

**IV pielikums**  
**Zinātniskie secinājumi**

## Zinātniskie secinājumi

2017. gada 7. jūnijā Eiropas Komisija (EK) saņēma informāciju par fulminantas aknu mazspējas letālu gadījumu pacientam, kas notiekošā novērojumpētījumā bija lietojis daklizumabu, neraugoties uz ikmēneša aknu funkcionālajiem testiem, kuri tika veikti saskaņā ar ieteikumiem zāļu aprakstā. Pirmajā periodiski atjaunināmajā ziņojumā par zāļu drošumu (*PSUR*) turklāt bija minēti četri klīnisko pārbaūžu laikā konstatēti nopietnu aknu bojājumu gadījumi.

Paaugstināts transamināžu līmenis un nopietni aknu bojājumi ir ar *Zinbryta* (daklizumaba) lietošanu saistīti zināmi riski, un šajā sakarā bija īstenoti vairāki riska mazināšanas pasākumi (*RMM*), tostarp aknu funkciju ikmēneša monitorēšana. Tomēr, ņemot vērā paziņotās nopietnās blakusparādības, kas vienā gadījumā ir novedušas pie letāla iznākuma, neraugoties uz ieteikto *RMM* ievērošanu, EK uzskatīja, ka ir jāpārskata aknu bojājumu riska ietekme uz zāļu riska un ieguvumu samēru un saistīto *RMM* atbilstība.

Tāpēc EK 2017. gada 9. jūnijā sāka Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantā paredzēto procedūru saistībā ar farmakovigilances datiem un pieprasīja Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai (*PRAC*) novērtēt iepriekš minēto bažu ietekmi uz *Zinbryta* (daklizumaba) riska un ieguvumu samēru, kā arī sniegt ieteikumu par attiecīgo tirdzniecības atļauju saglabāšanu, mainīšanu, apturēšanu vai atsaukšanu. EK turklāt lūdza aģentūru sniegt atzinumu par to, vai sabiedrības veselības aizsardzības nolūkā būtu jāveic pagaidu pasākumi. Pašreizējais ieteikums attiecas tikai uz pagaidu pasākumiem, ko *PRAC* ir ieteikusi attiecībā uz daklizumabu, pamatojoties uz pašlaik pieejamajiem provizoriskajiem datiem.

### ***PRAC* zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

*Zinbryta* (daklizumabs) ir centralizēti reģistrētas zāles, kas indicētas multiplās sklerozes recidivējošu formu (RMS) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem.

*PRAC* daklizumaba klīniskās izstrādes laikā iegūto datu kontekstā izvērtēja provizoriskos jaunus drošuma datus, ņemot vērā nesenu fulminantas aknu mazspējas letālu gadījumu un nopietnu aknu bojājumu gadījumus, kas bija konstatēti kopš tirdzniecības atļaujas piešķiršanas.

Daklizumaba efektivitāti apliecināja divi pamatpētījumi, kuros piedalījās subjekti ar recidivējoši remitējošu multiplo sklerozi, un tas tika indicēts recidivējošas multiplās sklerozes ārstēšanai. Klīniskās izstrādes laikā paaugstināts transamināžu līmenis un nopietni aknu bojājumi tika noteikti kā būtiski identificēti riski. Pārsvārā tika konstatēts asimptomātiski paaugstināts transamināžu līmenis, tomēr atzīstot, ka maz sastopami nopietni ar aknām saistīti notikumi un reti sastopama letāla aknu mazspēja (autoimūns hepatīts) ir ar daklizumaba lietošanu saistīti būtiski riski. Kopš sākotnējās tirdzniecības atļaujas piešķiršanas ir saņemta informācija par citiem nopietniem aknu bojājumu gadījumiem, tostarp par letālu gadījumu, neraugoties uz aknu transplantācijas mēģinājumu. Īpaši jāatzīmē, ka šajā letālajā gadījumā strauji progresējoša fulminanta aknu mazspēja izveidojās apstākļos, kad tika veikta ieteiktā aknu funkciju monitorēšana un pacients vienlaicīgi lietoja citas zāles, kam ir zināma saistība ar hepatotoksiskumu.

Īstenotie *RMM*, jo īpaši ikmēneša aknu testi, nav izrādījušies pietiekami efektīvi, lai novērstu fulminantas aknu mazspējas letālo gadījumu. Lai gan aknu funkciju monitorēšana joprojām ir svarīgs pasākums, kas ļauj atklāt aknu bojājumus un var samazināt smagu saslimstību, šajā posmā nav skaidrs, vai alternatīvs monitorēšanas režīms noteikti novērstu turpmākus smagus gadījumus. Tāpēc, kamēr tiek veikta riska apmēra un būtības padziļināta analīze, ņemot vērā riska nopietnību un to, ka šajā posmā nav iespējams noteikt turpmākus *RMM*, par kuriem būtu droši zināms, ka tie efektīvi novērsīs jaunus smagus gadījumus, *PRAC* uzskatīja, ka daklizumaba lietošana uz laiku ir jāierobežo, sašaurinot indikāciju un aizliedzot to izmantot tādu pacientu ārstēšanā, kas ir potenciāli predisponēti uz

aknu bojājumiem, un ir jāsniedz papildu ieteikumi veselības aprūpes speciālistiem un pacientiem par šā riska pārvaldību.

*PRAC* ņēma vērā dažādu RMS stadiju un izpausmju alternatīvās ārstēšanas metodes un to, ka piekļuves ierobežošana daklizumabam dažiem pacientiem var liegt vienu šīs slimības ārstēšanas iespēju. *PRAC* ņēma vērā arī to, ka tādu pacientu ārstēšanas pārtraukšana, kuru slimība ar daklizumabu tiek labi kontrolēta, var radīt recidīvus. Ņemot vērā nopietno aknu bojājumu risku un ieguvumu, ko daklizumabs var sniegt RMS pacientiem, *PRAC* ieteica uz laiku ierobežot daklizumaba lietošanu, atļaujot to lietot tikai pieaugušiem pacientiem ar ļoti aktīvu RMS, neraugoties uz pilnu un adekvātu ārstēšanas kursu ar vismaz vienu slimību modificējošu terapiju (*DMT*), vai ar strauji progresējošu smagu recidivējošu multiplo sklerozi, kas ir nepiemēroti ārstēšanai ar citām *DMT*.

*PRAC* atzīmēja, ka klīniskās izstrādes programmas laikā konstatētā iedarbība uz aknām bija iemesls, kura dēļ, piešķirot sākotnējo tirdzniecības atļauju, zāļu aprakstā tika iekļauts brīdinājums, ka zāles nav piemērotas tādu pacientu ārstēšanai, kam ir iepriekš diagnosticēti smagi aknu darbības traucējumi, un ka pacienti ar iepriekš diagnosticētiem viegliem vai vidējiem aknu darbības traucējumiem būtu jāmonitorē. Ņemot vērā klīnisko datu trūkumu attiecībā uz pacientiem ar iepriekš diagnosticētām nozīmīgām aknu slimībām, jo šie pacienti bija izslēgti no klīniskām pārbaudēm, jaunos nopietnu aknu bojājumu gadījumus un to, ka pacientam, kurš mira no fulminantas aknu mazspējas, pirms ārstēšanas sākuma bija konstatēts neredzams paaugstināts seruma transamināžu līmenis, *PRAC* kā pagaidu pasākumu ieteica kontraindicēt daklizumaba lietošanu visiem pacientiem ar iepriekš diagnosticētām aknu slimībām un aknu darbības traucējumiem, kamēr tiek papildus pētīts hepatotoksiskuma modelis un iespējamais iedarbības mehānisms.

Ņemot vērā sašaurināto indikāciju un kontraindikāciju pacientiem ar iepriekš diagnosticētām aknu slimībām un aknu darbības traucējumiem, *PRAC* ieteica ārstiem attiecībā uz katru pacientu, kas pašlaik saņem šīs zāles, nekavējoties atkārtoti izvērtēt, vai ārstēšana ar daklizumabu joprojām ir piemērota ārstēšanas metode, ievērojot *PRAC* ieteiktos pagaidu pasākumus.

Konkrētajā letālajā gadījumā pirms daklizumaba devas ievadīšanas noteiktais seruma transamināžu līmenis bija normāls, tomēr tas nenovērsa aknu mazspējas rašanos. Tāpēc vismaz reizi mēnesī vai biežāk atkarībā no klīniskajām indikācijām būtu jāturpina seruma transamināžu līmeņa monitorēšana un jāpārbauda arī bilirubīna līmenis. Jāievēro arī, ka, lietojot daklizumabu, aknu bojājumu riska mazināšanā svarīgi ir ātri atpazīt aknu bojājumu pazīmes un simptomus un visi pacienti būtu jāmonitorē attiecībā uz to parādīšanos. Pacienti, kuriem radušās pazīmes un simptomi, kas liek domāt par aknu bojājumiem, nekavējoties būtu jānosūta pie hepatologa.

Klīniskās izstrādes programmas laikā veiktās analīzes, lai novērtētu daklizumaba potenciālo mijiedarbību ar potenciāli hepatotoksiskām zālēm, nav skaidri pierādījušas, ka pastāv paaugstināts aknu bojājumu risks, vienlaicīgi lietojot hepatotoksiskas zāles. Tomēr zāļu ar zināmu hepatotoksisku potenciālu vienlaicīgas lietošanas apstākļos daklizumaba grupu pacientu vidū ir bijuši vairāki nopietni ar aknām saistīti notikumi, tostarp viens letāls autoimūna hepatīta gadījums un viens neletāls aknu mazspējas gadījums, kurus vērtēšanas komiteja ir atzinusi par iespējamiem *Hy* likumam atbilstošiem gadījumiem (kas norāda uz zāļu izraisītu smagu aknu bojājumu risku). Tas atzīmēts arī nopietnos gadījumos, kas notikuši kopš tirdzniecības atļaujas piešķiršanas, tostarp letālajā gadījumā, tāpēc, kamēr nav pilnīgi noskaidrota hepatotoksisku zāļu vienlaicīgas lietošanas loma, lietojot šādas zāles kopā ar daklizumabu, būtu jāievēro piesardzība. Atzīmēts arī, ka neseno letālajā gadījumā un vienā no izvērtētajiem *Hy* likumam atbilstošajiem gadījumiem ir ziņots par autoimūnu tireoidītu, tāpēc nav ieteicams sākt tādu pacientu ārstēšanu, kam anamnēzē ir vienlaicīgi autoimūni stāvokļi. Visbeidzot, ārstiem būtu jāapsver daklizumaba lietošanas pārtraukšana, ja nav panākta adekvāta terapeitiska atbildes reakcija.

Veselības aprūpes speciālisti un pacienti būtu jāinformē par fulminantas aknu mazspējas letālo gadījumu pēc tirdzniecības atļaujas piešķiršanas, kopējo hepatīta risku un nopietnu aknu bojājumu aktualizēto sastopamības biežumu, ņemot vērā jaunus gadījumus. Nopietni aknu bojājumi ir radušies jebkurā laikā gan drīz pēc ārstēšanas sākšanas, gan vairākus mēnešus pēc pārtraukšanas un, spriežot pēc klīnisko pārbaūžu laikā novērotajiem gadījumiem, nav bijis iespējams noteikt uzņēmības periodus. Paaugstināta transamināžu līmeņa slietksnis klīniskās pārbaudēs neiekļautiem pacientiem, kuru ārstēšanas sākšana tāpēc nav ieteicama, būtu jākorģē no līmeņa, kas vairāk nekā divreiz pārsniedz normas augšējo robežu, uz līmeni, kas vairāk nekā divreiz vai divreiz pārsniedz šo robežu.

Iepriekš minētie pagaidu pasākumi attiecībā uz daklizumabu būtu jāatspoguļo zāļu aprakstā un ar īpašu vēstuli jāpaziņo veselības aprūpes speciālistiem. Šo pagaidu pasākumu atbilstība tiks pārskatīta notiekošās 20. panta procedūras ietvaros.

### **PRAC ieteikuma pamatojums**

Tā kā:

- PRAC apsvēra iespēju saistībā ar *Zinbryta* (daklizumaba) farmakovigilances datiem sākt Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantā paredzēto procedūru, jo īpaši attiecībā uz vajadzību veikt pagaidu pasākumus saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. panta 3. punktu;
- PRAC izvērtēja tirdzniecības atļaujas īpašnieka sniegtos provizoriskos datus par nopietnu aknu bojājumu gadījumiem, par kuriem bija ziņots kopš sākotnējās tirdzniecības atļaujas piešķiršanas, kontekstā ar pieejamajiem klīnisko pārbaūžu drošuma datiem, kas bija iesniegti sākotnējās tirdzniecības atļaujas pamatošanai saistībā ar vispārējo aknu bojājumu risku, lietojot daklizumabu;
- PRAC konstatēja, ka ir noticis fulminantas aknu mazspējas letāls gadījums, neraugoties uz to, ka ir ievēroti tirdzniecības atļaujas noteikumi un ieteiktie riska mazināšanas pasākumi, tostarp aknu funkciju monitorēšana. Ņemot to vērā, kamēr tiek papildus analizēts aknu bojājumu riska apmērs un būtība, PRAC uzskatīja, ka ir vajadzīgi pagaidu pasākumi, lai ierobežotu daklizumaba lietošanu;
- PRAC kā pagaidu pasākumu ieteica grozīt daklizumaba indikāciju, atļaujot to lietot tikai pieaugušiem pacientiem ar ļoti aktīvu recidivējošu slimību, neraugoties uz iepriekšēju ārstēšanu ar vismaz vienu slimību modificējošu terapiju (*DMT*), vai ar strauji progresējošu smagu recidivējošu multiplo sklerozi, kas ir nepiemēroti ārstēšanai ar citām *DMT*. PRAC arī uzskatīja, ka daklizumaba lietošana būtu kontraindicējama pacientiem ar iepriekš diagnosticētām aknu slimībām un aknu darbības traucējumiem;
- turklāt, lai vēl vairāk mazinātu aknu bojājumu risku, PRAC kā pagaidu pasākumus ieteica pastiprināt pašreizējos brīdinājumus, pienācīgi ņemot vērā, ka būtu jāveic visu pacientu monitorēšana attiecībā uz aknu bojājumu pazīmēm un simptomiem un vismaz reizi mēnesī jāveic aknu funkcionālie testi, nekavējoties nosūtīt pie hepatologa pacientus, kuriem radušās pazīmes un simptomi, kas liek domāt par aknu bojājumiem, un ņemt vērā, ka nav ieteicams sākt ārstēt pacientus, kam ir citi autoimūni stāvokļi. Piesardzība būtu jāievēro arī gadījumos, kad vienlaicīgi tiek lietotas zāles ar zināmu hepatotoksisku potenciālu. Turklāt būtu jāapsver ārstēšanas pārtraukšana, ja nav panākta adekvāta terapeitiska atbildes reakcija.

Ņemot vērā iepriekš minēto, komiteja uzskata, ka *Zinbryta* (daklizumaba) riska un ieguvumu samērs joprojām ir labvēlīgs, ja zāļu aprakstā tiek veikti saskaņotie pagaidu grozījumi. Tāpēc komiteja iesaka veikt izmaiņas *Zinbryta* (daklizumaba) tirdzniecības atļauju noteikumos.

Šis ieteikums neietekmē saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu notiekošās procedūras galīgos secinājumus.