

Príloha I

Vedecké závery

Vedecké závery

Daklizumab beta je humanizovaná monoklonálna protilátka IgG1, ktorá moduluje signalizáciu IL-2 blokovaním vysoko afinitného receptora IL-2 závislého od antigénu CD25, čoho výsledkom sú vyššie hladiny IL-2 dostupné na signalizáciu cez stredne afinitný receptor IL-2. Kľúčové účinky takejto modulácie dráhy receptora IL-2, ktoré potenciálne súvisia s terapeutickými účinkami daklizumabu beta pri skleróze multiplex (SM), zahŕňajú selektívny antagonizmus v odpovediach aktivovaných T-buniek a expanziu imunoregulačných CD56^{svetlé} NK (prirodzené zabíjače)-buniek, čím bolo preukázané selektívne zníženie aktivovaných T- buniek. Predpokladá sa, že spoločne tieto imunomodulačné účinky daklizumabu beta znižujú patológiu centrálného nervového systému CNS pri SM, čím znižujú výskyt relapsov a progresiu zneschopenia.

Liek Zinbryta (daklizumab beta) je v Európskej únii (EÚ) povolený od 1. júla 2016. Od novembra 2017 dostalo liek Zinbryta 2 251 pacientov v rámci programu klinického rozvoja. Expozícia po uvedení na trh v Európskom hospodárskom priestore (EHP) sa odhaduje na 3 290 pacientov (z toho približne 2 890 pacientov v Nemecku) a 5 086 pacientov na celom svete. V Európskej únii sa daklizumab od 30. novembra 2017 predáva v Belgicku, Dánsku, vo Fínsku, v Holandsku, Írsku, Nemecku, Nórsku, Poľsku, Rakúsku, Slovinsku, Spojenom kráľovstve, vo Švédsku a v Taliansku. Pôvodne bol indikovaný u dospelých na liečbu relapsujúcich foriem sklerózy multiplex (RMS). Výsledkom prieskumu výboru PRAC, ktorý sa skončil 31. októbra 2017 (v dôsledku prípadov poranenia pečene sprostredkovaných imunitným systémom) bolo obmedzenie indikácie na liečbu dospelých pacientov s relapsujúcimi formami sklerózy multiplex, u ktorých došlo k neprimeranej odpovedi na minimálne dve terapie modifikujúce chorobu (DMT) a pre ktorých bola liečba akoukoľvek inou DMT kontraindikovaná alebo inak nevhodná. Liek sa používa vo forme 150 mg dávky podávanej pod kožu raz za mesiac.

20. februára 2018 inštitút Paula Ehrlicha (PEI) informoval Európsku agentúru pre lieky o piatich pacientoch liečených v rokoch 2016 a 2017 daklizumabom beta v Nemecku, u ktorých došlo po začatí liečby k zhoršeniu choroby. Klinickú situáciu nezlepšilo ani okamžité podanie kortikosteroidov a/alebo placebo. Bola získaná biopsia mozgu, ktorá ukázala neočakávaný nález masívneho zápalu a eozinofilné granulocyty (neočakávané u pacientov s SM). Štyria z piatich pacientov mali aj horúčku, leukocytózu, vyrážku/kožné reakcie, čím pravdepodobne splnili kritériá liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS). Okrem to 22. februára PEI informoval o 2 nových prípadoch choroby spôsobenej poruchou imunity s postihnutím CNS.

Z hľadiska závažnosti nahlásených reakcií a biologickej hodnovernosti je potrebné preskúmať riziko encefalitídy spôsobenej poruchou imunity a jej vplyv na vyváženosť prínosu a rizika lieku a tiež je potrebné zhodnotiť vhodnosť opatrení na minimalizáciu rizík v súvislosti s postihnutím CNS spôsobeným poruchou imunity (encefalitída).

Dňa 26. februára 2018 požiadala Európska komisia podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 agentúru o stanovisko, či sa povolenie na uvedenie lieku Zinbryta na trh má zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť. Európska komisia okrem toho požiadala agentúru, aby čo najskôr vydala stanovisko, či sú na ochranu verejného zdravia potrebné predbežné opatrenia.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Predpokladá sa, že daklizumab beta účinkuje pri SM prostredníctvom imunomodulačných mechanizmov. V malom množstve boli hlásené ochorenie spôsobené poruchou imunity alebo autoimunitné ochorenie, ako je okrem iného napríklad cukrovka I. typu, kolitída, autoimunitná tyreoiditída, pankreatitída, glomerulonefritída. Ako už je známe, s liečbou daklizumabom beta súvisí autoimunitná hemolytická anémia. Je hodnoverné, že imunomodulačné účinky lieku spôsobujú

nežiaduce účinky spôsobené poruchou imunity, ako je napríklad autoimunitná hepatitída, a mohli by súvisieť s nahlásenými prípadmi encefalitídy a/alebo meningoencefalitídy.

Pri druhom periodickom rozbere bezpečnosti lieku (PSUR) (obdobie od 27. novembra 2016 do 26. mája 2017) preukázala revízia prípadov autoimunitnej encefalitídy a iných porúch spôsobených poruchou imunity, že bola nahlásená široká škála porúch spôsobených poruchou imunity (ako napríklad seronegatívna artritída, krvná dyskrázia, poruchy štítnej žľazy, glomerulonefritída a poruchy kože a podkožného tkaniva). Aj keď počet individuálnych hlásení každej choroby bol v absolútnom vyjadrení nízky, celkovo došlo k veľkému počtu autoimunitných udalostí potenciálne súvisiacich s liečbou daklizumabom beta. Predloženie ďalších informácií o týchto udalostiach spôsobených poruchou imunitného systému držiteľovi povolenia na uvedenie na trh sa požadovalo pri treťom PSUR. Pri treťom PSUR (obdobie od 27. mája 2017 do 26. novembra 2017) došlo aj k niekoľkým prípadom neočakávaných úmrtí pripisovaným cerebrálnym príhodám, ale bez podrobných informácií, ktoré by umožnili dospieť k záveru, že možno vylúčiť encefalitídu.

Celkovo bolo u pacientov so sklerózou multiplex liečených daklizumabom beta zistených 12 prípadov encefalitídy alebo encefalopatie. Tieto prípady sa týkali 10 žien, 1 muža (a 1 neznámeho) vo veku 30 až 69 rokov, k 9 prípadom došlo v Nemecku, k 2 v USA a k 1 v Španielsku. Vo všetkých prípadoch išlo o spontánne hlásenia okrem hlásenia v prípade zo Španielska, ku ktorému došlo pri rozšírení klinického skúšania. Počet prijatých dávok pred udalosťou bol nahlásený vo všetkých prípadoch, okrem dvoch, a pohyboval sa v rozsahu od 1 do 8 dávok s výnimkou pacienta v Španielsku, ktorý užíval daklizumab beta 4 roky.

U niektorých z týchto pacientov nedošlo k zlepšeniu napriek liečbe kortikosteroidmi a/alebo plazmaferézou, u týchto pacientov bola získaná biopsia mozgu, ktorá ukázala neočakávané zistenie masívneho zápalu a eozinofilné granulocyty. Najmenej u piatich z týchto pacientov sa vyskytli klinické príznaky kompatibilné s „vyrážkou z liekov spolu s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)“, z ktorých jeden bol potvrdený biopsiou kože a v jednom prípade bolo vysoké podozrenie.

V troch z týchto prípadov došlo k úmrtiu, pacienti v dvoch prípadoch sú stále intubovaní, v jednom prípade má pacient skóre 9,5 podľa rozšírenej stupnice stavu invalidity (EDSS), 1 sa zotavil s následkami, 1 sa čiastočne zotavil a u zvyšných prípadov je výsledok neznámy.

Výbor PRAC prediskutoval možnosť príčinného vzťahu týchto nežiaducich reakcií, ako aj možný mechanizmus, ktorý ich mohol spustiť. Bolo potvrdené, že mechanizmus pôsobenia daklizumabu beta je komplexný. Daklizumab beta sa viaže na subjednotku alfa (CD25) vysoko afinitného receptora interleukín-2 (IL-2). Daklizumab beta blokuje antigén CD25 (subjednotka alfa vysoko afinitného receptora IL-2), čím znižuje počet a funkciu regulačných T-buniek CD4+CD25+FoxP3+Treg a zabezpečuje aktiváciu a expanziu NK buniek CD56. Tento účinok pravdepodobne sprostredkováva nadmerný IL-2 vytvoreným aktivovanými T bunkami, ktorý sa nemôže naviazať na vysoko afinitné receptory IL-2, ale môže sa viazať na stredné receptory IL-2. Aktivácia a expanzia buniek NK môže viesť k vyššej cytotoxickej reakcii, ktorá môže spôsobiť patogenézu autoimunitnej hepatitídy a iných autoimunitných chorôb. Pravdepodobne tento mechanizmus je hodnoverný, čo je potrebné ďalej preskúmať.

Celkovo bolo nahlásených 12 prípadov závažných a potenciálne smrteľných udalostí spôsobených poruchou imunity postihujúcou CNS s príznakmi kompatibilnými s relapsom SM, ktoré boli neskôr vysvetlené neočakávanými zisteniami v neuropatológii s prevažne zápalovým procesom a eozinofilnými granulocytmi. Tieto prípady charakterizuje strnulá progresia a prípadne smrť alebo zneschopnenie. K takejto nepriaznivej reakcii dochádza neočakávane a v danej fáze nebilo určené žiadne opatrenie, ktoré by zmiernilo riziko.

Analýza údajov PSUR ďalej naznačuje, že po užívaní lieku Zinbryta bola nahlásená škála porúch spôsobených poruchou imunity aj u iných orgánov, než je mozog a pečeň. Aj keď počet porúch je v absolútnom vyjadrení nízky, vyvoláva obavy, že uvedené poruchy by mohli byť vyvolané účinkami spôsobenými poruchou imunity, a mohli by kauzálne súvisieť s liekom Zinbryta.

Bolo uvedené, že v súčasnosti prebiehajú tri klinické skúšania:

ROZSAH: rozšírené skúšanie na zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti u pacientov z pilotných skúšaní. Prebieha v 9 štátoch na viac ako 400 pacientoch. Z dôvodu záveru predchádzajúcej žiadosti o súhlas a na základe klinických charakteristík pacientov sa držiteľ povolenia na uvedenie na trh už v januári 2018 rozhodol zastaviť toto skúšanie do 30. marca 2018;

UDRŽANIE: Fáza 3b otvoreného skúšania na zhodnotenie účinnosti a bezpečnosti daklizumabu beta u pacientov, ktorí začali tento liek užívať po natalizumabu v piatich štátoch, troch v EÚ (DE, IT a UK). Nie sú v nej žiadni aktívni pacienti.

ZEUS: neintervenčné skúšanie v Nemecku v súčasnosti so 609 prihlásenými pacientmi. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh plánuje ukončiť skúšanie v dôsledku pozastavenia lieku v EÚ.

Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) dôsledne zvážil vyššie uvedené prípady, pravdepodobný mechanizmus pôsobenia pri týchto nepriaznivých udalostiach, ako aj existujúce riziko autoimunitných reakcií alebo reakcií spôsobených poruchou imunity, ktoré údajne súvisia s liekom Zinbryta, mechanizmus pôsobenia lieku, biologickú hodnovernosť i to, že nie je možné predpokladať žiadne opatrenia na minimalizáciu rizík (RMM), ktoré by v tomto štádiu zabránili výskytu takýchto rizík u pacientov liečených daklizumabom beta. Na základe všetkých uvedených informácií a po dôslednom zhodnotení všetkých dostupných údajov výbor PRAC usúdil, že v tomto štádiu už vyváženosť prínosu a rizika lieku nie je priaznivá a že v súlade s článkom 20 ods. 3 nariadenia (ES) č. 726/2004 pri zohľadnení dôvodov uvedených v článkoch 116 a 117 smernice 2001/83/ES sú potrebné naliehavé opatrenia na ochranu pacientov. Používanie a oprávnenie na uvedenie lieku Zinbryta na trh je potrebné pozastaviť a liek musí byť stiahnutý z trhu na úrovni lekární a nemocníc.

Okrem toho sa nesmie začať liečba liekom Zinbryta u žiadnych nových pacientov. Zdravotnícki pracovníci sa musia spojiť s pacientmi, ktorí sú v súčasnosti liečení liekom Zinbryta, a bezodkladne zastaviť ich liečbu a zvážiť alternatívy. Pacienti, ktorí ukončia liečbu, musia byť najmenej 6 mesiacov ďalej sledovaní, keďže príznaky sa môžu objaviť aj po ukončení liečby týmto liekom.

Výbor PRAC zvážil alternatívne možnosti liečby v rôznych štádiách alebo prejavy ochorenia. Výbor okrem toho PRAC vzal do úvahy, že ukončenie liečby u pacientov, u ktorých je ochorenie dobre kontrolované daklizumabom beta, môže vyvolať relapsy, avšak usúdil, že závažné riziko autoimunitných reakcií alebo reakcií spôsobených poruchou imunity preváži prínos daklizumabu beta u pacientov s relapsom, u ktorých je povolená indikácia.

Ako už bolo uvedené, prebiehajú klinické skúšania, pri ktorých držiteľ povolenia na uvedenie na trh informoval výbor PRAC o plánovanom ukončení liečby daklizumabom beta. Zodpovedajúcim spôsobom musia konať aj vnútroštátne príslušné orgány, ktoré sú kompetentné na vykonávanie regulačného dohľadu na týmito klinickými skúšaniami.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Kedže:

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 vyplývajúci z farmakovigilančných údajov lieku Zinbryta, konkrétne v súvislosti s potrebou predbežných

opatrení v súlade s článkom 20 ods. 3 nariadenia (ES) č. 726/2004 na základe odôvodnení uvedených v článkoch 116 a 117 smernice 2001/83/ES,

- výbor PRAC preskúmal všetky dostupné údaje vrátane údajov, ktoré písomne a v ústnom vysvetlení poskytol držiteľ povolenia na uvedenie na trh k 12 prípadom závažnej encefalitídy a meningoencefalitídy (z ktorých 3 boli smrteľné) nahláseným od prvého povolenia uvedenia na trh a bezpečnostných údajov z klinických skúšaní v súvislosti s celkovým rizikom porúch spôsobených poruchami imunity s postihnutím CNS počas liečby liekom Zinbryta. Výbor PRAC dospel k záveru, že tieto nežiaduce reakcie môžu byť v príčinnej súvislosti s liekom Zinbryta,
- výbor PRAC okrem toho vzal na vedomie aj známe závažné toxické pôsobenie na pečeň spôsobené poruchou imunity súvisiace s liekom Zinbryta, ako aj iné poruchy spôsobené poruchou imunity s vplyvom na iné orgány než mozog a pečeň,
- na základe vyššie uvedených skutočností výbor PRAC vzal na vedomie, že vyváženosť prínosu a rizika lieku Zinbryta už nie je priaznivá a je potrebné prijať naliehavé opatrenia na ochranu pacientov,
- výbor PRAC odporučil pozastaviť používanie lieku Zinbryta a jeho povolenie na uvedenie na trh a stiahnuť všetky šarže lieku z trhu až do úrovne lekární a nemocníc,
- výbor ďalej odporučil distribuovať oznámenie pre zdravotníckych odborníkov, v ktorom ich informuje o rizikách súvisiacich s liekom Zinbryta a poskytne pokyny súvisiace s ukončením liečby a následnou kontrolou pacientov, ktorí liek Zinbryta užívali.