

**Příloha IV**  
**Vědecké závěry**

## Vědecké závěry

Dne 7. června 2017 byla Evropská komise (ES) informována o případu úmrtí v důsledku fulminantního selhání jater u pacienta léčeného daklizumabem v rámci průběžné observační studie, a to i přes měsíčně prováděné testy funkce jater v souladu s doporučeními uvedenými v informaci o přípravku. Kromě toho byly v klinických studiích v první pravidelně aktualizované zprávě o bezpečnosti (PSUR) hlášeny 4 případy závažného poškození jater.

Zvýšení transamináz a závažné poškození jater jsou známými riziky souvisejícími s léčbou přípravkem Zinbryta (daklizumab), přičemž byla v tomto ohledu provedena řada opatření k minimalizaci rizik, včetně měsíčního sledování funkce jater. Vzhledem k závažnosti zaznamenaných reakcí, které v jednom případě vedly k úmrtí pacienta navzdory dodržení doporučených opatření k minimalizaci rizik, se Evropská komise domnívá, že je třeba přezkoumat dopad rizika poškození jater na poměr přínosů a rizik léčivého přípravku a na přiměřenost souvisejících opatření k minimalizaci rizik.

Dne 9. června 2017 zahájila Evropská komise na základě farmakovigilančních údajů postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 a požádala výbor PRAC - Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv o hodnocení vlivu výše uvedených skutečností na poměr přínosů a rizik přípravku Zinbryta (daklizumab) a o vydání doporučení, zda by měla být příslušná rozhodnutí o registraci zachována, pozměněna, pozastavena nebo zrušena. Evropská komise kromě toho požádala agenturu o předložení stanoviska, zda je nutné přijmout prozatímní opatření k ochraně veřejného zdraví. Aktuální doporučení se týká pouze prozatímních opatření doporučených výborem PRAC pro daklizumab na základě předběžných údajů, které jsou v současné době k dispozici.

### **Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC**

Zinbryta (daklizumab) je centrálně registrovaný léčivý přípravek indikovaný u dospělých pacientů k léčbě relabujících forem roztroušené sklerózy.

Výbor PRAC zvažoval předběžné nové bezpečnostní údaje o nedávném fatálním případě fulminantního selhání jater a o případech závažného poškození jater, k nimž došlo po udělení registrace, v souvislosti s údaji získanými během klinického vývoje daklizumabu.

Účinnost daklizumabu byla prokázána ve dvou pivotních studiích u pacientů s relabující remitující roztroušenou sklerózou, které vedly k indikaci relapsu roztroušené sklerózy. V průběhu klinického vývoje byla jako významná rizika identifikována zvýšené hodnoty transamináz a závažné poškození jater. Většina zjištění se týkala zvýšení asymptomatických transamináz, nízká incidence závažných onemocnění jater a vzácný výskyt fatálního selhání jater (autoimunitní hepatitidy) však byly uznány jako významné riziko při užívání daklizumabu. Po udělení původní registrace byly hlášeny další závažné případy poškození jater, včetně fatálního případu navzdory pokusu o transplantaci jater. Pozoruhodný je pro tento fatální případ výskyt rychlého fulminantního selhání jater v situaci, kdy bylo prováděno doporučené sledování funkce jater a pacient souběžně užíval jiný léčivý přípravek, o němž je známo, že je spojen s hepatotoxicitou.

Zavedená opatření k minimalizaci rizik, zejména měsíční jaterní testy, nebyly účinné a nedokázaly zabránit fatálnímu případu fulminantního selhání jater. Přestože je sledování funkce jater nadále důležitým opatřením k detekci poškození jater a pravděpodobně snižuje výskyt závažných případů, není v této fázi jasné, zda by určitý alternativní režim sledování s jistotou zabránil dalším závažným případům. I když jsou rozsah a povaha předmětného rizika důkladně přezkoumávány, přičemž je zároveň zvažována závažnost tohoto rizika, nelze v této fázi identifikovat další opatření k minimalizaci rizik, která by byla natolik účinná, aby s jistotou zabránila jakýmkoliv novým závažným případům. Výbor PRAC se proto domnívá, že je nezbytné dočasně omezit používání daklizumabu omezením jeho indikace a zamezením jeho použití u pacientů s potenciálními predispozicemi k poškození jater

a poskytnout další doporučení zdravotnickým pracovníkům a pacientům v souvislosti s řízením tohoto rizika.

Výbor PRAC zvážil alternativní možnosti léčby pro různá stadia nebo projevy relabující roztroušené sklerózy a skutečnost, že omezení přístupu k daklizumabu může některým pacientům znemožnit jednu z možností léčby tohoto onemocnění. Výbor PRAC dále vzal v úvahu skutečnost, že přerušení léčby u pacientů, jejichž onemocnění je dobře kontrolováno daklizumabem, může vyvolat relapsy. Vzhledem k vážnému riziku poškození jater společně s přínosem, který může daklizumab přinášet pacientům s relabující roztroušenou sklerózou, výbor PRAC doporučil, aby použití daklizumabu bylo dočasně omezeno na dospělé pacienty s vysoce aktivní relabující roztroušenou sklerózou navzdory úplnému a přiměřenému průběhu léčby alespoň jednou léčbou modifikující onemocnění nebo s rychle se vyvíjejícím závažným relapsem roztroušené sklerózy, pro které nejsou vhodné jiné léčby modifikující onemocnění.

Výbor PRAC konstatoval, že jaterní nálezy pozorované v průběhu programu klinického vývoje vedly v době udělení původní registrace přípravku k tomu, že do informací o přípravku bylo zařazeno upozornění, že léčba pacientů s již existujícím těžkým poškozením jater není vhodná a že pacienti s již existujícím mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater musí být sledováni. Vzhledem k nedostatku klinických údajů u pacientů s již existujícím významným onemocněním jater, jelikož tito pacienti byli z klinických studií vyloučeni, k zaznamenání nových závažných případů onemocnění jater a ke skutečnosti, že před zahájením léčby u pacienta, který zemřel na fulminantní selhání jater, bylo zaznamenáno mírné zvýšení sérových transamináz, doporučil výbor PRAC jako prozatímní opatření, aby daklizumab byl kontraindikován u všech pacientů s již existujícím onemocněním jater nebo poruchou funkce jater, zatímco charakter hepatotoxicity a možný mechanismus účinku jsou nadále předmětem zkoumání.

Vzhledem k omezené indikaci a kontraindikaci u pacientů s již existujícím onemocněním jater nebo poruchou funkce jater doporučil výbor PRAC lékařům, aby s přihlédnutím k prozatímním opatřením doporučeným výborem PRAC neprodleně přehodnotili, zda je daklizumab i nadále vhodnou možností léčby, a to u všech svých pacientů léčených tímto léčivým přípravkem.

V případě úmrtí, které je předmětem přezkoumání, byly před podáním dávky daklizumabu zjištěny normální hladiny sérových transamináz, což však nezabránilo selhání jater. Z tohoto důvodu by se mělo ve sledování hladin sérových transamináz pokračovat minimálně jednou měsíčně i častěji, jak je klinicky indikováno, a kromě toho by měly být zjišťovány také hladiny bilirubinu. Kromě toho je klíčovou součástí minimalizace rizika poškození jater daklizumabem rychlé rozpoznání známek a příznaků poškození jater, které je třeba sledovat u všech pacientů. Pacienti vykazující známky a příznaky poškození jater by měli být neprodleně vyšetřeni hepatologem.

Analýzy provedené v rámci programu klinického vývoje s cílem posoudit potenciální interakce daklizumabu s potenciálně hepatotoxickými léčivými přípravky nepřinesly jasné důkazy o zvýšení rizika poškození jater při souběžném užívání hepatotoxických léčivých přípravků. U pacientů zařazených do skupin, kterým byl podáván daklizumab, však došlo k řadě závažných jaterních příhod při souběžném podávání léčivých přípravků se známým hepatotoxickým potenciálem, včetně jedné fatální autoimunitní hepatitidy a jednoho nefatálního selhání jater, které posuzující výbor vyhodnotil jako případ pravděpodobně splňující Hyovo pravidlo (indikátor závažného poškození jater vyvolaného léčivými přípravky). To bylo zaznamenáno také v závažných případech, k nimž došlo po registraci přípravku, včetně fatálního případu. Role souběžného užívání hepatotoxických léčivých přípravků tedy není zcela objasněna, při souběžném užívání s daklizumabem je proto nutné postupovat s obezřetností. Dále bylo konstatováno, že autoimunitní tyroiditida byla hlášena při nedávném fatálním případě, stejně jako v jednom z případů posouzených jako případ splňující Hyovo pravidlo. Z tohoto důvodu se zahájení léčby nedoporučuje u pacientů s anamnézou souběžných autoimunitních onemocnění. Lékaři

by tedy měli zvážit přerušeni léčby daklizumabem, pokud nebylo dosaženo odpovídající terapeutické reakce.

Zdravotníci pracovníci i pacienti by měli být informováni o fatálním případě fulminantního selhání jater, k němuž došlo po registraci přípravku, o častém riziku hepatitidy a frekvenci závažných případů poškození jater aktualizované na základě nových případů. Případy závažného poškození jater se vyskytly kdykoliv v rozmezí mezi zahájením léčby a uplynutím několika měsíců po přerušeni léčby, přičemž na základě případů pozorovaných v klinických studiích nebylo možné definovat jakoukoliv určitou dobu náchylnosti k tomuto poškození. Limitní hodnota zvýšení transamináz u pacientů nezahrnutých do klinických studií, u nichž se tedy nedoporučuje zahájení léčby, by měla být korigována z více než dvojnásobku běžné horní hranice na hodnotu vyšší nebo rovnou dvojnásobku této hranice.

Výše uvedená prozatímní opatření by se měla projevit v informacích o přípravku pro daklizumab a zdravotníci pracovníci by o nich měli být informováni formou dopisu. Přiměřenost těchto prozatímních opatření bude přezkoumána v rámci probíhajícího postupu podle článku 20.

### **Zdůvodnění doporučení výboru PRAC**

Vzhledem k tomu, že

- Výbor PRAC zvážil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 vyplývající z farmakovigilančních údajů, zejména pokud jde o potřebu prozatímních opatření v souladu s čl. 20 odst. 3 nařízení (ES) č. 726/2004 pro přípravek Zinbryta (daklizumab).
- Výbor PRAC přezkoumal předběžné údaje poskytnuté držitelem rozhodnutí o registraci v případech závažného poškození jater hlášených od data původní registrace v souvislosti s dostupnými bezpečnostními údaji z klinických studií předložených na podporu původní registrace ve vztahu k celkovému riziku poškození jater daklizumabem.
- Výbor PRAC konstatoval, že došlo k fatálnímu případu fulminantního selhání jater, a to navzdory dodržení podmínek registrace a doporučených opatření k minimalizaci rizik, včetně sledování funkce jater. S ohledem na tuto skutečnost a vzhledem k tomu, že rozsah a povaha rizika poškození jater jsou nadále zkoumány, výbor PRAC usoudil, že k omezení používání daklizumabu jsou nezbytná prozatímní opatření.
- Výbor PRAC jako předběžné opatření doporučil změnu indikace daklizumabu za účelem omezení jeho používání u dospělých pacientů s vysoce aktivním relabujícím onemocněním navzdory předchozí léčbě alespoň jednou léčbou modifikující onemocnění nebo s rychle se vyvíjejícím závažným relapsem roztroušené sklerózy, pro které nejsou vhodné jiné léčby modifikující onemocnění. Výbor PRAC rovněž usoudil, že daklizumab by měl být kontraindikován u pacientů s již existujícím onemocněním jater nebo poruchou funkce jater.
- Výbor PRAC navíc jako prozatímní opatření k další minimalizaci rizika poškození jater doporučil upravit stávající upozornění tak, aby náležitě zahrnovala, že všichni pacienti mají být sledováni z hlediska známek a příznaků poškození jater, že testování funkce jater má být prováděno minimálně jednou měsíčně, že pacienti mají být v případě známek nebo příznaků naznačujících takové poškození neprodleně vyšetřeni hepatologem a že u pacientů s jinými autoimunitními onemocněními se zahájení této léčby nedoporučuje. Opatrnosti je zapotřebí také při souběžném užívání léčivých přípravků se známým hepatotoxickým potenciálem. Kromě toho je třeba zvážit přerušeni léčby v případě, že není dosaženo odpovídající terapeutické reakce.

Na základě výše uvedeného zastává výbor stanovisko, že poměr přínosů a rizik přípravku Zinbryta (daklizumab) zůstává příznivý, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny

schválené prozatímní změny. Výbor proto doporučuje změnu v registraci přípravku Zinbryta (daklizumab).

Tímto doporučením není dotčeno konečné rozhodnutí v rámci probíhajícího postupu podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004.