

**IV lisa**  
**Teaduslikud järeldused**

## Teaduslikud järeldused

Euroopa Komisjon sai 7. juunil 2017 teate, et vaatlusuuringu ajal on daklisumaabiga ravitud patsient surnud fulminantse maksapuudulikkuse tõttu, kuigi maksafunktsiooni oli kontrollitud kord kuus, nagu soovitati ravimiteabes. Samuti teatati esimeses perioodilises ohutusaruandes kliinilistes uuringutes esinenud 4 raske maksakahjustuse juhtumist.

Zinbryta (daklisumaab) kasutamisega kaasneb teadaolevalt transaminaaside sisalduse suurenemise ja raske maksakahjustuse risk, mille tõttu kasutatakse mitut riskivähendusmeetet, sealhulgas igakuist maksafunktsiooni jälgimist. Arvestades teatatud reaktsioonide raskust ja et vaatamata soovitatud riskivähendusmeetmete järgimisele üks patsient suri, pidas Euroopa Komisjon vajalikuks vaadata läbi maksakahjustuste riski mõju ravimi riski ja kasulikkuse suhtele ning hinnata seonduvate riskivähendusmeetmete asjakohasust ja piisavust.

Seetõttu algatas Euroopa Komisjon 9. juunil 2017 ravimiohutuse järelevalve andmete põhjal määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohase menetluse ja palus ravimiohutuse riskihindamise komiteel hinnata nimetatud probleemide mõju Zinbryta (daklisumaab) riski ja kasulikkuse suhtele ning soovitada, kas asjakohased müügiomadused tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada. Euroopa Komisjon palus ka EMA hinnangut, kas rahvatervise kaitsmiseks on vaja ajutisi meetmeid. Praegune soovitus kehtib ainult ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitatud ajutiste meetmete kohta daklisumaabi kasutamisel, mis põhinevad soovitusel ajal olemas olnud esialgsetel andmetel.

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

Zinbryta (daklisumaab) on tsentraalse müügiomadusega ravim, mis on näidustatud *sclerosis multiplex*'i relapseeruvate vormide raviks täiskasvanud patsientidel.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas esialgseid uusi ohutusandmeid fulminantse maksakahjustuse surmajuhtumi ja raskete maksakahjustuste juhtumite kohta pärast müügiomaduste andmist, võrreldes seda daklisumaabi kliinilisel väljatöötamisel saadud andmetega.

Daklisumaabi efektiivsus on tõendatud kahes keskses registreerimisuuringus relapseeruva-remiteeruva *sclerosis multiplex*'iga patsientidel, mille alusel kehtestati näidustusena relapseeruv *sclerosis multiplex*. Kliinilisel väljatöötamisel tuvastati oluliste riskidena transaminaaside sisalduse suurenemine ja raske maksakahjustus. Enamik leide oli seotud transaminaaside sisalduse asümptomaatilise suurenemisega, kuid daklisumaabi kasutamise olulisteks riskideks nimetati ka aeg-ajalt esinev raske maksakahjustus ja harv fataalne maksapuudulikkus (autoimmuunne hepatiit). Pärast esmase müügiomaduste andmist on teatatud uutest raskete maksakahjustuste juhtumitest, sealhulgas vaatamata maksasiirdamise katsele toimunud surmajuhtumist. Selle surmajuhtumi korral tekkis fulminantne maksapuudulikkus kiiresti, kuigi järgiti maksafunktsiooni jälgimissoovitust, ning samuti kasutati selle juhtumi korral teist ravimit, mis oli teadaolevalt seotud maksatoksilisusega.

Kasutatud riskivähendusmeetmed, eelkõige igakuine maksafunktsiooni kontrollimine, ei ole olnud fulminantse maksapuudulikkuse surmajuhtumi ennetamisel efektiivsed. Kuigi maksafunktsiooni kontrollimine on endiselt tähtis maksakahjustuste tuvastamise meede ning tõenäoliselt vähendab ägedate juhtumite sagedust, ei ole praegu teada, kas on alternatiivseid jälgimisrežiime, millega saab ennetada uusi raskeid juhtumeid. Sel põhjusel ning kuigi riskide suurust ja olemust uuritakse põhjalikult, arvestades riski suurust ja seda, et praegu ei ole teada muid riskivähendusmeetmeid, mis efektiivselt ennetaksid uusi raskeid juhtumeid, leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et on vaja ajutiselt piirata daklisumaabi kasutamist, piirates näidustusi ja vältida selle kasutamist patsientidel, kellel võib olla maksakahjustuste tekke eelsoodumus, ning anda tervishoiutöötajatele ja patsientidele selle riski vähendamiseks lisasoovitusi.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arvestas relapseeruva *sclerosis multiplex*'i eri staadiumide või avaldumisvormide muid võimalikke raviviise ja asjaolu, et daklisumaabi kättesaadavust piirates võib osa patsiente jääda ilma selle haiguse ühest ravivõimalusest. Lisaks arvestas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et patsientidel, kelle haigust ohjab daklisumaab hästi, võib ravi katkestamine tekitada relapse. Sel põhjusel, arvestades maksakahjustuse tekke suurt riski ja daklisumaabi kasulikkust relapseeruva *sclerosis multiplex*'iga patsientidele, soovitas komitee ajutiselt piirata daklisumaabi kasutamist ainult täiskasvanud patsientidele, kellel vaatamata täielikule ja adekvaatsele ravile vähemalt ühe haigust modifitseeriva raviviisiga esineb relapseeruva *sclerosis multiplex*'i väga aktiivne vorm või kellel on kiiresti arenev relapseeruv *sclerosis multiplex* ja kellele ei sobi muud haigust modifitseerivad raviviisid.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et kliinilisel väljatöötamisel täheldatud maksaprobleemide tõttu lisati esmase müügiloa taotluse menetluse ajal ravimiteabesse hoiatus ravimi sobimatuse kohta maksa raske talitlushäirega patsientide raviks ja et maksa nõrga või mõõduka talitlushäirega patsiente tuleb ravi ajal jälgida. Arvestades kliiniliste andmete puudumist olemasolevate raskete maksahaigustega patsientide kohta, sest nad ei osalenud kliinilistes uuringutes, uusi raskeid maksahaiguste juhtumeid ning et patsiendil, kes fulminantse maksapuudulikkuse tõttu suri, oli enne ravi alustamist seerumi transaminaaside sisaldus veidi suurenenud, soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee esialgse meetmena kehtestada daklisumaabi vastunäidustus kõigile patsientidele, kellel on olemasolev maksahaigus või maksa talitlushäire, kuni täiendavalt uuritakse selle maksatoksilisust ja võimalikku toimetehhanismi.

Piiratud näidustuse ja vastunäidustuse tõttu patsientidele, kellel on olemasolev maksahaigus või maksa talitlushäire, soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee arstidel viivitamata hinnata, kas daklisumaab on endiselt asjakohane ravivõimalus nende iga praegu seda ravimit kasutava patsiendi jaoks, arvestades komitee soovitatavaid ajutisi meetmeid.

Teatatud surmajuhtumi korral ei takistanud daklisumaabi manustamise eelne seerumi transaminaaside normaalse sisalduse leid maksapuudulikkuse teket. Seega tuleb seerumi transaminaaside sisaldust kontrollida edaspidi vähemalt kord kuus ja kliiniliste näidustuste kohaselt veel sagedamini, samuti tuleb kontrollida bilirubiinisaldust. Peale selle on daklisumaabiga toimuva ravi korral maksakahjustuste oluline riskivähendusmeede maksakahjustuse tunnuste ja sümptomite kiire tuvastamine ning neid tuleb kontrollida kõigil patsientidel. Maksakahjustuste nähtude ja sümptomitega patsiendid tuleb otsekohe suunata hepatoloogi juurde.

Kliinilisel väljatöötamisel tehtud analüüsid, millega hinnati daklisumaabi võimalikke koostoimeid potentsiaalselt maksatoksiliste ravimitega, ei tõendanud selgelt, et maksakahjustuste risk oleks maksatoksiliste ravimite samaaegsel kasutamisel suurem. Samas tekkis daklisumaabi uuringurühma patsientidel teadaolevalt maksatoksilise potentsiaaliga ravimite samaaegsel kasutamisel mitmeid raskeid maksaprobleeme, sealhulgas üks fataalne autoimmuunne hepatiit ja üks mittefataalne maksapuudulikkus, mis oli hindamiskomisjoni hinnangul tõenäoline Hy seaduse juhtum (osutab ravimi põhjustatavale raske maksakahjustuse riskile). Sama märgiti ka pärast müügiloa andmist esinenud raskete juhtumite, sealhulgas surmajuhtumi korral, seega kuigi koostoimet maksatoksiliste ravimitega ei ole piisavalt põhjalikult uuritud, tuleb nende kasutamisel koos daklisumaabiga olla ettevaatlik. Samuti märgiti, et hiljutisel surmajuhtumil ja ka ühel Hy seaduse juhtumil oli patsiendil diagnoositud autoimmuunne türeoidiit, seega ei soovitata määrata ravi patsientidele, kellel on muid samaaegseid autoimmuunhaigusi. Ka peavad arstid kaalutlema daklisumaabiga toimuva ravi peatamist, kui ei ole saavutatud piisavat ravivastust.

Tervishoiutöötajatele ja patsientidele tuleb teatada müügiloa andmise järgne fulminantse maksapuudulikkuse surmajuhtum, sage hepatiidirisk ja raskete maksakahjustuste uus sagedus, mis on selgunud uute juhtumite järgi. Rasked maksakahjustused tekkisid mis tahes ajal alates ravi varajasest

algusjärgust kuni mitme kuuni pärast ravi lõpetamist ning kliinilistes uuringutes täheldatud juhtumite järgi ei olnud võimalik määratleda suurema sagedusega perioodi. Transaminaaside sisalduse suurenemise lävi patsientidel, kes ei osalenud kliinilistes uuringutes ja kellel seepärast ei soovitata ravi alustada, tuleb korrigeerida seniselt väärtuselt „>2 korda üle referentsvahemiku ülapiiri“ uuele väärtusele „≥2 korda üle referentsvahemiku ülapiiri“.

Need ajutised meetmed tuleb lisada daklisumaabi ravimiteabesse ja saata eraldi kirjaga tervishoiutöötajatele. Nende ajutiste meetmete adekvaatsust hinnatakse uuesti artikli 20 kohases praeguses menetluses.

### **Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitude alused**

Arvestades, et

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohast ravimiohutuse järelevalve andmetest tulenevat menetlust, eelkõige vajadust võtta määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 lõike 3 kohased ajutised meetmed Zinbryta (daklisumaabi) suhtes.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi müügiloa hoidja esitatud esialgsed andmed raskete maksakahjustuste juhtumite kohta, mida on teatatud pärast esmase müügiloa andmist, koos olemasoleva ohutusteabega maksakahjustuste tekke üldriski kohta daklisumaabi kasutamisel, mis on pärit kliinilistest uuringutest ja mis esitati esmase müügiloa taotluse toetuseks.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et fulminantse maksapuudulikkuse surmajuhtum toimus vaatamata müügiloa tingimuste ja riskivähendusmeetmete järgimisele, sealhulgas maksafunktsiooni kontrollimisele. Nendel põhjustel ja arvestades, et maksakahjustuste riski suurust ja olemust uuritakse täiendavalt, leidis komitee, et daklisumaabi kasutamise piiramiseks on vaja ajutisi meetmeid.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitas ajutise meetmena muuta daklisumaabi näidustust, piirates selle kasutamise ainult täiskasvanud patsientidele, kellel on vaatamata varasemale ravile vähemalt ühe haigust modifitseeriva raviviisiga relapseeruva *sclerosis multiplex*'i väga aktiivne vorm või kellel on kiirelt arenev relapseeruv *sclerosis multiplex* ja kellele ei sobi muud haigust modifitseerivad raviviisid. Komitee leidis ka, et tuleb kehtestada daklisumaabi vastunäidustus patsientidele, kellel on olemasolev maksahaigus või maksa talitlushäire.
- Lisaks soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee maksakahjustuse ajutise riskivähendusmeetmena täiendada olemasolevaid hoiatusi, arvestades, et kõigil patsientidel tuleb kontrollida maksakahjustuste nähtude ja sümptomite esinemist, et maksafunktsioone tuleb kontrollida vähemalt kord kuus, et sellistele kahjustuste tõenäoliste nähtude või sümptomite ilmnemisel tuleb patsient otsekohe suunata hepatoloogi juurde ja et ravi alustamist ei soovitata patsientidele, kellel on muid autoimmuunhaigusi. Ettevaatlik tuleb olla ka teadaolevalt maksatoksilise potentsiaaliga ravimite samaaegsel kasutamisel. Ka tuleb kaalutada ravi peatamist, kui ei ole saavutatud piisavat ravivastust.

Nendel põhjustel järeltas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et Zinbryta (daklisumaab) riski ja kasulikkuse suhe on endiselt soodne, kui ravimiteabesse tehakse kokkulepitud esialgsed muudatused. Seega soovitas komitee muuta Zinbryta (daklisumaab) müügiloa tingimusi.

See soovitus ei piira praegu toimuva määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohase menetluse lõppjärgeldusi.