju potenzjalment fatali ta' ħsara li tinvolvi s-sistema immuni fil-fwied. Ma ġie identifikat l-ebda żmien ta' ritenzjoni ta' riskju oġġla u każijiet ta' ħsara fil-fwied seħħew tul il-kura u sa 6 xhur wara l-aħħar doża ta' daclizumab. Fatturi ta' riskju jew ta' previżjoni li jista' jkollhom rwol fl-okkorrenza ta' ħsara fil-fwied bħal pereżempju l-komorbidity, ir-relazzjoni mad-doża, iż-żmien, il-markaturi ġenetiċi jew bijokimiċi ma setgħux jiġu identifikati mill-PRAC jew mill-SAG. B'mod ġenerali, meta wieħed iqis id-data disponibbli, l-okkorrenza ta' ħsara fil-fwied ikkaġunata minn daclizumab hija kkunsidrata bħala imprevedibbli.

L-okkorrenza ta' każ fatali ta' insuffiċjenza fulminanti tal-fwied minkejja l-aderenza mal-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju implimentati qabel din il-proċedura, inkluż il-monitoraġġ tal-fwied kull

xahar, kienet partikolarment ta' thassib. Għalhekk, il-PRAC ikkunsidra li aktar miżuri flimkien ma' dawk implimentati bħala parti mill-miżuri provviżorji kienu ġġustifikati biex jitnaqqas dan ir-riskju u, fid-dawl tan-natura mhux prevedibbli u potenzjalment fatali tagħha, biex jiġi llimitat l-użu tal-prodott mediċinali.

Meta wieħed iqis il-konkluzjonijiet mill-SAG li l-użu tal-prodott mediċinali għandu jkun ristrett għal pazjenti li mhumiex adattati għal kura b'terapiji oħra li jimmodifikaw il-marda (DMTs), il-PRAC ikkunsidra li l-identifikazzjoni ta' sottogruppi fi hdan il-popolazzjoni fil-mira (jiġifieri b'marda attiva ħafna u marda severa li qed tevolve b'mod rapidu) ma kinitx iġġustifikata u li r-restrizzjoni tal-użu tkun tapplika għall-pazjenti kollha b'RMS li mhumiex adattati għal kura b'DMT oħra. Għalhekk, il-PRAC irrakkomanda li l-indikazzjoni ta' daclizumab għandha tkun ristretta għall-kura ta' pazjenti adulti b'RMS li kellhom rispons mhux adegwat għal tal-inqas żewġ DMTs u li għalihom il-kura b'DMT oħra hija kontraindikata jew inkella mhux adattata.

Barra minn hekk, meta wieħed iqis in-nuqqas ta' data klinika f'pazjenti b'mard tal-fwied sinifikanti li kien jeżisti minn qabel billi dawn kienu esklużi mill-provi kliniċi, is-serjetà tar-reazzjoni avversa għall-fwied u s-suxxettibbiltà ikbar ta' pazjenti b'mard tal-fwied bażali biex jesperjenzaw aggravament tal-insuffiċjenza tal-fwied, il-PRAC ikkunsidra li daclizumab għandu jkun kontraindikata fil-pazjenti kollha b'mard tal-fwied jew b'insuffiċjenza tal-fwied li kien jeżisti minn qabel.

Ġie nnotat ukoll li l-marda tat-tirojde awtoimmuni ġiet irrapportata fil-każ fatali reċenti kif ukoll f'wieħed mill-każijiet aġġudikati. Meta wieħed iqis li l-kundizzjonijiet li jinvolvu s-sistema immuni u l-kundizzjonijiet awtoimmuni ġew irrapportati fi provi kliniċi, li l-effett ta' daclizumab fuq disturbi awtoimmuni oħra u r-rwol ta' tali disturb fuq il-ħsara fil-fwied ikkaġunata minn daclizumab mhux magħruf, kif inhu ssottolinjat ukoll mill-SAG, il-PRAC ikkunsidra li l-kura b'daclizumab m'għandhiex tkun rakkomandata f'pazjenti bi storja ta' kundizzjonijiet awtoimmuni fl-istess ħin minbarra l-isklerozi multipla.

Każijiet ta' ħsara fil-fwied ġew identifikati kemm permezz ta' sinjali u sintomi u permezz ta' valuri tal-laboratorju, għalhekk is-serum transaminase u l-livelli totali ta' bilirubina tal-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati tal-inqas kull xahar u kemm jista' jkun qrib qabel kull darba li jingħata u b'mod aktar frekwenti jekk ikun klinikament indikat matul il-kura. Billi r-riskju ntwera li jipersisti sa sitt xhur wara l-aħħar doża ta' daclizumab, dan il-monitoraġġ għandu jtkompla għall-istess perjodu wara t-tmiem tal-kura. Għalkemm ġie rikonoxxut li din il-miżura m'għandha l-ebda valur ta' previżjoni fuq ir-riskju ta' żvilupp ta' ħsara fil-fwied potenzjalment fatali, l-SAG ikkunsidra li bħala miżura ta' prekawzjoni għandu jiġi rakkomandat it-twaqqif tat-terapija meta l-livelli ta' ALT jew AST tal-pazjenti jilħqu 'l fuq minn 3 darbiet l-ogħla limitu tan-normal. Dan il-ħsieb kien appoġġjat mill-PRAC li rakkomanda li dan il-kriterju ta' twaqqif aktar strett, għandu jiġi applikat, irrISPettivament mil-livelli tal-bilirubina. Biex jiġi kkomplementat is-segwitu fil-laboratorju, l-SAG u l-PRAC qiesu li huwa importanti li l-pazjenti jkunu infurmati dwar ir-riskju ta' ħsara fil-fwied u wisew dwar sinjali jew sintomi li jissuġġerixxu disfunzjoni tal-fwied. Jekk pazjent jiżviluppa tali sinjali jew sintomi li jissuġġerixxu ħsara fil-fwied, dawn għandhom jiġu riferuti minnufih lil epatologu. Għandha wkoll tingħata spjegazzjoni lill-pazjenti dwar l-importanza li jaderixxu mal-monitoraġġ perjodiku tal-fwied. Biex tiġi ffaċilitata d-diskussjoni bejn it-tobba u l-pazjenti dwar dan is-suġġett u jiġi żgurat li l-pazjenti fehmu l-informazzjoni pprovduta dwar ir-riskju, wara l-opinjoni tal-SAG, il-PRAC irrikjeda l-introduzzjoni ta' formola ta' rikonoxximent. Il-formola ta' rikonoxximent trid tiġi pprovduta mit-tobba lill-pazjenti kollha, inkluż lil dawg li bħalissa jinsabu taħt kura. It-tobba għandhom jikkunsidraw li jwaqqfu t-terapija jekk ma jkunx inkiseb rispons adegwat jew jekk il-pazjent jonqos milli jsegwi r-rekwiżit għal monitoraġġ skedat tat-testijiet tal-fwied.

Skont id-data limitata disponibbli, kull effett epatotossiku sinergistiku f'pazjenti li jieħdu medikazzjonijiet epatotossici konkomitanti fuq il-ħsara fil-fwied ikkaġunata minn daclizumab ma setax jiġi kompletament spjegat. Daclizumab mhux mistenni li jiġi metabolizzat mill-fwied u l-esperti nnotaw li ma jkunx vijabbli li l-medikazzjonijiet epatotossici jiġu kompletament esklużi mill-

ġestjoni klinika ta' pazjenti b'MS. Għalhekk, il-PRAC ikkonkluda li trid tintuża kawtela meta jintużaw tali mediċini flimkien ma' daclizumab.

Il-pazjenti bil-virus tal-epatite C (HCV) jew bil-virus tal-epatite B (HBV) kienu esklużi mill-provi kliniċi u ma' għiet stabbilita l-ebda korrelazzjoni bejn l-infezzjonijiet diġà eżistenti b'dawn il-virusis u l-ħsara serja fil-fwied ikkawżata b'daclizumab fil-preżent. Fid-dawl ta' dawn l-inċertezzji marbuta mal-mekkaniżmu ta' azzjoni eżatt tal-ħsara li tinvolvi s-sistema immuni fil-fwied u billi r-riskju ta' riattivazzjoni tal-epatite B b'daclizumab ma' għiex ikkaratterizzat, il-PRAC irrakkomanda li l-pazjenti għandhom jiġu skrinjati għal dawn il-virusis qabel il-bidu tal-kura. Il-pazjenti li jiġu ttestjati pożittivi għandhom jiġu rakkomandati li jkellmu tabib b'għarfien espert fil-kura ta' dawn il-kundizzjonijiet.

L-epatite awtoimmuni u l-epatite fulminanti għandhom jiżdiedu bħala reazzjonijiet avversi għall-mediċina mal-informazzjoni dwar il-prodott rispettivament bil-frekwenzi mhux komuni u mhux magħrufa. Barra minn hekk, il-frekwenza ta' żidiet fit-transaminażi u l-funzjoni tal-fwied anormali għandhom jiġu aġġornati għal komuni ħafna. Id-deskrizzjoni ta' ħsara fil-fwied fl-informazzjoni dwar il-prodott għandha tiġi aġġornata f'konformità mal-għarfien attwali.

Finalment, il-limitu ta' żieda fit-transaminażi għal pazjenti mhux inkluzi fil-provi kliniċi, u għalhekk li mhuwiex rakkomandat bidu tal-kura fihom, għandu jiġi korrett minn 'il fuq minn darbtejn tal-limitu normali ta' fuq sa 'l fuq jew daqs darbtejn ta' dak il-limitu.

Il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju baqa' pożittiv, sakemm Zinbryta jintuża biss fil-kura ta' pazjenti adulti b'forom rikaduti ta' sklerożi multipla (RMS) li kellhom rispons adegwat għal tal-inqas żewġ terapiji li jimmodifikaw il-marda (DMTs) u li għalihom il-kura b'DMT oħra hija kontraindikata jew inkella mhux adattata u li l-bidliet huma implimentati fl-informazzjoni dwar il-prodott biex jitnaqqas ir-riskju ta' ħsara severa fil-fwied. Il-materjal edukattiv eżistenti għandu jiġi aġġornat ukoll b'dawn ir-rakkomandazzjonijiet u kkomplementat b'formola ta' rikonossiment.

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi,

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 bħala riżultat tad-data ta' farmakoviġilanza għal Zinbryta (daclizumab).
- Il-PRAC irrieżamina d-data kollha pprovduta mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq dwar każijiet ta' ħsara serja fil-fwied irrappurtati sa mill-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq inizjali u d-data dwar is-sigurtà u l-effikaċja mill-provi kliniċi, fir-rigward tar-riskju globali ta' ħsara fil-fwied b'daclizumab. Il-PRAC ikkunsidra wkoll l-opinjoni espressi mill-grupp konsultattiv xjentifiku dwar in-newroloġija.
- Il-PRAC ikkonkluda li daclizumab huwa assoċjat, matul il-kura u għal diversi xhur wara t-tmiem tal-kura, ma' riskju mhux prevedibbli u potenzjalment fatali ta' ħsara li tinvolvi s-sistema immuni fil-fwied. Il-PRAC innota li kien seħħ każ fatali minkejja l-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju diġà implimentati, inkluż il-monitoraġġ tal-fwied kull xahar. Għalhekk, il-PRAC ikkunsidra li hemm bżonn ta' aktar miżuri biex jiġi minimizzat dan ir-riskju inkluża l-limitazzjoni tal-użu tal-prodott għal sitwazzjonijiet fejn mhuwiex adattati opzjonijiet terapewtiċi oħra.
- B'konsegwenza, il-PRAC irrakkomanda r-restrizzjoni tal-indikazzjoni ta' daclizumab għall-kura ta' pazjenti adulti b'forom rikaduti ta' sklerożi multipla (RMS) li kellhom rispons mhux adegwat għal tal-inqas żewġ terapiji li jimmodifikaw il-marda (DMTs) u li għalihom il-kura b'DMT oħra hija kontraindikata jew inkella mhux adattata. Il-PRAC ikkunsidra wkoll li daclizumab għandu jiġi kontraindikata f'pazjenti b'marda jew b'indeboliment tal-fwied li kien jeżisti minn qabel.

- Barra minn hekk, il-PRAC irrakkomanda t-tiżni tat-twissijiet attwali biex jitqiesu kif xieraq li l-funzjonijiet tal-fwied, inklużi l-livelli ta' bilirubina, tal-pazjenti kollha għandhom ikunu mmonitorjati tal-inqas kull xahar, qrib kull għotja ta' daclizumab u għal sitt xhur wara t-tmiem tal-kura u issa għandhom jiġu applikati kriterji ta' twaqqif aktar stretti f'każ ta' zieda fit-transaminażi. It-twaqqif għandu wkoll jiġi kkunsidrat jekk ma nkisibx rispons adegwat jew jekk ma ġiex segwit il-monitoraġġ tal-funzjoni tal-fwied. Barra minn hekk, il-PRAC irrakkomanda li l-pazjenti kollha jiġu infurmati dwar is-sinjali jew is-sintomi li jissuġġerixxu disfunzjoni tal-fwied u li jiġu riferuti immedjatament għand epatologu f'każ ta' tali sinjali jew sintomi.
- Barra minn hekk, qabel tinbeda l-kura, il-pazjenti għandhom jiġu skrinjati għall-infezzjoni tal-epatite B u C u mhuwiex rakkomandat li tinbeda l-kura f'pazjenti b'kundizzjonijiet awtoimmuni oħra. L-għoti ta' daclizumab ma' prodotti mediċinali oħra b'potenzjal epatotossiku magħruf għandu jsir b'kawtela.
- Il-PRAC ikkunsidra wkoll li huwa meħtieġ li tiġi introdotta formola ta' rikonossiment biex jiġi żgurat li l-pazjenti ġew infurmati b'mod adegwat dwar ir-riskji tal-ħsara fil-fwied assoċjati ma' daclizumab. Il-materjal edukattiv eżistenti għandu jiġi aġġornat.

Fid-dawl ta' dak li ntqal hawn fuq, il-Kumitat jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Zinbryta (daclizumab) jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi miftiehma fl-informazzjoni tal-prodott u l-miżuri ta' minimizzazzjoni tar-riskju addizzjonali.

Bħala konsegwenza, il-Kumitat jirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għal Zinbryta (daclizumab).

Opinjoni tas-CHMP

Wara li eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet u mar-raġunijiet globali tal-PRAC għal rakkomandazzjoni.

Is-CHMP iddiskuta l-formulazzjoni rakkomandata tal-indikazzjoni, b'mod partikolari li r-restrizzjoni tal-kura b'daclizumab għal pazjenti li għalihom terapija oħra li timmodifika l-marda hija kontraindikata jew inkella mhux adattata, u kkunsidra li għal ċarezza jrid jiġi ddikjarat li din tirrigwarda kwalunkwe terapija oħra li timmodifika l-marda. Is-CHMP ikkonkluda li s-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott għandu jiġi emendat kif xieraq.

Konklużjoni globali

Konsegwentement, is-CHMP ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Zinbryta (daclizumab) jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi fl-informazzjoni tal-prodott deskritti hawn fuq.

Għaldaqstant is-CHMP jirrakkomanda l-varjazzjoni tat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq ta' Zinbryta (daclizumab).