

I pielikums

Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Daklizumabs bēta ir humanizēta IgG1 monoklonāla antivielas, kas modulē IL-2 signālu, bloķējot no CD25 atkarīga, augstas afinitātes IL-2 receptora signālu un tādējādi radot augstāku pieejamā IL-2 līmeni signāla pārraidīšanai ar vidējas afinitātes IL-2 receptora starpniecību. Galvenā šīs IL-2 signālceļu modulācijas ietekme, kas potenciāli ir saistīta ar daklizumaba bēta terapeitisko iedarbību multiplās sklerozes (MS) gadījumā, iekļauj aktivēto T šūnu atbildes reakcijas selektīvu antagonismu un imūnregulējošo CD56^{bright} dabisko galētājšūnu (*natural killer* — *NK*) pavairošanu, kas, kā pierādīts, selektīvi samazina aktivizēto T šūnu skaitu. Līdz ar to tiek uzskatīts, ka šāda daklizumaba bēta imūnmodulējošā ietekme samazina centrālās nervu sistēmas (CNS) patoloģijas MS gadījumā un tādējādi mazina recidīvu rašanos un invaliditātes progresēšanu.

Zinbryta (daklizumabs bēta) ir reģistrēts Eiropas Savienībā (ES) no 2016. gada 1. jūlija. No 2017. gada novembra 2251 pacients ir saņēmis *Zinbryta* klīniskās izstrādes programmā. Tiek lēsts, ka pēc reģistrācijas zāles izmanto 3290 pacienti (no kuriem aptuveni 2890 pacienti ir Vācijā) Eiropas Ekonomikas zonā (EEZ) un 5086 pacienti visā pasaulē. Eiropas Savienībā no 2017. gada 30. novembra daklizumabu bēta tirgo Apvienotajā Karalistē, Austrijā, Beļģijā, Dānijā, Īrijā, Itālijā, Nīderlandē, Norvēģijā, Polijā, Slovēnijā, Somijā, Vācijā un Zviedrijā. To sākotnēji indicēja pieaugušiem pacientiem, lai ārstētu multiplās sklerozes recidivējošas formas. PRAC 2017. gada 31. oktobra pārskata (imūnmediēta aknu bojājuma gadījumu dēļ) rezultātā tika ierobežota indicēšana, lai ārstētu pieaugušus pacientus ar multiplās sklerozes recidivējošām formām, kuriem nav bijusi atbilstoša reakcija uz vismaz divām slimību modificējošām terapijām (*DMT*) un kuriem ārstēšana ar jebkuru citu *DMT* ir kontraindicēta vai citā veidā nepiemērota. To ievada kā 150 mg devu subkutāni vienreiz mēnesī.

2018. gada 20. februārī Paula Ērliha institūts (*Paul Ehrlich Institute* — *PEI*) informēja *EMA* par pieciem pacientiem, kuri 2016. un 2017. gadā Vācijā tika ārstēti ar daklizumabu bēta, un pēc terapijas uzsākšanas viņu slimības stāvoklis pasliktinājās. Akūta kortikosteroīdu lietošana un/vai plazmaferēze neuzlaboja klīnisko stāvokli; smadzeņu biopsijas paraugi uzrādīja negaidītu liela apjoma iekaisumu ar eozinofilajiem granulocītiem (negaidītu MS pacientu gadījumā). Četriem no pieciem pacientiem bija arī drudzis, leukocitoze, eksantēma/ādas reakcijas, tāpēc viņi potenciāli atbilda *DRESS* kritērijiem. Pēc tam 22. februārī *PEI* informēja par 2 jauniem imūnmediētas slimības gadījumiem, kas skāra CNS.

Nemot vērā ziņoto reakciju nopietnību un bioloģisko ticamību, ir jāizmeklē imūnmediēta encefalīta risks un tā ietekme uz zāļu ieguvumu un riska attiecību, kā arī jāizvērtē riska mazināšanas pasākumu piemērotība attiecībā uz imūnmediētiem notikumiem, kas skar CNS (encefalīts).

Saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu Eiropas Komisija 2018. gada 26. februārī lūdza aģentūrai sniegt atzinumu par *Zinbryta* reģistrācijas apliecības saglabāšanu, mainīšanu, apturēšanu vai atsaukšanu. Eiropas Komisija turklāt vēlējas pēc iespējas drīzāk noskaidrot aģentūras viedokli par to, vai sabiedrības veselības aizsardzības nolūkos būtu jāveic kādi pagaidu pasākumi.

PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Hipotētiski tiek uzskatīts, ka daklizumaba bēta aktivitāte MS gadījumā ir saistīta ar imūnmodelējošiem mehānismiem. Retos gadījumos ziņots par tādām imūnmediētām vai autoimūnām slimībām kā I tipa cukura diabēts, kolīts, autoimūns tireoīds, pankreatīts, glomerulonefrīts un citi. Jau zināms, ka autoimūna hemolītiska anēmija ir saistīta ar daklizumaba bēta terapiju. Ir ticams, ka šo zāļu imūnmodelējošā ietekme ir iesaistīta imūnmediētu blakusparādību, piemēram, autoimūna hepatīta, izraisīšanā un varētu būt saistīta ar ziņotajiem encefalīta un/vai meningoencefalīta gadījumiem.

Otrajā PADZ (par laikposmu no 2016. gada 27. novembra līdz 2017. gada 26. maijam), pārskatot autoimūna encefalīta gadījumus un citu ar imūnsistēmu saistītu traucējumu gadījumus, konstatēts, ka

ir ziņots par dažādiem imūnmediētiem traucējumiem (tostarp par seronegatīvu artrītu, asins diskurāzijām, vairogdziedzera darbības traucējumiem, glomerulonefrītu un ādas un zemādas bojājumiem). Lai gan absolūtos skaitļos atsevišķu ziņojumu skaits par katru traucējumu bija neliels, kopumā ar daklizumaba bēta terapiju varētu būt saistīts nozīmīgs skaits autoimūnu notikumu. Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) tika lūgts trešajā PAZD iesniegt plašāku informāciju par šiem imūnmediētajiem notikumiem. Kopš trešā PAZD (par laikposmu no 2017. gada 27. maija līdz 26. novembrim) ir bijuši arī daži negaidīti nāves gadījumi, kas saistīti ar cerebrāliem traucējumiem, taču par tiem nav pieejama detalizēta informācija, kas ļautu pārliecinoši izslēgt encefalītu.

Kopumā apzināti 12 encefalīta vai encefalopātijas gadījumi ar daklizumabu bēta ārstētiem multiplās sklerozes pacientiem. Šie gadījumi skāra 10 sievietes un 1 vīrieti (un 1 nezināma dzimuma personu) vecumā no 30 līdz 69 gadiem; 9 no šiem gadījumiem notika Vācijā, 2 ASV un 1 — Spānijā. Visos gadījumos tika iesniegti spontānie ziņojumi, izņemot Spānijas gadījumā, par kuru tika ziņots klīniska pētījuma pagarinājumā. Visos gadījumos, izņemot divus, tika norādīts saņemto devu skaits pirms notikuma: tas bija diapazonā no 1 līdz 8 devām, izņemot pacientam Spānijā, kas daklizumabu bēta bija lietojis 4 gadus.

Dažiem no šiem pacientiem stāvoklis neuzlabojās, lai gan tika veikta ārstēšana ar kortikosteroīdiem un/vai plazmaferēzi; no šiem pacientiem iegūtajos galvas smadzeņu biopsijas paraugos tika konstatēti negaidīti liela apjoma iekaisums ar eozinofilajiem granulocītiem. Vismaz pieciem no šiem pacientiem klīniskie simptomi atbilda sindromam, ko dēvē par "zāļu izraisītiem izsitumiem ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem" (*DRESS sindroms*), un vienā gadījumā tas tika apstiprināts ar ādas biopsiju, bet vienā gadījumā bija lielas aizdomas par to.

Trijos gadījumos bija letāls iznākums, diviem pacientiem joprojām tiek veikta intubācija, viena pacienta rādītājs pēc Paplašinātās invaliditātes stāvokļa skalas (*Expanded Disability Status Scale — EDSS*) bija 9,5, viens pacients atveseļojās ar komplikācijām, viens pacients daļēji atveseļojās, un pārējo gadījumu iznākums nav zināms.

PRAC apsprieda šo blakusparādību iespējamās cēloņsakarības, kā arī iespējamus mehānismus, kas varētu tās ierosināt. Tika atzīts, ka daklizumaba bēta darbības mehānisms ir sarežģīts. Daklizumabs bēta piesaistās augstas afinitātes interleikīna-2 (IL-2) receptora alfa apakšgrupai (CD25). Daklizumabs bēta bloķē CD25 (augstas afinitātes IL-2 receptora alfa apakšgrupu), samazinot CD4+CD25+FoxP3+Treg (regulējošo T šūnu) skaitu un funkciju un aktivizējot CD56 dabiskās galētājšūnas un to vairošanos. Šo iedarbību, iespējams, mediē pārmērīga IL-2 sintēze aktivētajās T šūnās: augstas afinitātes IL-2 receptori nespēj saistīt lieko IL-2 daudzumu, bet tas var piesaistīties pie vidējas afinitātes IL-2 receptoriem. Dabisko galētājšūnu aktivizācija un vairošanās var izraisīt spēcīgāku citotoksisko atbildes reakciju nekā autoimūna hepatīta un citu autoimūnu saslimšanu patoģenēzes gadījumā. Tas ir potenciāli ticams mehānisms, un to nepieciešams izmeklēt sīkāk.

Kopumā ziņots par 12 gadījumiem ar nopietniem un potenciāli letāliem imūnmediētiem notikumiem, kas skāra CNS; to simptomi sākotnēji atbilda MS recidīvam un vēlāk tika skaidroti ar negaidītām neiropatoloģiskām atradēm, galvenokārt iekaisuma procesiem un eozinofilajiem granulocītiem. Šiem gadījumiem raksturīga lēna attīstība un potenciāli letāls vai invaliditāti izraisošs iznākums. Šis blakusparādības šķiet neprognozējamas, un pagaidām nav identificēts neviens riska mazināšanas pasākums.

Turklāt PADZ datu analīze liecina, ka pēc *Zinbryta* lietošanas ir ziņots par dažādiem imūnmediētiem traucējumiem arī citos orgānos, nevis galvas smadzenēs un aknās. Lai gan katra traucējuma biežums absolūtajos skaitļos ir zems, pastāv bažas, ka šos traucējumus var būt ierosinājusi imūnmediētā ietekme un to cēlonis varētu būt saistīts ar *Zinbryta*.

Tika norādīts, ka pašlaik notiek trīs klīniskie pētījumi:

EXTEND: paplašinājuma pētījums, kurā tiek vērtēta efektivitāte un drošums pacientiem no pivotālajiem pētījumiem. Šis pētījums tiek veikts 9 valstīs, piedaloties vairāk nekā 400 pacientiem. Ņemot vērā iepriekšējās pārvērtēšanas procedūras secinājumus un pacientu klīnisko raksturojumu, RAĪ jau 2018. gada janvārī nolēma pārtraukt šo pētījumu ne vēlāk kā līdz 2018. gada 30. martam;

SUSTAIN: 3.b fāzes atvērta tipa pētījums, kurā tiek vērtēta efektivitāte un drošums pacientiem, kuri no natalizumaba terapijas pārgājuši uz daklizumaba bēta; pētījumu veic 5 valstīs, tostarp 3 ES dalībvalstīs (Vācijā, Itālijā un Apvienotajā Karalistē). Nevienam pacientam slimība nav aktīva;

ZEUS: neiejaukšanās pētījums, kas tiek veikts Vācijā un kurā pašlaik ir uzņemti 609 pacienti. RAĪ plāno pārtraukt šo pētījumu, jo zāļu reģistrācijas apliecības darbība ES ir apturēta.

PRAC rūpīgi izvērtēja iepriekš aprakstītos gadījumus, šo blakusparādību iespējamo darbības mehānismu, kā arī ar *Zinbryta* šķietami saistīto autoimūnu vai imūnmediētu reakciju potenciālu, zāļu darbības mehānismu un bioloģisko ticamību un ņēma vērā to, ka pašlaik nav iespējams paredzēt nekādus riska mazināšanas pasākumus (RMP), lai novērstu šos riskus pacientiem, kuri saņem ārstēšanu ar daklizumabu bēta. Ņemot vērā iepriekš norādīto un rūpīgi izvērtējot visus datus, *PRAC* uzskatīja, ka šo zāļu ieguvumu un riska attiecība vairs nav pozitīva un, lai aizsargātu pacientus, steidzami ir jāveic pasākumi saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. panta 3. punktu, ņemot vērā Direktīvas 2001/83/EK 116. un 117. pantā sniegto pamatojumu. *Zinbryta* lietošana un reģistrācijas apliecības darbība ir jāaptur, un šis zāles ir jāatsauc no tirgus aptieku un slimnīcu līmenī.

Turklāt nevienam jaunam pacientam nedrīkst uzsākt ārstēšanu ar *Zinbryta*. Veselības aprūpes speciālistiem steidzami jāsazinās ar pacientiem, kuri pašlaik saņem ārstēšanu ar *Zinbryta*, ir jāpārtrauc ārstēšana ar šīm zālēm un jāapsver alternatīvas. Pacienti, kuriem pārtraukta ārstēšana ar šīm zālēm, ir jāuzrauga vismaz 6 mēnešus, jo simptomi var rasties pēc *Zinbryta* terapijas pārtraukšanas.

PRAC izvērtēja alternatīvas ārstēšanas iespējas dažādām slimības stadijām vai izpausmēm. *PRAC* ņēma vērā arī to, ka pacientiem, kuru stāvoklis tiek labi kontrolēts ar daklizumabu bēta, ārstēšanas pārtraukšana var izraisīt slimības recidīvus, taču komiteja uzskatīja, ka nopietnais autoimūnu vai imūnmediētu reakciju risks neatsver ieguvumu, ko daklizumabs bēta var sniegt pacientiem ar MS recidīvu, kas atbilst apstiprinātajai indikācijai.

Tika norādīts, ka pašlaik notiek klīniskie pētījumi, un RAĪ informēja *PRAC*, ka tajos ārstēšana ar daklizumabu bēta tiks pārtraukta. Valstu kompetentajām iestādēm, kas atbild par šo klīnisko pētījumu regulatīvo uzraudzību, ir jāveic atbilstoši pasākumi.

PRAC ieteikuma pamatojums

Tā kā:

- *PRAC* izskatīja saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu ierosināto procedūru, kas izriet no *Zinbryta* farmakovigilances datiem, jo īpaši attiecībā uz vajadzību veikt pagaidu pasākumus saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. panta 3. punktu, ņemot vērā Direktīvas 2001/83/EK 116. un 117. pantā sniegto pamatojumu.
- *PRAC* izskatīja visus pieejamos datus, tostarp reģistrācijas apliecības īpašnieka sniegtos rakstveida un mutvārdu paskaidrojumus par 12 nopietna encefalīta un meningoencefalīta gadījumiem (trīs no tiem bija letāli), par kuriem ziņots kopš sākotnējās reģistrācijas apliecības izsniegšanas, kā arī drošuma datus no klīniskajiem pētījumiem, saistībā ar imūnmediētu traucējumu vispārējo risku, kas skar CNS, saņemot ārstēšanu ar *Zinbryta*. *PRAC* secināja, ka šo blakusparādību izcelsme varētu būt saistīta ar *Zinbryta*.

- *PRAC* izvērtēja arī ar *Zinbryta* saistīto zināmo nopietno imūnmediēto aknu toksicitāti, kā arī citu imūnmediētu traucējumu potenciālu, kas skar citus orgānus, nevis galvas smadzenes vai aknas.
- Ņemot vērā iepriekš izklāstīto, *PRAC* uzskatīja, ka *Zinbryta* ieguvumu un riska attiecība vairs nav pozitīva un steidzami ir nepieciešami pasākumi pacientu aizsargāšanai.
- *PRAC* ieteica apturēt *Zinbryta* lietošanu un reģistrācijas apliecības darbību un atsaukt visas šo zāļu partijas no tirgus līdz aptieku un slimnīcu līmenim.
- Turklāt *PRAC* ieteica izplatīt paziņojumu veselības aprūpes speciālistiem, lai viņus informētu par riskiem saistībā ar *Zinbryta* un sniegtu norādījumus par ārstēšanas pārtraukšanu un *Zinbryta* lietojušo pacientu turpmāku uzraudzību.