

Příloha I

Vědecké závěry

Vědecké závěry

Daklizumab beta je humanizovaná monoklonální protilátka IgG1, která moduluje signalizaci IL-2 blokádou signalizace CD25-dependentního receptoru pro IL-2 s vysokou afinitou, což zvyšuje hladinu dostupného IL-2 pro signalizaci prostřednictvím IL-2 receptoru se střední afinitou. Mezi klíčové účinky této modulace dráhy IL-2, které potenciálně souvisejí s terapeutickými účinky daklizumabu beta u roztroušené sklerózy, patří selektivní antagonismus reakcí aktivovaných T-lymfocytů a expanze imunoregulačních CD56^{bright} NK (*natural killer*) buněk, u kterých bylo prokázáno, že selektivně snižují počet aktivovaných T-lymfocytů. Předpokládá se, že společně tyto imunomodulační účinky daklizumabu beta tlumí patologické projevy v centrálním nervovém systému související s roztroušenou sklerózou a tím omezují výskyt relapsů a progresi postižení.

Přípravek Zinbryta (daklizumab beta) je v Evropské unii registrován ode dne 1. července 2016. Od listopadu 2017 bylo přípravkem Zinbryta léčeno v rámci programu klinického vývoje 2 251 pacientů. Odhaduje se, že po registraci přípravku jím bylo léčeno v Evropském hospodářském prostoru (EHP) 3 290 pacientů (z čehož přibližně 2 890 pacientů v Německu) a na celém světě 5 086 pacientů. V Evropské unii je daklizumab beta dodáván od 30. listopadu 2017 v Belgii, Dánsku, Finsku, Irsku, Itálii, Německu, Nizozemsku, Norsku, Polsku, Rakousku, Slovinsku, Spojeném království a Švédsku. Původně byl indikován u dospělých pacientů k léčbě relabujících forem roztroušené sklerózy. V návaznosti na přezkum Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv (PRAC) ukončený dne 31. října 2017 (v důsledku případů imunitně zprostředkovaného poškození jater) bylo zavedeno omezení indikace léčby dospělých pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy, kteří vykázali neadekvátní odpověď na přinejmenším dva typy léčby modifikující průběh onemocnění a u nichž je léčba jakoukoli jinou léčbou modifikující průběh onemocnění kontraindikována nebo není vhodná z nějakého jiného důvodu. Podává se podkožně v dávce 150 mg jednou měsíčně.

Dne 20. února 2018 informoval Ústav Paula Ehrlicha (PEI) agenturu EMA o pěti pacientech, kteří byli léčeni daklizumabem beta v letech 2016 a 2017 v Německu a u nichž po zahájení léčby došlo ke zhoršení onemocnění. Tuto klinickou situaci nevyřešilo akutní podání kortikosteroidů a/nebo plazmaferéza a odebrané biopsie mozku ukázaly nečekaný nález masivního zánětu s eozinofilními granulocyty (u pacientů s roztroušenou sklerózou neočekávaný). U čtyř z pěti pacientů se také objevila horečka, leukocytóza, exantém / kožní reakce, což potenciálně splňuje kritéria syndromu DRESS. Dále dne 22. února ústav PEI informoval o 2 nových případech imunitně zprostředkovaného onemocnění s postižením centrálního nervového systému.

Vzhledem k závažnosti hlášených reakcí a biologické věrohodnosti je třeba prozkoumat riziko imunitně zprostředkované encefalidity a její vliv na poměr přínosů a rizik léčivého přípravku, jakož i posoudit adekvátnost opatření na minimalizaci rizik z hlediska imunitně zprostředkovaného postižení centrálního nervového systému (encefalidity).

Dne 26. února 2018 v souladu s článkem 20 nařízení (ES) č. 726/2004 požádala Evropská komise agenturu o stanovisko, zda rozhodnutí o registraci pro přípravek Zinbryta má být zachováno, pozměněno, pozastaveno nebo zrušeno. Evropská komise kromě toho požádala agenturu o co nejrychlejší předložení stanoviska, zda je nutné přijmout prozatímní opatření k ochraně veřejného zdraví.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Daklizumab beta pravděpodobně vykazuje svoji účinnost u roztroušené sklerózy imunomodulačním mechanismem. U malého počtu pacientů byly hlášeny imunitně zprostředkované nebo autoimunitní stavy, např. diabetes 1. typu, kolitida, autoimunitní tyreoiditida, pankreatitida, glomerulonefritida atd.

Již je známo, že s léčbou daklizumabem beta souvisí autoimunitní hemolytická anémie. Je pravděpodobné, že se na imunitně zprostředkovaných nežádoucích účincích, jako je autoimunitní hepatitida, podílejí imunomodulační účinky léčiva, a mohly by souviset i s hlášenými případy encefalitidy a/nebo meningoencefalitidy.

Ve druhé pravidelně aktualizované zprávě o bezpečnosti (za období od 27. listopadu 2016 do 26. května 2017) ukázal přehled případů autoimunitní encefalitidy a dalších imunitně podmíněných onemocnění širokou škálu hlášených imunitně zprostředkovaných poruch (jako je séronegativní artritida, krevní dyskrázie, poruchy štítné žlázy, glomerulonefritida a poruchy kůže a podkoží). I když je absolutní počet jednotlivých hlášených případů u každé poruchy nízký, kumulativně jde o významný počet autoimunitních příhod pravděpodobně souvisejících s léčbou daklizumabem beta. Ve třetí pravidelně aktualizované zprávě o bezpečnosti bylo od držitele rozhodnutí o registraci požadováno více informací týkajících se těchto imunitně zprostředkovaných příhod. Od třetí pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (za období od 27. května 2017 do 26. listopadu 2017) došlo také k několika případům neočekávaných úmrtí přisuzovaných cerebrovaskulárním příhodám, ale bez podrobnějších informací, na jejichž základě by se dala jednoznačně vyloučit encefalitida.

U pacientů léčených v souvislosti s roztroušenou sklerózou daklizumabem beta bylo zjištěno celkem 12 případů encefalitidy nebo encefalopatie. Tyto případy zahrnují 10 žen, 1 muže (a 1 osobu neznámého pohlaví) ve věku od 30 do 69 let, přičemž k 9 případům došlo v Německu, 2 v USA a 1 ve Španělsku. Všechny případy byly spontánně hlášeny s výjimkou španělského případu, který pochází z prodloužení klinické studie. Počet dávek, které pacienti dostali před příhodou, byl nahlášen u všech případů s výjimkou dvou. Pohybuje se v rozmezí 1 až 8 dávek s výjimkou španělského pacienta, který daklizumab užíval 4 roky.

Některé z těchto případů se nezmírnily ani po léčbě kortikosteroidy a/nebo plazmaferéze. Biopsie mozku odebrané u těchto pacientů ukázaly neočekávaný nález masivního zánětu s eozinofilními granulocyty. Nejméně 5 z těchto pacientů mělo klinické příznaky odpovídající syndromu DRESS (z angl. *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*, léková vyrážka s eozinofilií a systémovými příznaky), z nichž jeden byl potvrzen kožní biopsií a na jeden existovalo značné podezření.

Tři z těchto případů měly fatální výsledek, ve 2 případech jsou pacienti stále intubováni, 1 má skóre EDSS (z angl. *Expanded Disability Status Scale*, rozšířená škála stavu postižení) 9,5, 1 se zotavil s následky, 1 se částečně zotavil a ve zbývajících případech je výsledek neznámý.

Výbor PRAC probíral možnost kauzální souvislosti těchto nežádoucích účinků a také možný mechanismus, jaký by je mohl spouštět. Konstatoval, že mechanismus účinku daklizumabu beta je složitý. Daklizumab beta se váže na alfa podjednotku (CD25) receptoru pro interleukin-2 (IL-2) s vysokou afinitou. Daklizumab beta blokuje CD25 (alfa podjednotku IL-2 receptoru s vysokou afinitou), čímž snižuje počet a funkci CD4+CD25+FoxP3+Treg a vede k aktivaci a expanzi CD56 NK buněk. Tento účinek je pravděpodobně zprostředkován nadbytkem IL-2 vytvářeným aktivovanými T-lymfocyty, který se nemůže vázat na IL-2 receptory s vysokou afinitou, ale je dostupný pro IL-2 receptory se střední afinitou. Aktivace a expanze NK buněk může vést k větší cytotoxické odpovědi, která se může podílet na patogenezi autoimunitní hepatitidy a dalších autoimunitních onemocnění. Jde o potenciálně věrohodný mechanismus, který je nutné dále prozkoumat.

Souhrnem, bylo hlášeno 12 případů závažných a potenciálně fatálních imunitně zprostředkovaných příhod postihujících centrální nervový systém s příznaky zpočátku odpovídajícími relapsu roztroušené sklerózy a později vysvětlené neočekávaným patologickým nálezem v nervovém systému s predominantním zánětlivým procesem a eozinofilními granulocyty. Tyto případy byly charakterizovány torpidní progresí a potenciálně fatálním nebo invalidizujícím výsledkem. Tento nežádoucí účinek se jeví jako nepředvídatelný a v tomto stadiu nebyla identifikována žádná opatření k minimalizaci daného rizika.

Navíc analýzy údajů z periodicky aktualizované zprávy o bezpečnosti ukázaly, že po užívání přípravku Zinbryta byla hlášena celá škála imunitně zprostředkovaných poruch postihujících i jiné orgány než mozek a játra. I když je absolutní počet případů každé poruchy nízký, vzbuzuje obavy, že tyto poruchy mohou být navozeny imunitně zprostředkovanými účinky a mohly by kauzálně souviset s přípravkem Zinbryta.

Bylo uvedeno, že v současné době probíhají tři klinické studie:

EXTEND: rozšiřující studie hodnotící účinnost a bezpečnost u pacientů z pivotních studií. Probíhá v 9 zemích a zahrnuje přes 400 pacientů. Z důvodu závěrů předchozího předložení věci k přezkoumání a na základě klinických charakteristik pacientů se držitel rozhodnutí o registraci již v lednu 2018 rozhodl tuto studii do 30. března 2018 ukončit.

SUSTAIN: Otevřená studie fáze 3b hodnotící účinnost a bezpečnost daklizumabu beta u pacientů převedených z natalizumabu v 5 zemích, 3 v EU (Německo, Itálie a Spojené království). Zde už nejsou žádní aktivně léčení pacienti.

ZEUS: neintervennční studie probíhající v Německu, do které je v současné době zařazeno 609 pacientů. Držitel rozhodnutí o registraci plánuje z důvodu pozastavení přípravku v EU studii ukončit.

Výbor PRAC pečlivě posoudil výše uvedené případy, pravděpodobný mechanismus účinku těchto nežádoucích účinků spolu s možnými autoimunitními nebo imunitně zprostředkovanými reakcemi, které zřejmě souvisejí s přípravkem Zinbryta, mechanismus účinku přípravku, biologickou věrohodnost a fakt, že v tomto stadiu nelze předpokládat žádná opatření k minimalizaci rizik, která by předcházela vzniku těchto rizik u pacientů léčených daklizumabem beta. Na základě všech výše uvedených skutečností a po pečlivém posouzení všech dostupných dat je výbor PRAC v tomto stadiu toho názoru, že poměr přínosů a rizik přípravku není nadále příznivý a že jsou na ochranu pacientů nutná okamžitá opatření v souladu s čl. 20 odst. 3 nařízení (ES) č. 726/2004 s přihlédnutím k důvodům stanoveným v člincích 116 a 117 směrnice 2001/83/ES. Používání a registraci přípravku Zinbryta je třeba pozastavit a přípravek stáhnout z trhu na úrovni lékáren a nemocnic.

Kromě toho nemá být léčba přípravkem Zinbryta zahájena u žádného nového pacienta. Zdravotníci pracovníci by měli kontaktovat pacienty, kteří jsou v současné době léčení přípravkem Zinbryta, ukončit jejich léčbu a naléhavě zvážit alternativní léčbu. Pacienty, kteří ukončí léčbu, je nutné sledovat nejméně 6 měsíců, protože příznaky se mohou objevit i po vysazení přípravku Zinbryta.

Výbor PRAC zvážil alternativní terapeutické možnosti v různých stádiích nebo při různých projevech onemocnění. Dále vzal výbor PRAC v úvahu, že přerušeni léčby u pacientů, u nichž je onemocnění daklizumabem beta dobře kompenzováno, může vyvolat relapsy, domnívá se však, že závažné riziko autoimunitních a imunitně zprostředkovaných reakcí převažuje přínos, který by daklizumab beta mohl přinést pacientům s relapsem ve schválené indikaci.

Bylo konstatováno, že probíhají klinické studie, v nichž držitel rozhodnutí o registraci, jak informoval výbor PRAC, ukončí léčbu daklizumabem beta. Jednat by měly i příslušné vnitrostátní orgány, které jsou zodpovědné za dohled na těchto klinickými studii.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k těmto důvodům:

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 vyplývající z farmakovigilančních údajů o přípravku Zinbryta, zejména o potřebě prozatímních opatření v souladu s čl. 20 odst. 3 nařízení (ES) č. 726/2004 s přihlédnutím k důvodům stanoveným v člincích 116 a 117 směrnice 2001/83/ES,

- výbor PRAC zkontroloval všechny dostupné údaje včetně údajů, které poskytl držitel rozhodnutí o registraci jako písemné a ústní vysvětlení k 12 případům závažné encefalitidy a meningoencefalitidy (z nichž byly tři smrtelné) hlášeným od udělení registrace, a údajů o bezpečnosti z klinických studií z hlediska celkového rizika imunitně zprostředkovaných poruch s postižením centrálního nervového systému při léčbě přípravkem Zinbryta. Výbor PRAC dospěl k závěru, že tyto nežádoucí účinky by mohly kauzálně souviset s přípravkem Zinbryta,
- kromě toho výbor PRAC také zvážil známou závažnou jaterní toxicitu spojenou s přípravkem Zinbryta i další potenciální imunitně zprostředkované poruchy postihující jiné orgány než mozek a játra,
- na základě výše uvedeného se výbor PRAC domnívá, že poměr přínosů a rizik přípravku Zinbryta není nadále příznivý a že jsou nutná okamžitá opatření na ochranu pacientů,
- výbor PRAC doporučil pozastavit používání a registraci přípravku Zinbryta a stáhnout všechny šarže tohoto léčivého přípravku z trhu až po úroveň lékáren a nemocnic,
- výbor PRAC navíc doporučil, aby byla zdravotnickým pracovníkům rozeslána informace o rizicích souvisejících s přípravkem Zinbryta a poskytnuty pokyny týkající se vysazení léčby a následného sledování pacientů, kteří užívali přípravek Zinbryta.