

**I lisa**

**Teaduslikud järeldused**

## **Teaduslikud järeldused**

Beetadaklisumaab on humaniseeritud IgG1 monoklonaalne antiheha, mis moduleerib IL-2 signaalimist sellega, et blokeerib CD25-sõltuva suure afiinsusega IL-2 retseptori signaalimise, mille tulemusel suureneb keskmise afiinsusega IL-2 retseptori kaudu signaalimiseks kasutatava IL-2 kogus. See IL-2-raja modulatsioon, mis võib olla seotud beetadaklisumaabi ravitoimetega hulgiskleroosi (*sclerosis multiplex*, SM) korral, tekitab põhitoimetena aktiveeritud T-rakkude reaktsioonide selektiivse antagonismi ja immunoregulaatorsete CD56<sup>bright</sup> NK-rakkude ekspansiooni, mille kohta on tõendatud, et see vähendab selektiivselt aktiveeritud T-rakkude arvu. Koos võivad need beetadaklisumaabi immunomoduleerivad toimed vähendada hulgiskleroosiga seostatavaid kesknärvisüsteemi patoloogilisi protsesse ning seega ägenemiste esinemissagedust ja puude progresseerumist.

Zinbryta (beetadaklisumaab) kiideti Euroopa Liidus (EL) heaks 1. juulil 2016. Novembri 2017 seisuga oli Zinbrytat kliinilise arendusprogrammi raames kasutanud 2251 patsienti. Müügiloa andmise järel on Zinbrytaga Euroopa Majanduspiirkonnas (EMP) kokku puutunud hinnanguliselt 3290 patsienti (neist u 2890 patsienti Saksamaal) ja kogu maailmas 5086 patsienti. Euroopa Liidus turustatakse beetadaklisumaabi 30.11.2017 seisuga Austrias, Belgias, Iirimaa, Itaalias, Madalmaades, Norras, Poolas, Sloveenias, Rootsis, Saksamaal, Soomes, Taanis ja Ühendkuningriigis. Eialgu oli see näidustatud hulgiskleroosi relapseeruvate vormide raviks täiskasvanud patsientidel. 31. oktoobril 2017 järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee läbivaatamismenetluse tulemusena, et immuunvahendatud maksakahjustuse juhtumite tõttu tuleb piirata ravimi näidustust nende relapseeruva hulgiskleroosiga täiskasvanud patsientide raviks, kellele ei ole tekkinud piisavat ravivastust vähemalt kahele haigust modifitseerivale ravimile ja kellele ravi muu haigust modifitseeriva ravimiga on vastunäidustatud või muul põhjusel ei sobi. Zinbrytat manustatakse subkutaanselt annuses 150 mg üks kord kuus.

20. veebruaril 2018 teatas Paul Ehrlich Institute (PEI) Euroopa Ravimiametile (EMA) 5 patsiendist, keda raviti beetadaklisumaabiga 2016. ja 2017. aastal Saksamaal ning kelle haigus pärast ravi alustamist süvenes. Akuutne kortikosteroidravi ja/või plasmaferees ei parandanud nende patsientide kliinilist seisundit ning ajubiopsiaga tuvastati ulatuslik põletik koos eosinofiilide sisalduse suurenemisega (mis on hulgiskleroosiga patsientidel ebaharilik). 4 patsiendil 5st esines ka palavik, leukotsütoos, eksanteem/nahareaktsioonid ning nad võisid vastata DRESS-sündroomi diagnostikriteeriumidele. Peale selle teatas PEI 22. veebruaril 2 uuest immuunvahendatud ja kesknärvisüsteemi haaratusega haiguse juhtumist.

Arvestades teatatud reaktsioonide raskust ja bioloogilist usutavust, tuleb uurida immuunvahendatud entsefaliidi riski ning selle riski mõju ravimi kasulikkuse ja riski tasakaalule, samuti tuleb hinnata riskivähendusmeetmete asjakohasust seoses immuunvahendatud häiretega kesknärvisüsteemis (entsefaliit).

26. veebruaril 2018 küsis Euroopa Komisjon määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 alusel EMA arvamust, kas Zinbryta müügiluba tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada. Samuti palus Euroopa Komisjon võimalikult kiiresti EMA arvamust, kas rahvatervise kaitsmiseks on vaja ajutisi meetmeid.

### **Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte**

Beetadaklisumaabi toimemehhanism hulgiskleroosi korral on oletatavalt seotud immunomoduleerivate mehhanismidega. Teatatud on väikesest arvust immuunvahendatud või autoimmuunsete seisundite juhtumitest, näiteks I tüüpi diabeedist, koliidist, autoimmuunsest türeoidiidist, pankreatiidist ja glomerulonefriidist. Juba varem on teatud, et autoimmuunne hemolüütiline aneemia seostub beetadaklisumaabiraviga. On usutav, et ravimi immunomoduleerivad toimed võivad osaleda

immuunvahendatud kahjulike reaktsioonide, näiteks autoimmuunse hepatiidi tekkes ning olla seotud teatatud entsefaliidi- ja/või meningoentsefaliidi juhtumitega.

Teise perioodilise ohutusaruande kohaselt (27.11.2016–26.5.2017) selgus autoimmuunse entsefaliidi ja teiste immuunvahendatud häirete juhtumite ülevaatest, et teatatud on paljudest immuunvahendatud häiretest (näiteks seronegatiivne artriit, vere düskraasiad, kilpnäärmehaigused, glomerulonefriit ning naha ja nahaaluskoe kahjustused). Ehkki iga häire kohta oli eraldi teateid vähe, oli kumulatiivselt nende seas palju autoimmuunsete häirete juhtumeid, mis võisid olla seotud beetadaklisumaabriga. Müügiloa hoidjal paluti esitada nende immuunvahendatud häirete kohta lisateavet kolmandas perioodilises ohutusaruandes. Kolmandas perioodilises ohutusaruandes (27.5.2017–26.11.2017) viidati ka teatud juhtumitele, kus patsient suri ootamatult ajuveresoonkonna häire tõttu, kuid neid juhtumeid ei kirjeldatud üksikasjalikult, et välistada entsefaliiti.

Kokku on beetadaklisumaabravi saanud SM-patsientide seas tuvastatud 12 entsefaliidi- või entsefalopaatiajuhtumit. Juhtumite patsiendid olid 10 naist ja 1 mees (1 patsiendi sugu ei teatatud) vanuses 30–69 aastat; 9 juhtumit esines Saksamaal, 2 USAs ja 1 Hispaanias. Kõik juhtumid teatati spontaanselt, v.a Hispaania juhtum, millest teatati kliinilise uuringu jätkufaasis. Kõikidel juhtumitel peale kahe teatati enne nähtude teket kasutatud annuste arv, mis oli 1...8 annust, v.a Hispaania patsiendil, kes oli kasutanud beetadaklisumaabi 4 aastat.

Mõnel nendest patsientidest ei paranenud seisund kortikosteroidravi ja/või plasmafereesiga. Neile tehti ajubiopsia, milles ootamatult tuvastati ulatuslik põletik koos eosinofiilide sisalduse suurenemisega. Vähemalt 5 nendest patsientidest olid kliinilised sümptomid, mis ühtisid DRESS-sündroomi (eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimlööve) nähtudega, kusjuures ühel patsiendil kinntati see diagnoos nahabiopsiaga ja ühel peeti seda tõenäoliseks.

3 nendest patsientidest suri, 2 patsienti on veel intubeeritud, 1 patsiendil on puue progresseerunud (puude progresseerumise laiendatud skaala (EDSS) skoor on 9,5), 1 patsient paranes tuisustega, 1 patsient paranes osaliselt ning ülejäänud patsientide korral on tagajärjed teadmata.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas nende kõrvaltoimete võimalikku põhjuslikku seost ravimiga ja nende võimalikku vallandamismehhanismi. Komitee märkis, et beetadaklisumaabi toimemehhanism on keerukas. Beetadaklisumaab seondub suure afiinsusega interleukiin-2 (IL-2) retseptori alfa-alaühikuga (CD25). Beetadaklisumaab blokeerib CD25 (suure afiinsusega IL-2 retseptori alfa-alaühik), vähendades CD4+CD25+FoxP3+T-regulaatorrakkude arvu ja toimet, ning tekitab CD56 NK-rakkude aktiveerumise ja ekspansiooni. Seda toimet vahendab tõenäoliselt see, et aktiveeritud T-rakkudes tekib liigeses koguses sellist IL-2, mis ei saa seonduda suure afiinsusega IL-2 retseptoritega, kuid saab seonduda keskmise afiinsusega IL-2 retseptoritega. NK-rakkude aktiveerimine ja ekspansioon võib põhjustada tugevamat tsütotoksilist reaktsiooni, mis omakorda võib olla seotud autoimmuunse hepatiidi ja muude autoimmuunhaiguste patogeneesiga. See mehhanism võib olla usutav ja seda tuleb täpsemalt uurida.

Kokkuvõttes teatati 12 raskest ja võimaliku fataalse lõppega immuunvahendatud ja kesknärvisüsteemi haaratusega häire juhtumist, mille sümptomid sarnanesid esialgu hulgiskleroosi ägenemise nähtudega ning mida hiljem selgitasid ootamatud neuropatoloogilised leiud, st valdavalt põletikulised protsessid ja eosinofiilide arvu suurenemine. Neid juhtumeid iseloomustab aeglane progresseerumine ning mõnel juhul patsient suri või patsiendil tekkis puue. See kõrvaltoime näib olevat prognoosimatu ning seni ei ole tuvastatud sobivaid riskivähendusmeetmeid.

Peale selle selgus perioodiliste ohutusaruannete andmete analüüsist, et Zinbrytat kasutanud patsientidel on teatatud mitmest immuunvahendatud häirest ka muudes elundites peale aju ja maksa. Ehkki iga häire kohta oli eraldi teateid vähe, võivad need häired olla tingitud immuunvahendatud toimetest ja olla põhjustatud Zinbryta kasutamisest.

Praegu toimub kolm Zinbryta kliinilist uuringut.

EXTEND: jätku-uuring, milles hinnatakse ravimi efektiivsust ja ohutust registreerimisuurinutes osalenud patsientidel. Uuring hõlmab 9 riiki ja selles osaleb üle 400 patsiendi. Eelmise esildismenetluse järeldust ja patsientide kliinilisi andmeid arvestades otsustas müügiloa hoidja juba jaanuaris 2018, et peatab uuringu 30. märtsiks 2018.

SUSTAIN: 3b faasi avatud uuring, milles hinnatakse beetadaklisumaabi efektiivsust ja ohutust natalisumaabilt beetadaklisumaabile üle läinud patsientidel 5 riigis, sh Euroopa Liidu 3 liikmesriigis (Itaalia, Saksamaa ja Ühendkuningriik). Selles uuringus ei saa patsiendid kohapealset aktiivravi.

ZEUS: mittesekkuv uuring (Saksamaa), kus osaleb praegu 609 patsienti. Müügiloa Euroopa Liidus peatamise tõttu kavatakse müügiloa hoidja selle uuringu lõpetada.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas hoolikalt eespool kirjeldatud juhtumeid ja ravimi tõenäolist toimemehhanismi nende kõrvaltoimete korral ning Zinbrytaga näiliselt seonduvate autoimmuunsete või immuunvahendatud reaktsioonide tõenäosust, ravimi üldist toimemehhanismi, bioloogilist usutavust ning asjaolu, et praegu puuduvad riskivähendusmeetmed nende riskide ennetamiseks beetadaklisumaabiga ravitavatel patsientidel. Eespool kirjeldatud arvestades oli ravimiohutuse riskihindamise komitee pärast kõigi kättesaadavate andmete põhjalikku hindamist arvamisel, et ravimi kasulikkuse ja riski tasakaal ei ole enam positiivne ning patsientide kaitseks tuleb direktiivi 2001/83/EÜ artiklite 116 ja 117 alusel võtta viivitamatuid meetmeid kooskõlas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 lõikega 3. Zinbryta kasutamine ja müügiluba tuleb peatada ning ravim tuleb turult apteekide ja haiglate tasandil tagasi võtta.

Peale selle ei tohi Zinbryta-ravi alustada uutel patsientidel. Tervishoiutöötajad peavad otsekohe kontakteeruma Zinbryta-ravi saavate patsientidega, nende ravi lõpetama ja kaalutlema ravialternatiive. Ravi lõpetanud patsiente tuleb vähemalt 6 kuud jälgida, sest pärast Zinbryta-ravi lõpetamist võivad tekkida sümptomid.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas eri haigusfaaside või nähtude alternatiivseid ravivalikuid. Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis ka teadmiseks, et ravi katkestamine patsientidel, kelle haigus allub beetadaklisumaabravile hästi, võib tekitada relapsi, kuid oli arvamisel, et autoimmuunsete või immuunvahendatud reaktsioonide suur risk ületab beetadaklisumaabi võimalikku kasulikkust relapsiga patsientidel, kes kasutavad seda heakskiidetud näidustusel.

Märgiti, et praegu toimuvad kliinilised uuringud, mille kohta teatas müügiloa hoidja ravimiohutuse riskihindamise komiteele, et beetadaklisumaabravi lõpetatakse. Nende kliiniliste uuringute regulatiivse järelevalve eest vastutavad liikmesriikide pädevad asutused peavad võtma vastavaid meetmeid.

### **Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel alused**

Arvestades, et

- Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohast Zinbryta ravimiohutuse järelevalve andmetest tulenevat menetlust, eelkõige vajadust võtta määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 lõike 3 kohased ajutised meetmed direktiivi 2001/83/EÜ artiklites 116 ja 117 sätestatud alustel.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi kõik kättesaadavad andmed, sealhulgas Zinbryta-raviga seotud immuunvahendatud ja kesknärvisüsteemi haaratusega häirete üldriski andmed, mille oli esitanud müügiloa hoidja kirjalikult ja selgitanud suuliselt, seoses alates esmase müügiloa andmisest teatatud 12 raske entsefaliidi- ja meningoentsefaliidi juhtumi kohta (millest 3 olid fataalse lõppega), samuti kliinilistest uuringutest pärit ohutusandmed.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et nendel kõrvaltoimetel võib olla põhjuslik seos Zinbrytaga.

- Peale selle arvestas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et Zinbrytaga on teadaolevalt esinenud raske immuunvahendatud maksatoksilisuse juhtumeid, samuti muid immuunvahendatud häireid teistes elundites peale aju või maksa.
- Eespool kirjeldatud arvestades oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et Zinbryta kasulikkuse ja riski tasakaal ei ole enam positiivne ning patsientide kaitseks on vaja võtta viivitamatuid meetmeid.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitas Zinbryta kasutamise ja müügiloa peatada ning võtta kõik ravimipartiid apteekide ja haiglate tasandil turult tagasi.
- Peale selle soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee teavitada tervishoiutöötajaid tervishoiutöötajate teatisega Zinbryta riskidest ning anda neile juhiseid Zinbryta-ravi lõpetamise ja ravi lõpetanud patsientide jälgimise kohta.