

Priloga IV

Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Evropska komisija je 7. junija 2017 prejela obvestilo o smrtnem primeru zaradi fulminantne odpovedi jeter pri bolniku, zdravljenim z daklizumabom v okviru tekoče opazovalne študije, kljub mesečnim pregledom delovanja jeter v skladu s priporočili v informacijah o zdravilu. Poleg tega so bili v redno posodobljenem poročilu o varnosti zdravila (PSUR) zabeleženi še štirje primeri resne poškodbe jeter v okviru kliničnih preskušanj.

Dvig ravni transaminaz in resne poškodbe jeter so znana tveganja pri zdravljenju z zdravilom Zinbryta (daklizumab), zaradi česar so bili v času izdaje prvotnega dovoljenja za promet z zdravilom uvedeni številni ukrepi za zmanjševanje teh tveganj (RMM), vključno z mesečnim spremljanjem delovanja jeter. Vendar glede na resnost zabeleženih neželenih učinkov, ki so se v enem primeru kljub izvajanju ukrepov za zmanjšanje tveganja končali s smrtnim izidom, Evropska komisija meni, da je treba ponovno pregledati vpliv tveganja za poškodbe jeter na razmerje med tveganji in koristmi zdravila ter primernost obstoječih ukrepov za zmanjšanje tveganja.

Zato je Evropska komisija 9. junija 2017 na podlagi farmakovigilančnih podatkov sprožila postopek v skladu z členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 in odbor PRAC zaprosila, da oceni vpliv zgoraj navedenih pomislekov na razmerje med tveganji in koristmi zdravila Zinbryta (daklizumab) ter izda priporočilo o tem, ali naj se dovoljenje za promet z zdravilom ohrani, spremeni, začasno umakne ali ukine.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Zinbryta (daklizumab) je zdravilo, ki je odobreno po centraliziranem postopku in na začetku tega pregleda namenjeno zdravljenju recidivnih oblik multiple skleroze pri odraslih bolnikih.

Odbor PRAC je proučil vse podatke, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, o primerih poškodb jeter, ki so se pojavili od izdaje dovoljenja za promet z zdravilom, vključno z nedavnim smrtnim primerom zaradi fulminantne odpovedi jeter, ter podatke o varnosti in učinkovitosti iz kliničnih preskušanj z daklizumabom v povezavi s celokupnim tveganjem za poškodbe jeter zaradi daklizumaba. Odbor PRAC je proučil tudi stališča strokovnjakov, s katerimi se je posvetoval med postopkom (znanstvena svetovalna skupina (SAG) za nevrologijo).

Učinkovitost daklizumaba je bila dokazana v dveh ključnih študijah na subjektih z recidivno-remitentno multiplo sklerozo (RRMS), kar je vodilo v sprejetje indikacije za zdravljenje recidivne multiple skleroze. Rezultati obeh študij so dokazali klinično pomembno in statistično značilno zmanjšanje števila recidivov, kar je bilo v obeh študijah primarni opazovani dogodek. Zdravljenje z daklizumabom je povzročilo tudi klinično pomembno upočasnitev napredovanja nevrološke invalidnosti, merjene z izidi, kot jih je ocenil zdravnik in kot jih je navajal bolnik. Ti klinični učinki so bili podprti z obsežnimi in precejšnjimi učinki zdravljenja pri zmanjševanju vseh ključnih parametrov akutne in kronične vnetne aktivnosti bolezni in uničevanja osrednjega živčnega sistema pri magnetnoresonančnem slikanju (MRS) možganov. Analize podskupin pri teh študijah so imele sicer omejeno robustnost, vendar z njimi niso prepoznali statistično značilnih razlik v ključnih izidih učinkovitosti pri bolnikih z MS z visoko aktivno boleznijo v primerjavi z bolniki z nizko aktivno boleznijo.

Odbor PRAC je zaključil, da je daklizumab povezan s potencialno usodnim tveganjem za imunsko posredovane poškodbe jeter. Prepoznati ni bilo mogoče nobenega časovnega okna za povečano tveganje in primeri poškodb jeter so se pojavljali ves čas zdravljenja in do šest mesecev po zadnjem odmerku daklizumaba. Ne odbor PRAC ne znanstvena svetovalna skupina nista mogla prepoznati nobenih dejavnikov tveganja oziroma napovednih dejavnikov, ki morda igrajo vlogo pri razvoju poškodb jeter, kot so sočasne bolezni, odvisnost od odmerka, čas dajanja, genetski ali

biokemijski označevalci. Z upoštevanjem razpoložljivih podatkov velja pojav z daklizumabom povzročenih poškodb jeter za nepredvidljivega.

Še zlasti zaskrbljujoč je bil pojav usodnega primera fulminantne odpovedi jeter kljub izvajanju ukrepov za zmanjšanje tveganja pred tem postopkom, vključno z mesečnim spremljanjem delovanja jeter. Odbor PRAC je zato presodil, da so za zmanjšanje tega tveganja poleg ukrepov, ki se že izvajajo v okviru začasnih ukrepov, utemeljeni še dodatni ukrepi, glede na nepredvidljivo in potencialno usodno naravo pa je utemeljena tudi omejitev uporabe tega zdravila.

Z upoštevanjem zaključkov znanstvenega svetovalnega odbora, da je treba uporabo zdravila omejiti na bolnike, ki so neprimerni za zdravljenje z drugimi zdravili, ki spreminjajo potek bolezni (DMT), je odbor PRAC presodil, da ugotavljanje podskupin v okviru ciljne populacije (tj. podskupin z visoko aktivno boleznijo in hitro napredujočo hudo boleznijo) ni upravičeno in da bo omejitev uporabe veljala za vse bolnike z RMS, ki so neprimerni za zdravljenje z drugimi zdravili DMT. Zato je odbor PRAC priporočil, da je treba indikacijo za daklizumab omejiti na zdravljenje odraslih bolnikov z RMS, ki so se nezadostno odzvali na vsaj dve zdravili DMT in pri katerih je zdravljenje še z enim zdravilom DMT kontraindicirano ali kako drugače neprimerno.

Poleg tega je glede na pomanjkanje kliničnih podatkov pri bolnikih z obstoječo pomembno jetrno boleznijo, saj so bili ti iz kliničnih preskušanj izključeni, glede na resnost neželenih učinkov na jetra in povečane dozetnosti bolnikov z osnovno jetrno boleznijo za poslabšanje jetrne okvare odbor PRAC menil, da mora biti daklizumab kontraindiciran pri vseh bolnikih z obstoječo jetrno boleznijo ali jetrno okvaro.

Opozorili so tudi, da so v nedavnem usodnem primeru in v enem od primerov, o katerih se presoja, poročali o avtoimunskem tiroiditisu. Glede na to, da so v kliničnih preskušanjih poročali o imunsko posredovanih in avtoimunskih stanjih, ter da sta učinek daklizumaba na druge avtoimunske bolezni in vloga tovrstnih stanj na z daklizumabom povzročene poškodbe jeter neznana, kot je poudarila tudi znanstvena svetovalna skupina, je odbor PRAC presodil, da se zdravljenje z daklizumabom odsvetuje pri bolnikih, ki imajo poleg multiple skleroze še anamnezo sočasnih avtoimunskih stanj.

Primere poškodb jeter so prepoznali s pomočjo znakov in simptomov ter z laboratorijskimi preiskavami, zato je treba ravni transaminaze in skupnega bilirubina v serumu pri bolnikih spremljati vsaj mesečno in čim bližje posameznemu odmerku ter pogosteje, če se med zdravljenjem izkaže, da je to klinično indicirano. Ker so dokazali, da tveganje traja še do šest mesecev po zadnjem odmerku daklizumaba, je treba spremljanje nadaljevati še šest mesecev po koncu zdravljenja. Čeprav je bilo sprejeto, da ta ukrep nima napovedne vrednosti na tveganje za razvoj resne in potencialno usodne poškodbe jeter, je znanstvena svetovalna skupina menila, da je treba kot previdnostni ukrep priporočiti prekinitev zdravljenja, kadar ravni ALT ali AST pri bolnikih presežejo trikratno zgornjo mejo normalne vrednosti. Odbor PRAC je podprl to stališče in priporočil, da se uporabi strožji kriterij za prekinitev, ne glede na ravni bilirubina. Kot dopolnilo laboratorijskemu spremljanju sta znanstvena svetovalna skupina in odbor PRAC presodila, da je treba bolnike seznaniti s tveganjem za poškodbe jeter in jih opozoriti na znake in simptome, ki kažejo na motnje delovanja jeter. Če se pri bolniku pojavijo znaki in simptomi, ki kažejo na poškodbo jeter, ga je treba nemudoma napotiti k hepatologu. Bolnikom je treba tudi pojasniti, kako pomembno se je držati rednega spremljanja delovanja jeter. Za lažjo komunikacijo med zdravniki in bolniki o tej temi in za zagotavljanje, da so bolniki razumeli informacije o tveganju, je skladno s stališčem znanstvene svetovalne skupine odbor PRAC zahteval uvedbo potrditvenega obrazca. Potrditveni obrazec morajo zdravniki posredovati vsem bolnikom, vključno s tistimi, ki se trenutno že zdravijo. Če ni bil dosežen ustrezen odgovor ali če bolnik ne upošteva zahtev za načrtovane preiskave delovanja jeter, morajo zdravniki razmisliti o prekinitvi zdravljenja.

Ker so razpoložljivi podatki omejeni, sinergistični hepatotoksični učinki pri bolnikih, ki jemljejo tudi druga hepatotoksična zdravila, na poškodbe jeter, ki jih povzroča daklizumab, niso bili popolnoma pojasnjeni. Ni pričakovati, da bi se daklizumab presnavljal v jetrih, in strokovnjaki so opozorili, da

ne bi bilo primerno popolnoma izključiti hepatotoksičnih zdravil iz klinične obravnave bolnikov z MS. Odbor PRAC je zato zaključil, da je pri uporabi tovrstnih zdravil hkrati z daklizumabom potrebna previdnost.

Bolniki z virusom hepatitisa C (HCV) ali hepatitisa B (HBV) so bili izključeni iz kliničnih preskušanj in zaenkrat še niso ugotovili obstoja povezave med obstoječimi okužbami s temi virusi in poškodbami jeter, ki jih povzroča daklizumab. Zaradi negotovosti glede točnega mehanizma delovanja imunsko posredovanih poškodb jeter in ker tveganje za reaktivacijo hepatitisa B zaradi daklizumaba ni bilo opredeljeno, je odbor PRAC priporočil, da je treba pred uvedbo zdravljenja bolnike presejati glede prisotnosti teh virusov. Priporočljivo je, da se bolniki s pozitivnim rezultatom preiskave posvetujejo z zdravnikom, ki ima izkušnje z zdravljenjem teh bolezni.

Avtoimunski hepatitis in fulminantni hepatitis je treba dodati med neželene učinke v informacije o zdravilu, in sicer z občasno oziroma neznano pogostnostjo pojavljanja. Poleg tega je treba pogostnost testiranja zvišanja ravni transaminaz in nenormalnega delovanja jeter posodobiti na zelo pogosto. Opis poškodb jeter v informacijah o zdravilu je treba posodobiti glede na trenutno vedenje.

Končno je treba prag dviga vrednosti transaminaz pri bolnikih, ki niso vključeni v klinična preskušanja, in zato pri njih uvedba zdravljenja ni priporočena, popraviti z več kot dvakratne vrednosti zgornje normalne meje na več ali enako dvakratni vrednosti te meje.

Odbor PRAC je presodil, da razmerje med tveganji in koristmi ostaja pozitivno, pod pogojem, da se zdravilo Zinbryta uporablja samo pri zdravljenju odraslih bolnikov z recidivnimi oblikami multiple skleroze (RMS), ki so se nezadostno odzvali na vsaj dve predhodni zdravili, ki spreminjata potek bolezni (DMT), in pri katerih je zdravljenje še z enim zdravilom DMT kontraindicirano ali kako drugače neprimerno, in da se informacije o zdravilu spremenijo, da se zmanjša tveganje za resne poškodbe jeter. Obstoječe izobraževalno gradivo je prav tako treba posodobiti s temi priporočili in ga dopolniti s potrditvenim obrazcem.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je obravnaval postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004, ki je bil na podlagi farmakovigilančnih podatkov sprožen za zdravilo Zinbryta (daklizumab);
- odbor PRAC je pregledal vse podatke, ki jih je posredoval imetnik dovoljenja za promet z zdravilom glede primerov resne poškodbe jeter, ki so bili zabeleženi po izdaji dovoljenja za promet, ter podatke o varnosti in učinkovitosti iz kliničnih preskušanj v zvezi s celokupnim tveganjem za poškodbo jeter z daklizumabom. Odbor PRAC je proučil tudi stališča znanstvene svetovalne skupine za nevrologijo;
- Odbor PRAC je zaključil, da je daklizumab med zdravljenjem in še več mesecev po koncu zdravljenja povezan z nepredvidljivim in potencialno usodnim tveganjem za imunsko posredovane poškodbe jeter. Odbor PRAC je opozoril, da je do usodnega primera prišlo kljub že izvajanim ukrepom za zmanjšanje tveganja, vključno z mesečnim spremljanjem delovanja jeter. Odbor PRAC je zato menil, da so potrebni nadaljnji ukrepi za zmanjšanje tega tveganja, vključno z omejitvijo uporabe zdravila na primere, pri katerih ni primerna nobena druga možnost zdravljenja;
- posledično je odbor PRAC priporočil omejitve indikacije daklizumaba na zdravljenje odraslih bolnikov z recidivnimi oblikami multiple skleroze (RMS), ki so se nezadostno odzvali na vsaj dve zdravili, ki spreminjajo potek bolezni in pri katerih je zdravljenje še z enim zdravilom DMT kontraindicirano ali kako drugače neprimerno. Odbor PRAC prav tako meni, da mora biti daklizumab kontraindiciran pri bolnikih s predhodno obstoječo boleznijo ali okvaro jeter;

- poleg tega je odbor PRAC priporočil okrepitev trenutnih opozoril, da je treba delovanje jeter, vključno z ravnmi bilirubina, pri vseh bolnikih spremljati vsaj mesečno, blizu časa dajanja daklizumaba, in še šest mesecev po koncu zdravljenja in da je treba zdaj uporabljati strožja merila za prekinitev zdravljenja v primeru zvišanih vrednosti transaminaz. O prekinitvi zdravljenja je treba razmisliti tudi ob nedoseganju zadostnega odziva ali neupoštevanju spremljanja delovanja jeter. Odbor PRAC je priporočil tudi, da se vse bolnike seznanijo o znakih ali simptomih, ki kažejo na motnje delovanja jeter, v primeru pojava tovrstnih znakov ali simptomov pa jih je treba takoj napotiti k hepatologu;
- poleg tega je treba bolnike pred uvedbo zdravljenja presejati tudi glede okužbe s hepatitisom B in C, uvedba zdravljenja pa pri bolnikih z drugimi avtoimunskimi stanji ni priporočljiva. Daklizumab je treba dajati previdno skupaj z drugimi zdravili z znanim hepatotoksičnim potencialom;
- odbor PRAC je presodil tudi, da je treba uvesti potrditveni obrazec za zagotavljanje, da so bili bolniki ustrezno seznanjeni o tveganjih za poškodbe jeter, povezane z daklizumabom. Posodobiti je treba tudi obstoječe izobraževalno gradivo.

Z upoštevanjem zgoraj navedenega je odbor zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Zinbryta (daklizumab) še naprej ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu in dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganja.

Odbor posledično priporoča spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom Zinbryta (daklizumab).

Mnenje odbora CHMP

Potem ko je odbor CHMP pregledal priporočilo odbora PRAC, se je strinjal s končnimi zaključki in podlago za priporočilo.

Odbor CHMP je razpravljal o priporočenem besedilu za indikacijo, zlasti o omejitvi zdravljenja z daklizumabom na bolnike, pri katerih je drugo zdravilo, ki spreminja potek bolezni, kontraindicirano ali kako drugače neprimerno, in je menil, da je zaradi jasnosti treba navesti, da to velja za vsako zdravilo, ki spreminja potek bolezni. Odbor CHMP je zaključil, da je treba v skladu s tem posodobiti povzetek glavnih značilnosti zdravila.

Splošni zaključek

Odbor CHMP posledično meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravila Zinbryta (daklizumab) še naprej ugodno, pod pogojem, da se upoštevajo zgoraj opisane spremembe informacij o zdravilu.

Zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja za promet z zdravilom Zinbryta (daklizumab).