

Aneks IV
Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

W dniu 7 czerwca 2017 r. Komisja Europejska (KE) otrzymała informację o śmiertelnym przypadku piorunującej niewydolności wątroby u pacjenta po zastosowaniu leczenia daklizumabem w trwającym badaniu obserwacyjnym, pomimo zastosowania comiesięcznego testowania wydolności wątroby zgodnie z zaleceniami zawartymi w informacji o produkcie. Ponadto w pierwszym okresowym raporcie o bezpieczeństwie (PSUR) w badaniach klinicznych zanotowano cztery poważne przypadki uszkodzenia wątroby.

Podwyższone wartości aktywności transaminaz i poważne uszkodzenia wątroby są znanymi zagrożeniami związanymi z leczeniem produktem Zinbryta (daklizumab). W chwili udzielenia początkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu wdrożono kilka środków minimalizacji ryzyka, w tym comiesięczne monitorowanie funkcjonowania wątroby. Jednakże ze względu na powagę zgłaszanych reakcji, co w jednym przypadku doprowadziło do śmierci mimo zastosowania się do środków minimalizacji ryzyka, KE uznała, że należy dokonać weryfikacji wpływu ryzyka uszkodzenia wątroby na bilans korzyści do ryzyka produktu leczniczego i adekwatności powiązanych środków minimalizacji ryzyka.

W dniu 9 czerwca 2017 r. KE uruchomiła zatem procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 wynikającą z danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i zwróciła się do Komitetu ds. Oceny Ryzyka w Ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) o ocenę wpływu powyższych kwestii na stosunek korzyści do ryzyka dla leku Zinbryta (daklizumab) oraz o wydanie zaleceń odnośnie do tego, czy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu powinno zostać utrzymane, zmienione, zawieszona czy unieważnione.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC

Zinbryta (daklizumab) jest zatwierdzonym na szczeblu centralnym produktem leczniczym wskazanym w chwili rozpoczynania obecnego przeglądu w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającymi postaciami stwardnienia rozsianego (RMS).

PRAC rozważył wszystkie dane przekazane przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dotyczące przypadków uszkodzenia wątroby, które wystąpiły od chwili udzielenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, w tym niedawnego śmiertelnego przypadku piorunującej niewydolności wątroby, a także dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności z badań klinicznych oceniających daklizumab, w związku z ogólnym ryzykiem uszkodzenia wątroby po zastosowaniu daklizumabu. PRAC rozważył również opinie wyrażone przez ekspertów, z którymi konsultowano się w trakcie procedury (naukowej grupy doradczej (SAG) ds. neurologii).

Skuteczność daklizumabu wykazano w dwóch badaniach podstawowych obejmujących pacjentów z rzutowo-remisyjną postacią stwardnienia rozsianego, co doprowadziło do zalecenia stosowania leku w nawracającej postaci stwardnienia rozsianego. Wyniki obu badań wykazały znaczące klinicznie i istotne statystycznie zmniejszenia częstości rzutów choroby stanowiącej pierwszorzędowy punkt końcowy dotyczący skuteczności w każdym z badań. Leczenie daklizumabem prowadziło również do znaczącego klinicznie spowolnienia postępu niepełnosprawności neurologicznej, mierzonego na podstawie punktów końcowych ocenianych przez klinicystę i raportowanych przez pacjenta. Tym działaniom klinicznym towarzyszyły trwałe i znaczne efekty leczenia w postaci redukcji wszystkich kluczowych parametrów ostrej i przewlekłej, zapalnej i destrukcyjnej aktywności choroby w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, ocenianych w obrazowaniu mózgu metodą rezonansu magnetycznego (RM). Analizy w podgrupach dotyczące tych badań, chociaż o ograniczonej odporności danych, nie umożliwiły zidentyfikowania istotnych statystycznie różnic pod względem kluczowych punktów końcowych dotyczących skuteczności u chorych na stwardnienie rozsiane z wysoką aktywnością choroby w porównaniu z chorymi z niską aktywnością choroby.

Ostatecznie PRAC stwierdził, że daklizumab wiąże się z ryzykiem potencjalnie śmiertelnego uszkodzenia wątroby o podłożu immunologicznym. Nie było możliwe zidentyfikowanie przedziału czasowego występowania podwyższonego ryzyka, a przypadki uszkodzenia wątroby występowały w całym okresie leczenia i do 6 miesięcy po ostatniej dawce daklizumabu. Ani PRAC, ani SAG nie udało się zidentyfikować czynników ryzyka lub czynników rokowniczych, które mogłyby przyczyniać się do uszkodzenia wątroby, takich jak choroby współistniejące, zależność od dawki, punkty w czasie, markery genetyczne czy biochemiczne. Ogólnie rzecz biorąc, w świetle dostępnych danych występowanie uszkodzenia wątroby wywołwanego przez daklizumab uznaje się za nieprzewidywalne.

Szczególnie niepokojące było wystąpienie śmiertelnego przypadku piorunującej niewydolności wątroby pomimo podjęcia przed leczeniem zaleconych działań ukierunkowanych na zminimalizowanie ryzyka, co obejmowało wykonywanie co miesiąc badań kontrolnych czynności wątroby. Z tego względu PRAC uznał, że uzasadnione są dalsze działania poza tymi, które zostały już wdrożone w ramach środków tymczasowych, w celu zminimalizowania tego ryzyka oraz – ze względu na nieprzewidywalność i potencjalną śmiertelność możliwych powikłań – ograniczenia stosowania tego produktu leczniczego.

Biorąc pod uwagę wnioski SAG, że stosowanie tego produktu leczniczego powinno być ograniczone do pacjentów niekwalifikujących się do leczenia innymi lekami modyfikującymi przebieg choroby (DMT), PRAC uznał, że identyfikowanie podgrup populacji docelowej (tj. osób z wysoce aktywną chorobą i szybko rozwijającą się ciężką chorobą) nie jest uzasadnione i że ograniczenie stosowania będzie dotyczyć wszystkich pacjentów z RMS, którzy nie kwalifikują się do leczenia innymi DMT. Z tego względu PRAC zalecił, aby wskazanie do stosowania daklizumabu zostało ograniczone do leczenia dorosłych pacjentów z RMS, którzy niewystarczająco zareagowali na zastosowanie co najmniej dwóch DMT i u których leczenie innym lekiem z tej grupy jest przeciwwskazane lub z innych względów niewłaściwe.

Dodatkowo, biorąc pod uwagę brak danych klinicznych dotyczących pacjentów z wcześniej istniejącymi istotnymi chorobami wątroby ze względu na ich wykluczenie z badań klinicznych, ciężkość działania niepożądanego ze strony wątroby oraz zwiększenie podatności pacjentów z podstawową chorobą wątroby na pogorszenie niewydolności wątroby, PRAC uznał, że daklizumab powinien być przeciwwskazany u wszystkich pacjentów z uprzednio istniejącą chorobą lub niewydolnością wątroby.

Zauważono również, że w niedawnym śmiertelnym przypadku omawianego powikłania oraz w jednym z orzeczonych przypadków tego powikłania udokumentowano autoimmunologiczne zapalenie tarczycy. Zważywszy na to, że w badaniach klinicznych zgłaszano schorzenia o podłożu immunologicznym i schorzenia autoimmunologiczne oraz że wpływ daklizumabu na inne choroby autoimmunologiczne i rola takich chorób w rozwoju uszkodzenia wątroby wywołwanego przez daklizumab jest nieznana (co również zostało podkreślone przez SAG), PRAC uznał, że leczenie daklizumabem nie powinno być zalecane u pacjentów ze współistniejącymi schorzeniami autoimmunologicznymi innymi niż stwardnienie rozsiane w wywiadzie.

Przypadki uszkodzenia wątroby rozpoznano zarówno na podstawie objawów podmiotowych i przedmiotowych, jak i na podstawie wyników badań laboratoryjnych, w związku z czym konieczne jest wykonywanie u pacjenta oznaczeń aktywności transaminaz i stężenia bilirubiny całkowitej w surowicy co najmniej raz na miesiąc, w terminie jak najbliższym każdemu podaniu leku, i częściej, jeśli jest to wskazane klinicznie w trakcie leczenia. Ponieważ wykazano, że ryzyko utrzymuje się w okresie do sześciu miesięcy po ostatniej dawce daklizumabu, monitorowanie to należy kontynuować w tym okresie po zakończeniu leczenia. SAG uznał, że na wszelki wypadek należy zalecić przerwanie leczenia, gdy aktywność ALT lub AST u pacjenta osiągnie wartość przekraczającą ponad 3 razy górną granicę normy, chociaż uznano, że to działanie nie ma wartości rokowniczej, jeśli chodzi o ryzyko rozwoju poważnego i potencjalnie śmiertelnego uszkodzenia wątroby. PRAC

podzielił ten pogląd i zalecił zastosowanie tego bardziej rygorystycznego kryterium przerwania leczenia, bez względu na wartość stężenia bilirubiny. W uzupełnieniu do kontrolnych badań laboratoryjnych SAG i PRAC uznały za kluczowe informowanie pacjentów o ryzyku uszkodzenia wątroby i ostrzeżenie ich o objawach podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na zaburzenia czynności tego narządu. Jeżeli u pacjenta rozwiną się takie objawy podmiotowe lub przedmiotowe wskazujące na uszkodzenie wątroby, powinien on zostać bezzwłocznie skierowany do hepatologa. Pacjentom należy również wyjaśnić, jak ważne jest przestrzeganie zalecenia okresowego monitorowania wydolności wątroby. Zgodnie z opinią SAG, aby ułatwić rozmowę lekarzy z pacjentami na ten temat i zapewnić zrozumienie przez pacjentów przekazanej im informacji na temat ryzyka, PRAC zażądał wprowadzenia formularza potwierdzenia. Formularz potwierdzenia musi zostać przekazany przez lekarzy wszystkim pacjentom, również tym, którzy aktualnie stosują omawiane leczenie. Lekarz powinien rozważyć przerwanie leczenia w przypadku nieuzyskania wystarczającej odpowiedzi lub jeżeli pacjent nie przestrzega wymogu poddawania się zaplanowanemu monitorowaniu czynności wątroby.

Na podstawie ograniczonych dostępnych danych nie było możliwe pełne wyjaśnienie, na czym polegają synergistyczne działania hepatotoksyczne u pacjentów stosujących równocześnie leki hepatotoksyczne w odniesieniu do uszkodzenia wątroby powodowanego przez daklizumab. Daklizumab nie powinien być metabolizowany przez wątrobę, a eksperci zauważyli, że niemożliwe jest całkowite wykluczenie leków hepatotoksycznych z postępowania klinicznego u pacjentów ze stwardnieniem rozsianym. Z tego względu PRAC ostatecznie stwierdził, że należy zachować ostrożność w przypadku stosowania takich leków równocześnie z daklizumabem.

Pacjenci zakażeni wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) lub wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) byli wykluczeni z udziału w badaniach klinicznych i obecnie nie potwierdzono powiązania pomiędzy istniejącymi wcześniej zakażeniami tymi wirusami a poważnym uszkodzeniem wątroby wywołwanym przez daklizumab. Ze względu na niepewność co do dokładnego mechanizmu powstawania uszkodzenia wątroby o podłożu immunologicznym oraz ze względu na to, że nie scharakteryzowano ryzyka reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B przez daklizumab, PRAC zalecił, aby u pacjentów wykonywać badania przesiewowe w kierunku zakażenia tymi wirusami przed rozpoczęciem leczenia. Pacjentom z dodatnim wynikiem tych oznaczeń należy zalecić konsultację z lekarzem z doświadczeniem w leczeniu tych stanów.

Autoimmunologiczne zapalenie wątroby i piorunujące zapalenie wątroby należy dodać jako działania niepożądane do druków informacyjnych produktu, z podaniem ich częstości odpowiednio jako „niezbyt często” i „częstość nieznana”. Ponadto częstość występowania zwiększeń aktywności transaminaz i nieprawidłowych wyników badań czynnościowych wątroby należy zaktualizować jako „bardzo często”. Opis uszkodzenia wątroby w drukach informacyjnych produktu należy uzgodnić z aktualną wiedzą.

Ponadto, górną granicę zwiększenia aktywności transaminaz dla pacjentów niebiorących udziału w badaniach klinicznych, u których wobec tego nie jest zalecane podejmowanie leczenia, należy skorygować z więcej niż dwóch razy powyżej górnej granicy normy do dwóch lub więcej razy powyżej tej granicy.

PRAC uznał, że stosunek korzyści do ryzyka pozostaje pozytywny pod warunkiem stosowania produktu Zinbryta wyłącznie w leczeniu dorosłych pacjentów z nawracającymi postaciami stwardnienia rozsianego (RMS), którzy niewystarczająco zareagowali na zastosowanie co najmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby (DMT) i u których leczenie innym lekiem z tej grupy jest przeciwwskazane lub z innych względów niewłaściwe, oraz pod warunkiem wprowadzenia zmian w drukach informacyjnych produktu w celu zminimalizowania ryzyka poważnego uszkodzenia wątroby. Istniejące materiały edukacyjne należy również zaktualizować zgodnie z tymi zaleceniami i uzupełnić o formularz potwierdzenia.

Podstawy zalecenia PRAC

Zważywszy, że:

- PRAC rozważył procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 z powodu danych otrzymanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczących produktu Zinbryta (daklizumab).
- PRAC dokonał przeglądu całości danych przedstawionych przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dotyczących przypadków poważnego uszkodzenia wątroby, zgłoszonych od momentu początkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz danych na temat bezpieczeństwa i skuteczności pochodzących z badań klinicznych w związku z ogólnym ryzykiem uszkodzenia wątroby po użyciu daklizumabu. PRAC rozważył również opinie wyrażone przez naukową grupę doradczą ds. neurologii.
- Ostatecznie PRAC stwierdził, że w trakcie leczenia i w okresie kilku miesięcy po jego zakończeniu daklizumab wiąże się z ryzykiem nieprzewidywalnego i potencjalnie śmiertelnego uszkodzenia wątroby o podłożu immunologicznym. PRAC zauważył, że przypadek śmiertelny wystąpił pomimo wcześniejszego wdrożenia działań ukierunkowanych na zminimalizowanie ryzyka, w szczególności wykonywania co miesiąc badań kontrolnych czynności wątroby. Z tego względu PRAC uznał, że konieczne są dalsze działania w celu zminimalizowania tego ryzyka, w tym ograniczenie stosowania produktu do sytuacji, w których nie jest właściwe zastosowanie żadnych innych opcji terapeutycznych.
- W konsekwencji PRAC zalecił ograniczenie wskazania do stosowania daklizumabu do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającymi postaciami stwardnienia rozsianego (RMS), którzy niewystarczająco zareagowali na zastosowanie co najmniej dwóch leków modyfikujących przebieg choroby (DMT) i u których leczenie innym lekiem z tej grupy jest przeciwwskazane lub z innych względów niewłaściwe. PRAC uznał również, że daklizumab powinien być przeciwwskazany u pacjentów z uprzednio istniejącą chorobą lub niewydolnością wątroby.
- Dodatkowo PRAC zalecił wzmocnienie aktualnych ostrzeżeń w celu odpowiedniego uwzględnienia zalecenia wykonywania u wszystkich pacjentów badań kontrolnych czynności wątroby, w tym stężenia bilirubiny, co najmniej raz na miesiąc, w terminie bliskim każdemu podaniu daklizumabu, oraz w okresie sześciu miesięcy po zakończeniu leczenia, jak również obecnej konieczności zastosowania bardziej rygorystycznych kryteriów przerwania leczenia w przypadku podwyższonej aktywności transaminaz. Należy również rozważyć przerwanie leczenia, jeśli nie uzyskano wystarczającej odpowiedzi terapeutycznej lub jeśli nie są przestrzegane zalecenia dotyczące monitorowania czynności wątroby. PRAC zalecił ponadto, aby informować wszystkich pacjentów o objawach podmiotowych lub przedmiotowych wskazujących na zaburzenia czynności wątroby i bezzwłocznie kierować ich do hepatologa w razie wystąpienia takich objawów.
- Dodatkowo przed rozpoczęciem leczenia u pacjentów należy wykonać badania przesiewowe w kierunku zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B i C i nie zaleca się rozpoczynania leczenia u pacjentów z innymi schorzeniami autoimmunologicznymi. Należy zachować ostrożność w przypadku podawania daklizumabu z innymi produktami leczniczymi o znanym działaniu hepatotoksycznym.
- PRAC uznał również za konieczne wprowadzenie formularza potwierdzenia, aby mieć pewność, że pacjenci zostali odpowiednio poinformowani o ryzyku uszkodzenia wątroby wiążącym się ze stosowaniem daklizumabu. Należy także zaktualizować istniejące materiały edukacyjne.

W świetle powyższego Komitet uznał, że stosunek korzyści do ryzyka leku Zinbryta (daklizumab) pozostaje korzystny z zastrzeżeniem wprowadzenia uzgodnionych poprawek w drukach informacyjnych oraz przeprowadzenia dodatkowych działań ukierunkowanych na zminimalizowanie ryzyka.

W rezultacie Komitet zaleca zmianę warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu dla produktu Zinbryta (daklizumab).

Opinia CHMP

Po dokonaniu przeglądu zalecenia PRAC CHMP zgadza się z ogółem wniosków i podstaw do wydanego zalecenia.

CHMP omówił zalecane brzmienie wskazania, w szczególności dotyczące ograniczenia leczenia daklizumabem do pacjentów, u których leczenie innym lekiem modyfikującym przebieg choroby jest przeciwwskazane lub z innych względów niewłaściwe, i uznał, że dla jasności należy stwierdzić, że dotyczy to każdego innego leku modyfikującego przebieg choroby. CHMP uznał, że należy odpowiednio zmienić tekst charakterystyki produktu leczniczego.

Wnioski ogólne

W rezultacie CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka leku Zinbryta (daklizumab) pozostaje korzystny z zastrzeżeniem wprowadzenia opisanych powyżej poprawek w drukach informacyjnych.

W związku z powyższym CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie leku Zinbryta (daklizumab) do obrotu.