

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 štúdii, a to aj napriek mesačnému testovaniu funkcie pečene, ktoré sa vykonávalo v súlade s odporúčaniami uvedenými v informáciách o lieku. Okrem toho, v prvej periodicky 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 v čase vydania pôvodného povolenia na uvedenie na trh zaviedlo niekoľko opatrení na minimalizovanie rizík (RMM) vrátane mesačného sledovania funkcie pečene. Vzhľadom na závažnosť hlásených reakcií, ktoré v jednom prípade viedli k úmrtiu napriek dodržaniu opatrení na minimalizáciu rizík, však Európska komisia usúdila, že sa má preskúmať vplyv rizika poškodenia pečene na pomer prínosu a rizika lieku a primeranosť súvisiacich opatrení na minimalizáciu rizík.

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 má povolenie na uvedenie na trh zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

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

Výbor PRAC vzal na vedomie všetky údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh v súvislosti s prípadmi poškodenia pečene, ktoré sa vyskytli od vydania povolenia na uvedenie na trh vrátane nedávneho smrteľného prípadu fulminantného zlyhania pečene, ako aj údaje o bezpečnosti a účinnosti z klinických skúšaní s daklizumabom vo vzťahu k celkovému riziku poškodenia pečene daklizumabom. Výbor PRAC vzal na vedomie aj názory odborníkov, s ktorými konzultoval počas postupu (vedecká poradná skupina (SAG) pre neurológiu).

Účinnosť daklizumabu sa preukázala v dvoch hlavných štúdiách u pacientov s relapsujúco-remitujúcou roztrúsenou sklerózou (RRMS), čo viedlo k indikácii pri relapsujúcej roztrúsenej skleróze. Na základe výsledkov obidvoch štúdií sa preukázalo klinicky významné a štatisticky významné zníženie miery relapsov, čo je primárny parameter účinnosti v každej štúdii. Liečba daklizumabom okrem toho viedla ku klinicky významnému spomaleniu zhoršovania neurologického postihnutia na základe posúdenia lekárom aj na základe meraní výsledkov udávaných pacientom. Tieto klinické účinky boli podporené presvedčivými a zjavnými účinkami liečby pri znížení všetkých hlavných parametrov zobrazovania mozgu magnetickou rezonanciou (MRI) v prípade akútnej a chronickej zápalovej a deštruktívnej aktivity ochorenia centrálného nervového systému. Aj keď mali analýzy podskupín týchto štúdií obmedzenú presvedčivosť, na ich základe sa neidentifikovali štatisticky významné rozdiely v hlavných výsledkoch účinnosti u pacientov s roztrúsenou sklerózou s vysokou aktivitou ochorenia v porovnaní s pacientmi s nízkou aktivitou ochorenia.

Výbor PRAC dospel k záveru, že daklizumab súvisí s potenciálne smrteľným rizikom poškodenia pečene sprostredkovaného imunitným systémom. Nemohlo sa identifikovať žiadne obdobie vyššieho rizika a prípady poškodenia pečene sa vyskytovali počas celej liečby a až šesť mesiacov po poslednej dávke daklizumabu. Výbor PRAC ani skupina SAG nemohli identifikovať rizikové alebo prediktívne faktory, ktoré môžu mať úlohu pri výskyte poškodenia pečene, ako sú komorbidity, súvislosť s dávkou, načasovanie, genetické alebo biochemické markery. Vzhľadom na dostupné

údaje sa výskyt poškodenia pečene indukovaného daklizumabom považuje celkovo za nepredvídateľný.

Výskyt smrteľného prípadu fulminantného zlyhania pečene napriek dodržiavaniu opatrení na minimalizovanie rizík zavedených pred týmto postupom vrátane mesačného monitorovania pečene bol mimoriadne znepokojujúci. Výbor PRAC preto usúdil, že ďalšie opatrenia okrem tých, ktoré boli zavedené v rámci predbežných opatrení, sú odôvodnené na minimalizovanie tohto rizika a vzhľadom na nepredvídateľnú a potenciálne smrteľnú povahu rizika na obmedzenie použitia tohto lieku.

Vzhľadom na závery skupiny SAG, že použitie lieku sa má obmedziť na pacientov, pre ktorých nie je vhodná liečba inými terapiami modifikujúcimi ochorenie (DMT), výbor PRAC usúdil, že identifikácia podskupín v cieľovej populácii (t. j. s vysoko aktívnym ochorením a rýchlo sa vyvíjajúcim závažným ochorením) nie je zaručená a že obmedzenie použitia by sa malo týkať všetkých pacientov s RMS, pre ktorých nie je vhodná liečba inou DMT. Výbor PRAC preto odporučil, aby sa indikácia daklizumabu obmedzila na liečbu dospelých pacientov s RMS, ktorí nedosiahli dostatočnú odpoveď aspoň na dva lieky DMT a v prípade ktorých je liečba inou DMT kontraindikovaná alebo inak nevhodná.

Okrem toho, vzhľadom na nedostatočné klinické údaje u pacientov s existujúcimi významnými ochoreniami pečene, ktorí boli vylúčení z klinických skúšaní, vzhľadom na závažnosť hepatálnej nežiaducej reakcie a zvýšenú citlivosť pacientov so základným ochorením pečene na zhoršovanie poruchy funkcie pečene výbor PRAC usúdil, že daklizumab má byť kontraindikovaný u všetkých pacientov s existujúcim ochorením pečene alebo s poruchou funkcie pečene.

Takisto sa konštatovalo, že pri nedávnom smrteľnom prípade, ako aj v jednom z posudzovaných prípadov bola hlásená autoimunitná tyroiditída. Vzhľadom na to, že v klinických skúšaní boli hlásené ochorenia sprostredkované imunitným systémom a autoimunitné ochorenia a vzhľadom na to, že vplyv daklizumabu na ďalšie autoimunitné poruchy a úloha takejto poruchy pri poškodení pečene indukovanom daklizumabom nie sú známe, a ako tiež zdôraznila skupina SAG, výbor PRAC usúdil, že liečba daklizumabom sa nemá odporúčať u pacientov so súbežnými autoimunitnými ochoreniami v anamnéze okrem roztrúsenej sklerózy.

Prípady poškodenia pečene boli identifikované na základe prejavov a príznakov a na základe laboratórnych hodnôt, a preto je potrebné aspoň raz mesačne skontrolovať u pacienta sérovú hladinu transamináz a celkovú hladinu bilirubínu a čo najskôr pred každým podaním a častejšie počas liečby, ak je to klinicky indikované. Keďže sa preukázalo, že toto riziko pretrváva až šesť mesiacov po poslednej dávke daklizumabu, toto monitorovanie má pokračovať počas rovnakého obdobia po skončení liečby. Hoci sa uznalo, že toto opatrenie nemá prediktívnu hodnotu pre riziko vzniku závažného a potenciálne smrteľného poškodenia pečene, skupina SAG usúdila, že v rámci preventívneho opatrenia sa má odporučiť prerušenie liečby, ak hladina ALT alebo AST u pacientov dosiahne viac než trojnásobok horného limitu normálu. Tento názor podporil výbor PRAC, ktorý odporučil použiť toto prísnejšie kritérium prerušenia liečby bez ohľadu na hladinu bilirubínu. Skupina SAG a výbor PRAC považovali za kľúčové informovať pacientov o riziku poškodenia pečene a upozorniť ich na prejavy a príznaky naznačujúce dysfunkciu pečene s cieľom doplniť laboratórne sledovanie. Ak sa u pacienta vyvinú takéto prejavy alebo príznaky naznačujúce poškodenie pečene, pacient má byť urýchlene poslaný k hepatológovi. Takisto je potrebné pacientom vysvetliť dôležitosť dodržiavania pravidelného sledovania pečene. S cieľom uľahčiť diskusiu na túto tému medzi lekármi a pacientmi a uistiť sa, že pacienti pochopili poskytnuté informácie o tomto riziku, výbor PRAC na základe názoru skupiny SAG požadoval zavedenie potvrdzujúceho formulára. Tento potvrdzujúci formulár musia lekári poskytnúť všetkým pacientom vrátane pacientov, ktorí sa liečia v súčasnosti. Lekári by mali zvážiť prerušenie liečby, ak sa nedosiahla primeraná odpoveď alebo ak pacient nedodržiava požiadavku plánovaného monitorovania na testovanie funkcie pečene.

Na základe obmedzených dostupných údajov nemožno úplne objasniť nijaké synergické hepatotoxické účinky u pacientov súbežne užívajúcich hepatotoxické lieky na poškodenie pečene spôsobené daklizumabom. Nepredpokladá sa, že daklizumab sa bude metabolizovať v pečeni a odborníci konštatovali, že nebude uskutočniteľné úplne vylúčiť hepatotoxické lieky z klinickej liečby pacientov s roztrúsenou sklerózou. Výbor PRAC preto dospel k záveru, že pri použití takýchto liekov súbežne s daklizumabom je potrebná obozretnosť.

Pacienti infikovaní vírusom hepatitídy C (HCV) alebo vírusom hepatitídy B (HBV) boli vylúčení z klinických skúšaní a nestanovila sa žiadna korelácia medzi existujúcimi infekciami spôsobenými týmito vírusmi a závažným poškodením pečene indukovaným daklizumabom v súčasnosti. Vzhľadom na nejasnosti v súvislosti s presným mechanizmom účinku pri poškodení pečene sprostredkovanom imunitným systémom a vzhľadom na to, že riziko reaktívácie hepatitídy B daklizumabom nebolo charakterizované, výbor PRAC odporučil vyšetriť pacientov pred začatím liečby na prítomnosť týchto vírusov. Pacientom s pozitívnym testom je potrebné odporučiť, aby sa porozprávali s lekárom, ktorý má odborné znalosti v oblasti liečby týchto ochorení.

Autoimunitná hepatitída a fulminantná hepatitída sa majú pridať v informáciách o lieku ako nežiaduce reakcie na liek, respektíve s menej častou frekvenciou a neznámou frekvenciou. Okrem toho, frekvencia zvýšenia hladiny transamináz a abnormálnych testov na funkciu pečene sa má aktualizovať na veľmi častú. Opis poškodenia pečene v informáciách o lieku sa má aktualizovať v súlade so súčasnými poznatkami.

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.

Výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika ostal pozitívny za predpokladu, že liek Zinbryta sa používa len pri liečbe dospelých pacientov s relapsujúcimi formami roztrúsenej sklerózy (RMS), ktorí nedosiahli dostatočnú odpoveď aspoň na dve terapie modifikujúce ochorenie (DMT) a v prípade ktorých je liečba iným liekom DMT kontraindikovaná alebo inak nevhodná a že v informáciách o lieku sú zavedené zmeny na minimalizovanie rizika závažného poškodenia pečene. Existujúce vzdelávacie materiály sa majú takisto aktualizovať o tieto odporúčania a doplniť potvrdzujúcim formulárom.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Keďže

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 vyplývajúci z farmakovigilančných údajov pre liek Zinbryta (daklizumab),
- výbor PRAC preskúmal celkové údaje, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh v súvislosti s prípadmi závažného poškodenia pečene hlásenými od vydania pôvodného povolenia na uvedenie na trh a údaje o bezpečnosti a účinnosti z klinických skúšaní vo vzťahu k celkovému riziku poškodenia pečene daklizumabom. Výbor PRAC vzal tiež na vedomie názory vedeckej poradnej skupiny pre neurológiu,
- výbor PRAC dospel k záveru, že daklizumab počas liečby a niekoľko mesiacov po skončení liečby súvisí s nepredvídateľným a potenciálne smrteľným rizikom poškodenia pečene sprostredkovaného imunitným systémom. Výbor PRAC konštatoval, že smrteľný prípad sa vyskytol napriek zavedeným opatreniam na minimalizovanie rizík vrátane mesačného monitorovania pečene. Výbor PRAC preto usúdil, že na minimalizovanie tohto rizika sú potrebné ďalšie opatrenia vrátane obmedzenia použitia lieku na situácie, keď nie sú vhodné žiadne iné terapeutické možnosti,
- výbor PRAC preto odporučil obmedziť indikáciu daklizumabu na liečbu dospelých pacientov s relapsujúcimi formami roztrúsenej sklerózy (RMS), ktorí nedosiahli dostatočnú odpoveď

aspoň na dve terapie modifikujúce ochorenie (DMT) a v prípade ktorých je liečba iným DMT kontraindikovaná alebo inak nevhodná. Výbor PRAC tiež usúdil, že daklizumab má byť kontraindikovaný u pacientov s existujúcim ochorením pečene alebo s poruchou funkcie pečene,

- výbor PRAC okrem toho odporučil zdôrazniť súčasné upozornenia tak, aby náležite zohľadňovali funkcie pečene vrátane hladiny bilirubínu, monitorovať všetkých pacientov aspoň jedenkrát mesačne, bezprostredne pri každom podaní daklizumabu a šesť mesiacov po skončení liečby a použiť prísnejšie kritériá na prerušenie liečby v prípade zvýšenej hladiny transamináz. Prerušenie liečby sa má zvážiť aj v prípade, že sa nedosiahla primeraná odpoveď, alebo ak sa nedodržiava monitorovanie funkcie pečene. Výbor PRAC takisto odporučil informovať všetkých pacientov o prejavoch a príznakoch naznačujúcich dysfunkciu pečene a v prípade takýchto prejavov alebo príznakov urýchlene poslať takýchto pacientov k hepatológovi,
- okrem toho, pred začatím liečby je potrebné pacientov vyšetriť na prítomnosť infekcie hepatitídy B a C a začať s liečbou u pacientov s inými autoimunitnými ochoreniami sa neodporúča. Pri podávaní daklizumabu s inými liekmi so známym hepatotoxickým potenciálom je potrebná obozretnosť,
- výbor PRAC takisto považoval za potrebné zaviesť potvrdzujúci formulár s cieľom uistiť sa, že pacienti boli dostatočne informovaní o rizikách poškodenia pečene súvisiaceho s daklizumabom. Okrem toho je potrebné aktualizovať existujúci vzdelávací materiál.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor usudzuje, že pomer prínosu a rizika lieku Zinbryta (daklizumab) ostáva priaznivý s podmienkou schválených zmien v informáciách o lieku a ďalších opatrení na minimalizovanie rizík.

Výbor preto odporúča zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie lieku Zinbryta (daklizumab) na trh.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP preskúmal odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.

Výbor CHMP rokoval o odporúčanom znení indikácie, konkrétne o obmedzení liečby daklizumabom na pacientov, v prípade ktorých je iná liečba modifikujúca ochorenie kontraindikovaná alebo inak nevhodná a usúdil, že pre zrozumiteľnosť sa má uviesť, že sa to týka akejkoľvek inej terapie modifikujúcej ochorenie. Výbor CHMP dospel k záveru, že takisto je potrebné zmeniť súhrn charakteristických vlastností lieku.

Celkový záver

Výbor CHMP preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika lieku Zinbryta (daklizumab) ostáva priaznivý s podmienkou zmien v informáciách o lieku opísaných vyššie.

Výbor CHMP preto odporúča zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie lieku Zinbryta (daklizumab) na trh.