

Příloha IV

Vědecké závěry

Vědecké závěry

Dne 7. června 2017 byla Evropská komise (EK) 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 bylo v tomto ohledu v době udělení první registrace zavedeno několik opatření k minimalizaci rizik, včetně sledování funkce jater jednou měsíčně. 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 Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC) o posouzení 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.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Zinbryta (daklizumab) je centrálně registrovaný léčivý přípravek, který byl v době zahájení tohoto přezkoumání indikován u dospělých pacientů k léčbě relabujících forem roztroušené sklerózy.

Výbor PRAC zvážil veškeré údaje poskytnuté držitelem rozhodnutí o registraci o případech poškození jater, ke kterým došlo od doby udělení rozhodnutí o registraci, včetně nedávného smrtelného případu fulminantního selhání jater, jakož i údaje o bezpečnosti a účinnosti z klinických studií daklizumabu v souvislosti s celkovým rizikem poškození jater daklizumabem. Výbor PRAC rovněž zvážil názory odborníků, kteří byli konzultováni v průběhu postupu (vědecká poradní skupina pro neurologii).

Účinnost daklizumabu byla prokázána ve dvou pivotních studiích u subjektů s relabující remitující roztroušenou sklerózou, které vedly k indikaci u relabující roztroušené sklerózy. Výsledky z obou studií prokázaly klinicky a statisticky významný pokles míry výskytu relapsu, což byl primární cílový ukazatel účinnosti v obou studiích. Léčba daklizumabem rovněž vedla ke klinicky významnému zpomalení narůstajícího neurologického postižení, které bylo hodnoceno na základě výsledků stanovených klinickým lékařem a pacientem. Tyto klinické účinky byly podpořeny silnými a významnými léčebnými účinky z hlediska poklesu všech klíčových parametrů magnetické rezonance mozku u akutní a chronické zánětlivé a destruktivní aktivity onemocnění centrálního nervového systému. Analýzy podskupin těchto studií nezjistily – byť s omezenou spolehlivostí – statisticky významné rozdíly v klíčových výsledcích účinnosti u pacientů s roztroušenou sklerózou s vysokou aktivitou onemocnění ve srovnání s pacienty s nízkou aktivitou onemocnění.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že daklizumab je spojen s potenciálně smrtelným rizikem imunitně zprostředkovaného poškození jater. Nebylo zjištěno žádné časové okno vyššího rizika a ani během léčby či do 6 měsíců po poslední dávce daklizumabu nedošlo k výskytu případů poškození jater. Výbor PRAC ani vědecká poradní skupina nebyly schopny identifikovat rizikové nebo prediktivní faktory, které mohou hrát roli při výskytu poškození jater, jako jsou souběžná onemocnění, souvislost s dávkou, načasování a genetické nebo biochemické markery. Celkově vzhledem k dostupným údajům je výskyt poškození jater vyvolaného daklizumabem nepředvídatelný.

Výskyt smrtelného případu fulminantního jaterního selhání navzdory dodržování opatření k minimalizaci rizik zavedených před tímto postupem, včetně sledování funkce jater každý měsíc, vyvolal zvláštní

obavy. Výbor PRAC tedy usoudil, že další opatření navíc k těm, která byla zavedena jako součást prozatímních opatření, byla odůvodněná s cílem minimalizovat toto riziko vzhledem k jeho nepředvídatelné a potenciálně smrtelné povaze, a to omezení užívání tohoto léčivého přípravku.

S přihlédnutím k závěrům vědecké poradní skupiny, že použití léčivého přípravku by mělo být omezeno na pacienty, u nichž je podávání jiné onemocnění modifikující léčby (DMT) nevhodné, výbor PRAC usoudil, že identifikace podskupin v rámci cílové populace (tj. osob s vysoce aktivním onemocněním a s rychle se rozvíjejícím závažným onemocněním) nebyla zaručena a že omezení používání tohoto přípravku by se vztahovalo na všechny pacienty s relabující roztroušenou sklerózou, u kterých není použití jiné DMT vhodné. Výbor PRAC proto doporučil, aby indikace daklizumabu byla omezena na léčbu dospělých pacientů s relabující roztroušenou sklerózou, kteří vykazali nedostatečnou odpověď alespoň na dvě DMT a u nichž je použití jiné DMT kontraindikováno nebo jinak nevhodné.

Kromě toho vzhledem k nedostatku klinických údajů u pacientů, kteří již před zahájením studie trpěli závažnými onemocněními jater a kteří proto byli z klinických studií vyloučeni, a vzhledem k závažnosti nežádoucí reakce v játrech a zvýšené náchylnosti pacientů s onemocněním jater ke zhoršení jaterních funkcí se výbor PRAC domnívá, že daklizumab by měl být kontraindikován u všech pacientů, kteří trpí onemocněním jater nebo jaterním poškozením.

Rovněž bylo zmíněno, že u nedávného smrtelného případu, jakož i v jednom z posuzovaných případů, byl hlášen výskyt autoimunní tyroiditidy. Vzhledem k tomu, že v klinických studiích byla hlášena imunitně zprostředkovaná onemocnění a autoimunitní onemocnění a že účinek daklizumabu na jiná autoimunitní onemocnění a vliv takového onemocnění na jaterní poškození indukované daklizumabem není znám, což vědecká poradní skupina rovněž zdůraznila, dospěl výbor PRAC k závěru, že léčba daklizumabem by neměla být doporučována u pacientů s anamnézou souběžných autoimunitních onemocnění kromě roztroušené sklerózy.

Případy poškození jater byly zjištěny jak na základě známek a příznaků, tak na základě laboratorních hodnot, proto by měly být hladiny sérové transaminázy a hladiny celkového bilirubinu monitorovány u pacientů nejméně jednou měsíčně a co nejkratší dobu před každým podáním, příp. častěji, pokud je to klinicky indikováno během léčby. Vzhledem k tomu, že bylo prokázáno, že riziko přetrvává po dobu až šesti měsíců po poslední dávce daklizumabu, mělo by toto sledování pokračovat po stejnou dobu od ukončení léčby. Ačkoli bylo zjištěno, že toto opatření nemá pro riziko vývoje závažného a potenciálního smrtelného poškození jater prediktivní hodnotu, vědecká poradní skupina usoudila, že by jako preventivní opatření mělo být doporučeno ukončení léčby, jestliže hladiny ALT nebo AST dosahují více než trojnásobku horní hranice normálního rozmezí. Výbor PRAC tento názor podpořil a doporučil, aby toto přísnější kritérium pro přerušování léčby bylo aplikováno bez ohledu na hladiny bilirubinu. K doplnění laboratorního sledování vědecká poradní skupina a výbor PRAC považovaly za klíčové, aby pacienti byli informováni o riziku jaterního poškození a byli upozorněni na známky nebo příznaky, které by naznačovaly dysfunkci jater. Pokud u pacientů dojde k rozvoji známek a příznaků poškození jater, měli by být neprodleně odesláni k hepatologovi. Pacienti by rovněž měli být informováni o důležitosti dodržování pravidelného sledování funkce jater. S cílem usnadnit diskusi mezi lékaři a pacienty o tomto tématu a zajistit, aby pacienti informace o riziku pochopili, požadoval výbor PRAC na základě názoru vědecké poradní skupiny zavedení potvrzovacího formuláře. Potvrzovací formulář musí lékaři poskytnout všem pacientům, včetně těch, kteří léčbu v současné době podstupují. Lékaři by měli zvážit přerušování léčby, pokud nebyla dosažena odpovídající odpověď nebo pokud pacient nesplní požadavek na plánované sledování jaterních testů.

Synergické hepatotoxické účinky u pacientů, kteří současně užívali hepatotoxické léky na poškození jater způsobené daklizumabem, nemohly být vzhledem k omezeným dostupným údajům v plném rozsahu zcela objasněny. Neočekává se, bude že daklizumab metabolizován játry, a odborníci poznamenali, že zcela vyloučit hepatotoxické léky z klinické léčby pacientů s roztroušenou sklerózou by bylo nemožné. Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že při současném užívání těchto léčivých přípravků spolu s daklizumabem je nutné dbát opatrnosti.

Pacienti s virem hepatitidy C (HCV) nebo virem hepatitidy B (HBV) byli z klinických studií vyloučeni a nebyla zjištěna žádná korelace mezi již stávajícími infekcemi těmito viry a závažným poškozením jater vyvolaným daklizumabem. Vzhledem k nejistotě ohledně přesného mechanismu účinku imunitně zprostředkovaného jaterního poškození a vzhledem k tomu, že riziko reaktivace hepatitidy B v souvislosti s daklizumabem nebylo charakterizováno, doporučil výbor PRAC, aby byli pacienti před zahájením léčby vyšetřováni na přítomnost těchto virů. U pacientů s pozitivním testem by měla být doporučena konzultace s lékařem, který má s léčbou těchto onemocnění zkušenosti.

Autoimunitní hepatitida a fulminantní hepatitida by měly být přidány jako nežádoucí účinky do informací o přípravku, a to s frekvencí výskytu méně časté a není známo. Kromě toho se zvyšuje frekvence transamináz a abnormální testy jaterních funkcí by měly být aktualizovány na velmi časté. Popis poškození jater v informacích o přípravku by měl být aktualizován v souladu se současnými znalostmi.

A konečně 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.

Výbor PRAC dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik zůstává příznivý za předpokladu, že je přípravek Zinbryta používán pouze k léčbě dospělých pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy, kteří vykázali nedostatečnou odpověď na alespoň dvě onemocnění modifikující léčby (DMT) a u nichž je použití jiné DMT kontraindikováno nebo jinak nevhodné, a za předpokladu, že v informacích o přípravku jsou provedeny změny s cílem minimalizovat riziko závažného poškození jater. Současné vzdělávací materiály by měly být aktualizovány s ohledem na tato doporučení a doplněny o potvrzovací formulář.

Zdůvodnění doporučení výboru PRAC

Vzhledem k tomu, že

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 na základě farmakovigilančních údajů pro přípravek Zinbryta (daklizumab);
- výbor PRAC přezkoumal celkové údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci o případech závažného poškození jater hlášených od data první registrace a údaje o bezpečnosti a účinnosti z klinických studií ve vztahu k celkovému riziku poškození jater daklizumabem. Výbor PRAC rovněž zvážil názory vědecké poradní skupiny pro neurologii;
- výbor PRAC dospěl k závěru, že daklizumab je během léčby a několik měsíců po ukončení léčby spojen s nepředvídatelným a potenciálně smrtelným rizikem imunitně zprostředkovaného jaterního poškození. Výbor PRAC poznamenal, že došlo k výskytu smrtelného případu navzdory již zavedeným opatřením k minimalizaci rizik, včetně sledování funkce jater každý měsíc. Výbor PRAC proto usoudil, že jsou zapotřebí další opatření k minimalizaci tohoto rizika, včetně omezení používání přípravku na situace, kdy nejsou vhodné žádné jiné terapeutické možnosti;
- v důsledku toho výbor PRAC doporučil omezit indikaci daklizumabu na léčbu dospělých pacientů s relabujícími formami roztroušené sklerózy, kteří vykázali nedostatečnou odpověď na alespoň dvě onemocnění modifikující léčby (DMT) a u nichž je použití jiných DMT kontraindikováno nebo jinak nevhodné. Výbor PRAC rovněž usoudil, že daklizumab by měl být kontraindikován u pacientů s již existujícím onemocněním jater nebo poruchou funkce jater;
- výbor PRAC navíc doporučil zdůraznit stávající upozornění s ohledem na řádné zohlednění skutečnosti, že funkce jater, včetně hladin bilirubinu, by měly být sledovány u všech pacientů alespoň jednou měsíčně, a to krátce před každým podáním daklizumabu a po dobu šesti měsíců po ukončení léčby, a rovněž zdůraznil přísnější kritéria pro přerušování léčby v případě zvýšené transaminázy. Ukončení léčby by mělo být rovněž zváženo, pokud nebyla dosažena odpovídající odpověď nebo nebylo dodrženo sledování funkce jater. Výbor PRAC navíc doporučil, aby byli všichni pacienti informováni o známkách a příznacích, které by naznačovaly dysfunkci jater, a v

případě výskytu takových známek nebo příznaků by pacienti měli být ihned odesláni k hepatologovi;

- navíc před zahájením léčby by pacienti měli být vyšetřeni na infekci hepatitidou B a C a zahájení léčby se nedoporučuje u pacientů s jinými autoimunitními onemocněními. Podávání daklizumabu s jinými léčivými přípravky se známým hepatotoxickým účinkem by mělo být prováděno s opatrností;
- výbor PRAC rovněž považoval za nezbytné zavést potvrzovací formulář s cílem náležitě informovat pacienty o rizicích poškození jater v souvislosti s daklizumabem. Zavedený vzdělávací materiál by měl být rovněž aktualizován;

se výbor domnívá, že poměr přínosů a rizik pro přípravek Zinbryta (daklizumab) zůstává příznivý za předpokladu provedení schválených změn v informacích o přípravku a přijetí dalších opatření k minimalizaci rizik.

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

Stanovisko výboru CHMP

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) s celkovými závěry a odůvodněním doporučení.

Výbor CHMP projednal doporučené znění této indikace, zejména z hlediska omezení léčby daklizumabem na pacienty, u nichž je další onemocnění modifikující léčba kontraindikována nebo jinak nevhodná, a usoudil, že pro jasnost by mělo být uvedeno, že se jedná o jakoukoli jinou onemocnění modifikující léčbu. Výbor CHMP dospěl k závěru, že souhrn údajů o přípravku by měl být odpovídajícím způsobem pozměněn.

Celkový závěr

Výbor CHMP tedy nadále považuje poměr přínosů a rizik pro přípravek Zinbryta (daklizumab) za příznivý za předpokladu provedení výše uvedených změn v informacích o přípravku.

Výbor CHMP proto doporučuje změnu podmínek udělení rozhodnutí o registraci pro přípravek Zinbryta (daklizumab).