

Bilaga IV

Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Den 7 juni 2017 informerades Europeiska kommissionen om ett fall av fulminant leversvikt med dödlig utgång hos en patient som behandlades med daklizumab i en pågående observationsstudie, trots att leverfunktionen testats varje månad i enlighet med rekommendationerna i produktinformationen. Dessutom rapporterades fyra fall av allvarlig leverskada i kliniska prövningar i den första periodiska säkerhetsrapporten (PSUR).

Förhöjda transaminaser och allvarlig leverskada är kända risker vid behandling med Zinbryta (daklizumab) och flera riskminimeringsåtgärder infördes vid tidpunkten för det första godkännandet för försäljning med detta i åtanke, bland annat månatlig övervakning av leverfunktionen. Med tanke på allvaret i de rapporterade biverkningarna, som i ett fall ledde till döden trots att de rekommenderade riskminimeringsåtgärderna vidtogs, ansåg kommissionen att en granskning bör ske av hur risken för leverskada påverkar nytta-riskförhållandet för läkemedlet och om riskminimeringsåtgärderna är tillräckliga.

Den 9 juni 2017 inledde därför Europeiska kommissionen ett förfarande enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 till följd av farmakovigilansuppgifter och gav PRAC i uppdrag att bedöma ovanstående farhågor påverkan på nytta-riskförhållandet för Zinbryta (daklizumab), samt att utfärda en rekommendation om huruvida godkännandet för försäljning ska kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Zinbryta (daklizumab) är ett centralt godkänt läkemedel som vid denna gransknings början var indicerat för behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande former av multipel skleros (RMS).

PRAC beaktade samtliga data som inlämnats av innehavaren av godkännande för försäljning gällande fall av leverskada som inträffat efter godkännandet, däribland ett nyligen inträffat dödsfall till följd av fulminant leversvikt. PRAC beaktade även säkerhets- och effektdata från kliniska prövningar av daklizumab avseende den totala risken för leverskada orsakad av daklizumab. Dessutom beaktade PRAC de synpunkter som inkommit från experter som anlåtats under förfarandets gång (rådgivande vetenskapliga gruppen (SAG) inom neurologi).

Effekten av daklizumab påvisades i två pivotala studier av personer med skovvis förlöpande multipel skleros (RMS), vilket ledde till indikationen vid skovvis förlöpande multipel skleros. Resultaten från båda studierna visade kliniskt betydelsefulla och statistiskt signifikanta minskningar av skovens frekvens, vilket var det primära effektmåttet i båda studierna. Behandlingen med daklizumab gav också en kliniskt betydelsefull fördröjning av den totala neurologiska nedsättningen, vilket mättes med hjälp av såväl läkarbedömda som patientrapporterade utfallsmått. Dessa kliniska effekter understöddes av robusta och betydande behandlingseffekter i form av minskning av samtliga huvudparametrar för akut och kronisk inflammatorisk och destruerande sjukdomsaktivitet i centrala nervsystemet vid magnetresonansundersökning (MR) av hjärnan. I undergruppsanalyser i dessa studier, som visserligen var mindre robusta, sågs inga statistiskt signifikanta skillnader i de viktigaste effektmåtten mellan MS-patienter med hög sjukdomsaktivitet och patienter med låg sjukdomsaktivitet.

PRAC drog slutsatsen att daklizumab-behandling har samband med en potentiellt dödlig risk för immunmedierad leverskada. Något tidsfönster för en högre risk kunde inte fastställas och fall av leverskada har inträffat under hela behandlingstiden och i upp till 6 månader efter den sista dosen daklizumab. Inga riskfaktorer eller prediktiva faktorer som kan ha betydelse för uppkomsten av leverskada, såsom samsjuklighet, samband med dos, tidpunkt, genetiska eller biokemiska markörer, kunde fastställas av PRAC eller den rådgivande vetenskapliga gruppen. Sammantaget,

med beaktande av de data som finns tillgängliga, anses förekomsten av leverskada förorsakad av daklizumab vara oförutsägbar.

Att det inträffat ett fall av fulminant leversvikt med dödlig utgång trots de riskminimeringsåtgärder som införts före detta förfarande, bland annat med månatliga kontroller av leverfunktionen, var särskilt bekymmersamt. PRAC ansåg därför att fler åtgärder, förutom de som preliminärt genomförts, var motiverade för att minska risken och begränsa användningen av läkemedlet, med tanke på dess oförutsägbara och potentiellt dödliga natur.

Med beaktande av slutsatserna från den rådgivande vetenskapliga gruppen om att användning av produkten bör begränsas till patienter som inte är lämpade för behandling med andra sjukdomsmodifierande behandlingar (DMT), ansåg PRAC att det inte var motiverat att fastställa undergrupper inom målpopulationen (dvs. med högaktiv sjukdom och snabbt progredierande svår sjukdom) och att begränsningen av användningen skulle gälla alla patienter med RMS som inte är lämpade för behandling med andra DMT. PRAC rekommenderade därför att indikationen för daklizumab skulle begränsas till behandling av vuxna patienter med RMS som fått otillräckligt behandlingssvar på minst två DMT och för vilka ytterligare DMT är kontraindicerad eller av annan anledning olämplig.

Med tanke på avsaknaden av kliniska data för patienter med tidigare kända signifikanta leversjukdomar eftersom dessa inte tagits med i kliniska prövningar, leverbiverkningarnas svårighetsgrad och den ökade känsligheten för ytterligare nedsatt leverfunktion hos patienter med redan befintlig leversjukdom, ansåg PRAC dessutom att daklizumab skulle kontraindicerats för alla patienter med tidigare känd leversjukdom eller nedsatt leverfunktion.

Man noterade även att autoimmun tyreoidit hade rapporterats i fallet med dödlig utgång, liksom i ett av de undersökta fallen. Med tanke på att immunmedierade tillstånd och autoimmuna tillstånd har rapporterats i kliniska prövningar, att effekten av daklizumab på andra autoimmuna sjukdomar och vilken roll dessa sjukdomar spelar för daklizumab-orsakad leverskada är okänd, vilket också påpekas av den rådgivande vetenskapliga gruppen, ansåg PRAC att daklizumab-behandling inte skulle rekommenderas till patienter med samtidiga autoimmuna sjukdomar i anamnesen, förutom multipel skleros.

Leverskada upptäcktes både på grund av tecken och symtom och med hjälp av laboratorievärden. Därför ska serumtransaminas och totalt bilirubin hos patienten kontrolleras minst en gång i månaden så nära inpå varje administrering som möjligt, och oftare om det är kliniskt indicerat under behandlingen. Eftersom risken har visat sig kvarstå i upp till sex månader efter den sista dosen daklizumab ska dessa kontroller fortsätta lika länge efter behandlingens slut. Även om man insåg att nivån i sig inte har något prediktivt värde för risken för allvarig och potentiellt dödlig leverskada, ansåg den rådgivande vetenskapliga gruppen att, som en försiktighetsåtgärd, behandlingen bör sättas ut om patientens ALAT eller ASAT ligger över 3 ggr det övre normalvärdet. PRAC instämde i detta och rekommenderade att detta striktare kriterium för behandlingsavbrott ska tillämpas, oavsett bilirubinvärdet. Som komplement till uppföljning med laboratorieanalyser ansåg SAG och PRAC att det var viktigt att patienterna informeras om risken för leverskada och vilka tecken och symtom som kan tyda på nedsatt leverfunktion. Om en patient får tecken och symtom som tyder på leverskada ska denne omgående remitteras till hepatolog. Patienterna måste även informeras om vikten av att leverfunktionen kontrolleras med jämna mellanrum. För att underlätta samtalen mellan läkare och patient om detta ämne och försäkra sig om att patienten har förstått den information om riskerna som ges, och i enlighet med SAG:s synpunkter, krävde PRAC att ett bekräftelseformulär börjar användas. Detta formulär ska lämnas ut av läkarna till samtliga patienter, även de som redan står på behandling. Läkaren ska överväga att sätta ut behandlingen om tillräckligt behandlingssvar inte erhållits eller om patienten inte kommer på de schemalagda leverkontrollerna.

På grund av begränsad mängd data kunde någon synergistisk hepatotoxisk effekt på leverskadan orsakad av daklizumab hos patienter som samtidigt tar hepatotoxiska läkemedel inte helt klargöras. Daklizumab förväntas inte brytas ner i levern och experterna noterade att det skulle vara omöjligt att helt utesluta hepatotoxiska läkemedel från den kliniska behandlingen av MS-patienter. PRAC drog därför slutsatsen att försiktighet ska iakttas när sådana läkemedel används samtidigt med daklizumab.

Patienter med hepatit C-virus (HCV) eller hepatit B-virus (HBV) togs inte med i kliniska prövningar och inget samband har för närvarande kunnat fastställas mellan redan befintliga infektioner med dessa virus och daklizumab-orsakad allvarlig leverskada. Med tanke på oklarheterna kring den exakta verkningsmekanismen vid immunmedierad leverskada och eftersom risken för hepatit B-reakivering med daklizumab inte har beskrivits, rekommenderade PRAC att patienterna screenas för dessa virus innan behandlingen inleds. Patienter med positivt testresultat ska rekommenderas söka läkare med expertutbildning inom dessa sjukdomar.

Autoimmun hepatit och fulminant hepatit ska läggas till som läkemedelsbiverkningar i produktinformationen med frekvenserna "mindre vanliga" respektive "ingen känd frekvens". Frekvensen för förhöjda transaminaser och onormala leverfunktionsprover ska dessutom ändras till "mycket vanliga". Beskrivningen av leverskador i produktinformationen ska uppdateras så att den överensstämmer med dagens kunskaper.

Slutligen ska tröskelvärdena för förhöjda transaminaser hos patienter som inte deltagit i kliniska prövningar, och för vilka behandling därför inte rekommenderas, justeras från över två gånger övre normalgränsen till över eller lika med två gånger denna gräns.

PRAC drog slutsatsen att nytta-riskförhållandet var fortsatt positivt under förutsättning att Zinbryta endast används för behandling av vuxna med skovvis förlöpande former av multipel skleros (RMS) som fått otillräcklig respons på minst två sjukdomsmodifierande behandlingar (DMT) och för vilka ytterligare en DMT är kontraindicerad eller av annan anledning olämplig. Ändringarna ska införas i produktinformationen för att minimera risken för allvarlig leverskada. Dessutom ska befintligt utbildningsmaterial uppdateras med dessa rekommendationer och kompletteras med ett bekräftelseformulär.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är följande:

- PRAC har beaktat förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 till följd av farmakovigilansdata för Zinbryta (daklizumab).
- PRAC granskade samtliga uppgifter som innehavaren av godkännande för försäljning lämnat om fall av allvarlig leverskada som rapporterats efter det första godkännandet för försäljning samt data om säkerhet och effekt i kliniska prövningar, avseende den totala risken för leverskada med daklizumab. PRAC beaktade även synpunkterna från den rådgivande vetenskapliga gruppen inom neurologi.
- PRAC drog slutsatsen att daklizumab har samband med en oförutsägbar och potentiellt dödlig risk för immunmedierad leverskada under behandlingen och i flera månader efter behandlingens slut. PRAC noterade att fall med dödlig utgång inträffat trots redan införda riskminimeringsåtgärder, bland annat månatliga kontroller av leverfunktionen. PRAC ansåg därför att ytterligare åtgärder behövs för att minimera denna risk och begränsa användningen av produkten till situationer då inget annat behandlingsalternativ finns.
- Till följd av detta rekommenderade PRAC att indikationen för daklizumab skulle begränsas till behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande former av multipel skleros (RMS) som fått otillräcklig respons på minst två sjukdomsmodifierande behandlingar (DMT) och för vilka ytterligare DMT är kontraindicerad eller av annan anledning olämplig. PRAC ansåg

också att daklizumab skulle kontraindiceras för patienter med tidigare känd leversjukdom eller nedsatt leverfunktion.

- PRAC rekommenderade också starkare varningar för att betona att leverfunktionen, däribland bilirubinvärden, ska kontrolleras minst varje månad hos alla patienter, nära inpå administreringen av daklizumab, och i sex månader efter behandlingens slut, samt att striktare kriterier för behandlingsutsättning vid förhöjda transaminaser nu ska tillämpas. Utsättning av behandlingen ska också övervägas om inget tillfredsställande behandlingssvar erhållits eller om kontrollerna av leverfunktionen inte kan utföras. PRAC rekommenderade dessutom att alla patienter ska få information om tecken och symtom som kan tyda på nedsatt leverfunktion och snarast remitteras till hepatolog vid sådana tecken eller symtom.
- Innan behandlingen sätts in ska patienterna dessutom screenas för hepatit B- och C-infektion. Behandling rekommenderas inte till patienter med andra autoimmuna sjukdomar. Samtidig administrering av daklizumab och andra läkemedel med känd hepatotoxisk effekt ska ske med försiktighet.
- PRAC menade också att det var nödvändigt att införa ett bekräftelseformulär för att säkerställa att patienterna har fått tillräcklig information om riskerna för leverskada vid behandling med daklizumab. Dessutom ska det befintliga utbildningsmaterialet uppdateras.

Mot denna bakgrund anser kommittén att nytta-riskförhållandet för Zinbryta (daklizumab) är fortsatt gynnsamt under förutsättning att de överenskomna ändringarna görs i produktinformationen och att ytterligare riskminimeringsåtgärder införs.

Kommittén rekommenderar därför att villkoren för godkännandena för försäljning av Zinbryta (daklizumab) ändras.

CHMP:s yttrande

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.

CHMP diskuterade den rekommenderade ordalydelsen för indikationen, särskilt vad gäller begränsningen av daklizumab-behandling till patienter för vilka andra sjukdomsmodifierande behandlingar är kontraindicerade eller på annat sätt olämpliga, och ansåg att det för tydlighetens skull ska anges att detta gäller alla andra sjukdomsmodifierande behandlingar. CHMP beslutade därför att produktresumén ska ändras i enlighet med detta.

Övergripande slutsatser

CHMP anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för Zinbryta (daklizumab) är fortsatt gynnsamt under förutsättning att ovan beskrivna ändringar görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännande för försäljning av Zinbryta (daklizumab).