

Príloha IV
Vedecké závery

Vedecké závery

Dňa 7. júna 2017 bola Európska komisia (EK) informovaná o smrteľnom prípade fulminantného zlyhania pečene u pacienta liečeného daklizumabom v prebiehajúcej pozorovacej štúdiu, a to aj napriek mesačnému testovaniu funkcie pečene, ktoré sa vykonávalo v súlade s odporúčaniami uvedenými v informáciách o lieku. Okrem toho, v prvej periodickej aktualizovanej správe o bezpečnosti lieku (PSUR) boli uvedené štyri prípady závažného poškodenia pečene, ktoré boli hlásené z klinických skúšaní.

Zvýšená hladina transamináz a závažné poškodenie pečene sú známymi rizikami súvisiacimi s liečbou liekom Zinbryta (daklizumab), a preto sa zaviedlo niekoľko činností na minimalizáciu rizík vrátane mesačného sledovania funkcie pečene. Vzhľadom na závažnosť hlásených reakcií, ktoré v jednom prípade viedli k úmrtiu napriek dodržaniu odporúčaných opatrení na minimalizáciu rizika, však Európska komisia usúdila, že sa má preskúmať vplyv rizika poškodenia pečene na pomer prínosu a rizika lieku a primeranosť súvisiacich činností na minimalizáciu rizika.

Európska komisia preto 9. júna 2017 začala postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 vyplývajúci z farmakovigilančných údajov a požiadala výbor PRAC, aby posúdil vplyv uvedených výhrad na pomer prínosu a rizika lieku Zinbryta (daklizumab) a aby vydal odporúčanie, či sa majú príslušné povolenia na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť. Európska komisia okrem toho požiadala agentúru, aby vydala stanovisko, či sú na ochranu verejného zdravia potrebné predbežné opatrenia. Súčasné odporúčanie sa týka len predbežných opatrení odporúčaných výborom PRAC pre daklizumab na základe predbežných údajov dostupných v tomto čase.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Liek Zinbryta (daklizumab) je centrálné povolený liek indikovaný u dospelých pacientov na liečbu relapsujúcich foriem roztrúsenej sklerózy (RMS).

Výbor PRAC vzal na vedomie predbežné nové bezpečnostné údaje o nedávnom smrteľnom prípade fulminantného zlyhania pečene a o prípadoch závažného poškodenia pečene, ktoré sa vyskytli od vydania povolenia na uvedenie lieku na trh v kontexte údajov vygenerovaných počas klinického vývoja daklizumabu.

Účinnosť daklizumabu sa preukázala v dvoch hlavných štúdiách u pacientov s relapsujúco-remitujúcou roztrúsenou sklerózou, čo viedlo k indikácii pri relapsujúcej roztrúsenej skleróze. Počas klinického vývoja boli zvýšená hladina transamináz a závažné poškodenie pečene označené ako dôležité identifikované riziká. Väčšina zistení sa týkala asymptomatického zvýšenia hladiny transamináz, avšak nízky výskyt závažných hepatálnych udalostí a zriedkavý výskyt smrteľného zlyhania pečene (autoimunitná hepatitída) sa uznali ako dôležité riziká súvisiace s daklizumabom. Od vydania pôvodného povolenia na uvedenie lieku na trh boli hlásené ďalšie závažné prípady poškodenia pečene vrátane smrteľného prípadu napriek pokusu o transplantáciu pečene. Pri tomto smrteľnom prípade sa vyskytlo rýchle fulminantné zlyhanie pečene v podmienkach odporúčaného sledovania funkcie pečene a súbežného použitia iného lieku, o ktorom je známe, že súvisí s hepatotoxicitou.

Zavedené činnosti na minimalizáciu rizika, najmä mesačné testovanie pečene, neboli účinné na zabránenie smrteľnému prípadu fulminantného zlyhania pečene. Hoci je sledovanie funkcie pečene naďalej dôležitým opatrením na zistenie poškodenia pečene a pravdepodobne zníži výskyt závažných prípadov, v tomto štádiu nie je jasné, či by nejaký iný režim sledovania nevyhnutne zabránil ďalším závažným prípadom. Aj keď sa dôkladne skúma rozsah a povaha rizika, vzhľadom na závažnosť rizika a vzhľadom na to, že v tomto štádiu sa nemôžu identifikovať ďalšie opatrenia na minimalizovanie rizika, ktoré by boli určite účinné na zabránenie akýmkoľvek novým závažným prípadom, výbor PRAC usúdil, že je nevyhnutné predbežne obmedziť používanie daklizumabu obmedzením indikácie a zabránením

používaniu lieku u pacientov, ktorí sú potenciálne predisponovaní na poškodenie pečene a poskytnúť ďalšie odporúčania pre zdravotníckych pracovníkov (HCP) a pacientov pri riadení tohto rizika.

Výbor PRAC posúdil alternatívne možnosti liečby pre rôzne stupne alebo prejavy RMS, ako aj skutočnosť, že obmedzenie prístupu k daklizumabu môže niektorým pacientom odoprieť možnosť liečby na toto ochorenie. Výbor PRAC okrem toho usúdil, že prerušenie liečby u pacientov, ktorých ochorenie je dobre kontrolované daklizumabom, môže vyvolať relapsy. Teda vzhľadom na závažné riziko poškodenia pečene spolu s prínosom, ktorý daklizumab môže poskytnúť pacientom s RMS, výbor PRAC odporučil, aby použitie daklizumabu bolo predbežne obmedzené na dospelých pacientov s vysoko aktívnou RMS napriek úplnému a primeranému priebehu liečby aspoň jednou liečbou modifikujúcou ochorenie (DMT) alebo s rýchlo sa vyvíjajúcou závažnou relapsujúcou roztrúsenou sklerózou, pre ktorých nie sú vhodné iné terapie DMT.

Výbor PRAC konštatoval, že zistenia týkajúce sa pečene pozorované počas klinického vývojového programu viedli v čase vydania pôvodného povolenia na uvedenie lieku na trh k uvedeniu upozornenia v informáciách o lieku, že liečba pacientov s existujúcou závažnou poruchou funkcie pečene nie je vhodná a že pacienti s existujúcou miernou alebo stredne závažnou poruchou funkcie pečene majú byť sledovaní. Vzhľadom na nedostatok klinických údajov u pacientov trpiacich významnými ochoreniami pečene, ktorí boli vylúčení z klinických skúšaní, vzhľadom na nové závažné hepatálne prípady a vzhľadom na to, že u pacienta, ktorý zomrel v dôsledku fulminantného zlyhania pečene, bolo pred začatím liečby hlásené mierne zvýšenie sérovej hladiny transamináz, výbor PRAC v rámci predbežného opatrenia odporučil, aby bol daklizumab kontraindikovaný u všetkých pacientov s existujúcim ochorením pečene alebo s poruchou funkcie pečene, zatiaľ čo sa ďalej skúma vzorec hepatotoxicity a možný mechanizmus účinku.

Vzhľadom na obmedzenú indikáciu a kontraindikáciu u pacientov s existujúcim ochorením pečene alebo s poruchou funkcie pečene výbor PRAC odporučil, aby lekári urýchlene prehodnotili, či je daklizumab naďalej vhodnou možnosťou liečby v prípade každého z ich pacientov, ktorí sú v súčasnosti liečení týmto liekom, pričom vezmú do úvahy predbežné opatrenia odporúčané výborom PRAC.

Pokiaľ ide o skúmaný smrteľný prípad, zistenie normálnej sérovej hladiny transamináz pred podaním dávky daklizumabu nezabránilo zlyhaniu pečene. Preto sa majú naďalej aspoň raz mesačne skontrolovať sérové hladiny transamináz a častejšie v prípade, ak je to klinicky indikované, a má sa tiež skontrolovať hladina bilirubínu. Okrem toho, včasné rozoznanie príznakov a symptómov poškodenia pečene je zásadnou zložkou minimalizácie rizika poškodenia pečene daklizumabom, a preto sa majú sledovať u všetkých pacientov. Pacienti s príznakmi a symptómami naznačujúcimi poškodenie pečene majú byť urýchlene poslaní k hepatológovi.

Analýzy vykonané v klinickom vývojovom programe na posúdenie možných interakcií daklizumabu s potenciálne hepatotoxickými liekmi nepreukázali jasný dôkaz zvýšeného rizika poškodenia pečene pri súbežnom podávaní hepatotoxických liekov. V podmienkach súbežného podávania liekov so známym hepatotoxickým potenciálom sa však vyskytlo niekoľko závažných hepatálnych udalostí u pacientov v skupine liečenej daklizumabom vrátane jedného prípadu smrteľnej autoimunitnej hepatitídy a jedného nefatálneho prípadu zlyhania pečene, ktorý rozhodcovský výbor posúdil ako pravdepodobný Hyov zákon (naznačujúci riziko závažného poškodenia pečene vyvolaného liekom). To sa zaznamenalo aj v závažných prípadoch, ktoré sa vyskytli od vydania povolenia na uvedenie lieku na trh vrátane smrteľného prípadu, a preto kým nie je úplne vysvetlená úloha súbežnej hepatotoxickej liečby, pri súbežnom použití s daklizumabom je potrebná obozretnosť. Takisto sa konštatovalo, že pri nedávnom smrteľnom prípade, ako aj pri jednom z prípadov posúdených ako Hyov zákon, bola hlásená autoimunitná tyroiditída. Začatie liečby sa preto neodporúča u pacientov so súbežnými autoimunitnými ochoreniami v anamnéze. Lekári majú tiež zvážiť vysadenie liečby daklizumabom, ak sa nedosiahla primeraná terapeutická odpoveď.

Zdravotníckí pracovníci a pacienti majú byť informovaní o smrteľnom prípade fulminantného zlyhania pečene po uvedení lieku na trh, o častom riziku hepatitídy a aktualizovanej frekvencii závažných prípadov poškodenia pečene vo svetle týchto nových prípadov. Prípady závažného poškodenia pečene, ktoré sa vyskytli v ktoromkoľvek časovom bode, skoro po začatí liečby až niekoľko mesiacov po prerušení liečby a bez obdobia citlivosti, mohli byť definované na základe prípadov pozorovaných v klinických skúšaní. Prahová hodnota zvýšenej hladiny transamináz u pacientov, ktorí sa nezúčastňujú na klinických skúšaní, a preto sa v ich prípade neodporúča začať s liečbou, sa má opraviť z viac než dvojnásobku horného normálneho limitu na minimálne dvojnásobok tohto limitu.

Uvedené predbežné opatrenia sa majú premietnuť do informácií o lieku pre daklizumab a oznámiť zdravotníckym pracovníkom v príslušnom liste. Primeranosť týchto predbežných opatrení sa preskúma v rámci prebiehajúceho postupu podľa článku 20.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Kedže

- Výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 vyplývajúci z farmakovigilančných údajov, konkrétne v súvislosti s potrebou predbežných opatrení v súlade s článkom 20 ods. 3 nariadenia (ES) č. 726/2004 pre liek Zinbryta (daklizumab).
- Výbor PRAC preskúmal predbežné údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh pre prípady závažného poškodenia pečene hlásené od vydania pôvodného povolenia na uvedenie na trh v kontexte dostupných údajov o bezpečnosti z klinických skúšaní predložených na podporu pôvodného povolenia na uvedenie na trh vo vzťahu k celkovému riziku poškodenia pečene daklizumabom.
- Výbor PRAC konštatoval, že smrteľný prípad fulminantného zlyhania pečene sa vyskytol napriek dodržaniu podmienok uvedených v povolení na uvedenie na trh a odporúčaných činnostiach na minimalizáciu rizík vrátane sledovania funkcie pečene. Vzhľadom na tieto skutočnosti a kým sa ďalej skúma rozsah a povaha rizika poškodenia pečene, výbor PRAC usúdil, že sú potrebné predbežné opatrenia na obmedzenie používania daklizumabu.
- Výbor PRAC v rámci predbežného opatrenia odporučil zmenu v indikácii daklizumabu s cieľom obmedziť jeho použitie na dospelých pacientov s vysoko aktívnym relapsujúcim ochorením napriek predchádzajúcej aspoň jednej liečby modifikujúcej ochorenie (DMT) alebo s rýchlo sa vyvíjajúcou závažnou relapsujúcou roztrúsenou sklerózou, pre ktorých nie sú vhodné iné terapie DMT. Výbor PRAC tiež usúdil, že daklizumab má byť kontraindikovaný u pacientov s existujúcim ochorením pečene alebo s poruchou funkcie pečene.
- Výbor PRAC okrem toho v rámci predbežného opatrenia odporučil ďalej minimalizovať riziko poškodenia pečene, zdôrazniť súčasné upozornenia, aby sa náležite zohľadnilo, že všetci pacienti majú byť sledovaní na príznaky a symptómy poškodenia pečene a že testovanie funkcie pečene sa má vykonávať aspoň raz za mesiac, aby v prípade príznakov alebo symptómov naznačujúcich takéto poškodenie mohli byť pacienti urýchlene poslaní k hepatológovi a že začatie liečby sa neodporúča u pacientov s inými autoimunitnými ochoreniami. Obozretnosť je potrebná aj v prípade, keď sa súbežne používajú lieky so známym hepatotoxickým potenciálom. Okrem toho, ak sa nedosiahne primeraná terapeutická odpoveď, treba zvážiť prerušenie liečby.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor usudzuje, že pomer prínosu a rizika lieku Zinbryta (daklizumab) ostáva priaznivý s podmienkou vykonania schválených predbežných zmien v informáciách o lieku. Výbor preto odporúča zmenu v povoleniach na uvedenie lieku Zinbryta (daklizumab) na trh.

Toto odporúčanie nemá vplyv na konečné závery prebiehajúceho postupu podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004.