

## **IV pielikums**

### **Zinātniskie secinājumi**

## Zinātniskie secinājumi

2017. gada 7. jūnijā Eiropas Komisija (EK) saņēma informāciju par letālu fulminantas aknu mazspējas gadījumu pacientam, kas notiekošā novērojumpētījumā lietoja daklizumabu, neraugoties uz ikmēneša aknu funkcionālajiem testiem, kuri tika veikti saskaņā ar ieteikumiem zāļu informācijā. Turklāt pirmajā periodiski atjaunināmajā ziņojumā par zāļu drošumu (*PSUR*) bija minēti klīnisko pārbaūžu laikā konstatēti 4 nopietnu aknu bojājumu gadījumi.

Paaugstināts transamināžu līmenis un nopietni aknu bojājumi ir zināmi ar *Zinbryta* (daklizumaba) lietošanu saistīti riski, un šajā sakarā sākotnējās reģistrācijas apliecības izsniegšanas laikā tika īstenoti vairāki riska mazināšanas pasākumi (*RMM*), tostarp aknu funkciju ikmēneša kontrole. Tomēr, ņemot vērā paziņotās nopietnās blakusparādības, kas vienā gadījumā, neraugoties uz *RMM* izpildi, ir novedušas pie letāla iznākuma, EK uzskatīja, ka ir jāpārskata aknu bojājumu riska ietekme uz šo zāļu ieguvumu un riska attiecību, kā arī saistīto *RMM* atbilstība.

Tāpēc 2017. gada 9. jūnijā EK uzsāka Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantā paredzēto procedūru saistībā ar farmakovigilances datiem un pieprasīja Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai (*PRAC*) izvērtēt iepriekš minēto bažu ietekmi uz *Zinbryta* (daklizumaba) ieguvumu un riska attiecību, kā arī izdot ieteikumu par reģistrācijas apliecības saglabāšanu, mainīšanu, apturēšanu vai atsaukšanu.

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

*Zinbryta* (daklizumabs) ir centralizēti reģistrētas zāles, kas šīs pārskatīšanas sākumā bija indicētas multiplās sklerozes recidivējošu formu (*RMS*) ārstēšanai pieaugušajiem.

*PRAC* izskatīja visus reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtos datus par aknu bojājumu gadījumiem, kas notikuši kopš reģistrācijas apliecības izsniegšanas, tostarp par nesenu letālas fulminantas aknu mazspējas gadījumu, kā arī klīniskajos pētījumos ar daklizumabu iegūtos drošuma un efektivitātes datus saistībā ar daklizumaba radīto vispārējo aknu bojājumu risku. *PRAC* arī ņēma vērā viedokļus, ko puda eksperti, ar kuriem konsultējās šīs procedūras laikā (zinātniskā padomdevēju grupa (*SAG*) neiroloģijas jomā).

Daklizumaba efektivitāte tika pierādīta divos pivotālajos pētījumos, kuros piedalījās pacienti ar recidivējoši remitējošu multiplo sklerozi (*RRMS*), un tajos kā indikāciju noteica recidivējošu multiplo sklerozi. Abu pētījumu rezultāti pierādīja klīniski jēgpilnu un statistiski nozīmīgu recidīvu rādītāja samazinājumu, kas bija primārais efektivitātes kritērijs katrā no pētījumiem. Ārstēšana ar daklizumabu nodrošināja arī klīniski jēgpilnu neiroloģiskās invaliditātes akumulācijas palēnināšanos, mērot gan pēc klīnicistu vērtējumiem, gan pacientu ziņotajiem rezultātiem. Šo klīnisko iedarbību pamatoja pārliecinoša un ievērojama ārstnieciskā ietekme, kas izpaudās kā visu svarīgāko akūta un hroniska iekaisuma un destruktīvas centrālās nervu sistēmas aktivitātes parametru samazinājums galvas smadzeņu magnētiskās rezonanses attēlveidošanas (*MRI*) izmeklējumos. Šo pētījumu apakšgrupu analizēs, lai arī ar ierobežotu uzticamību, tomēr netika identificētas statistiski nozīmīgas atšķirības galvenajos efektivitātes rezultātos, MS pacientus ar augstu slimības aktivitāti salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir zema slimības aktivitāte.

*PRAC* secināja, ka daklizumabs ir saistīts ar potenciāli letālu imūnmediētu aknu bojājumu risku. Nevarēja noteikt augstāka riska periodu, un aknu bojājumu gadījumi bija notikuši visā ārstēšanas laikā un līdz 6 mēnešiem pēc pēdējās daklizumaba devas lietošanas. *PRAC* vai *SAG* nevarēja identificēt risku vai prognostiskos faktorus, kam varētu būt nozīme aknu bojājumu veidošanās procesā, piemēram, blakusslimības, saistību ar devu, laiku, ģenētiskos vai bioķīmiskos marķierus. Kopumā, ņemot vērā pieejamos datus, daklizumaba izraisītie aknu bojājumu tiek uzskatīti par neprognozējamiem.

Īpaši uztraucošs ir letālas fulminantas aknu mazspējas gadījums, kas notika, neraugoties uz riska mazināšanas pasākumiem, kurus īstenoja pirms šīs procedūras, tostarp ikmēneša aknu funkciju kontroli. Tāpēc *PRAC* uzskatīja, ka papildu pasākumi līdztekus jau īstenotajiem provizoriskajiem pasākumiem ir pamatoti, lai mazinātu risku un ierobežotu šo zāļu lietošanu, jo šis risks ir neprognozējams un potenciāli letāls.

Ņemot vērā *SAG* secinājumus par to, ka šīs zāles vajadzētu lietot tikai pacientiem, kuriem citi slimību modificējoši ārstēšanas līdzekļi (*DMT*) nav piemēroti, *PRAC* uzskatīja, ka netika nodrošināta apakšgrupu identifikācija mērķa populācijā (tas ir, pacienti ar augsti aktīvu slimību un ar strauji progresējošu smagu slimību) un lietošanas ierobežojums attiektos uz visiem *RMS* pacientiem, kuriem ārstēšana ar citiem *DMT* nav piemērota. Tāpēc *PRAC* ieteica daklizumabu indicēt tikai pieaugušiem *RMS* pacientiem, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz vismaz diviem *DMT* un kuriem ārstēšana ar citiem *DMT* ir kontrindicēta vai nav piemērota kāda cita iemesla dēļ.

Turklāt, tā kā nav klīnisko datu par pacientiem, kuru anamnēzē ir nopietnas aknu slimības, jo šādi pacienti tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem, nav informācijas par aknu blakusparādību nopietnību, un tā kā pacienti ar jau esošām aknu slimībām ir uzņēmīgāki pret aknu darbības pasliktināšanos, *PRAC* uzskatīja, ka daklizumabu vajadzētu kontrindicēt visiem pacientiem, kuriem anamnēzē ir aknu slimības vai aknu darbības traucējumi.

Tika arī norādīts, ka nesenajā letālajā gadījumā tika ziņots par autoimūnu tireoīdītu, tāpat kā vienā no jau izvērtētajiem gadījumiem. Tā kā klīniskajos pētījumos ir ziņots par imūnmediētām slimībām un autoimūnām slimībām un nav zināms, kāda ir daklizumaba ietekme uz citiem autoimūniem traucējumiem un kāda ir šo traucējumu loma daklizumaba ierosinātos aknu bojājumos, kā to uzsvēra arī *SAG*, *PRAC* uzskatīja, ka ārstēšana ar daklizumabu nav ieteicama pacientiem, kuriem anamnēzē ir vēl citas autoimūnas slimības, kas nav multiplā skleroze.

Aknu bojājumu gadījumi tika identificēti gan pēc pazīmēm un simptomiem, gan laboratorisko analīžu rezultātiem, tāpēc ir jāpārbauda pacienta transamināžu līmenis serumā un kopējais bilirubīna līmenis vismaz reizi mēnesī un pēc iespējas īsāku laiku pirms katras zāļu lietošanas reizes, un biežāk, ja tas terapijas laikā ir klīniski indicēts. Tā kā ir pierādīts, ka risks saglabājas līdz sešiem mēnešiem pēc daklizumaba pēdējās devas lietošanas, šāda uzraudzība arī jāturpina tikpat ilgi pēc ārstēšanas beigām. Lai gan tika atzīts, ka terapijas pārtraukšanai nav nekādas nozīmes smagu un potenciāli letālu aknu bojājumu riska prognozēšanā, *SAG* uzskatīja, ka šāds pasākums piesardzības nolūkos ir ieteicams pacientiem, kuru *ALAT* vai *ASAT* līmenis vairāk nekā 3 reizes pārsniedz augšējo normas robežu. *PRAC* atbalstīja šo viedokli un ieteica šādu striktāku ārstēšanas pārtraukšanas kritēriju piemērot neatkarīgi no bilirubīna līmeņa. *SAG* un *PRAC* uzskatīja, ka līdztekus regulārām laboratoriskajām analīzēm ir svarīgi, lai pacienti būtu informēti par aknu bojājumu risku un būtu brīdināti par pazīmēm vai simptomiem, kas var liecināt par aknu darbības traucējumiem. Pacienti, kuriem radušās pazīmes vai simptomi, kas var liecināt par aknu bojājumiem, nekavējoties ir jānorīko pie hepatologa. Pacientiem arī jāpaskaidro, ka ir svarīgi veikt regulāru aknu darbības uzraudzību. Lai sekmētu diskusiju starp ārstiem un pacientiem šajā jautājumā un nodrošinātu, ka pacienti ir sapratuši viņiem sniegto informāciju par risku, balstoties uz *SAG* atzinumu, *PRAC* pieprasīja ieviest apstiprinājuma veidlapu. Ārsti apstiprinājuma veidlapu izsniegs visiem pacientiem, arī tiem, kuri pašlaik jau saņem ārstēšanu. Ārstiem vajadzētu apsvērt terapijas pārtraukšanu, ja nav panākta atbilstoša atbildes reakcija vai pacients neievēro prasīto pārbaucēju grafiku aknu darbības uzraudzībai.

Pamatojoties uz pieejamajiem ierobežotajiem datiem, nebija iespējams pilnīgi izskaidrot jebkādu sinerģisku hepatotoksisku ietekmi uz daklizumaba izraisītiem aknu bojājumiem pacientiem, kuri vienlaikus lieto hepatotoksiskas zāles. Daklizumabam nav paredzēts metabolizēties aknās, un eksperti norādīja, ka nav praktiski iespējams pilnībā izslēgt hepatotoksisku medikamentu lietošanu no *MS* pacientu klīniskās ārstēšanas. *PRAC* tāpēc secināja, ka ir jāievēro piesardzība, šādas zāles lietojot vienlaikus ar daklizumabu.

No klīniskajiem pētījumiem tika izslēgti pacienti ar C hepatīta vīrusu (HCV) vai B hepatīta vīrusu (HBV), un netika noteikta korelācija starp šādām vīrusu infekcijām anamnēzē un pašreizējiem daklizumaba izraisītiem nopietniem aknu bojājumiem. Tā kā ir neskaidrības par imūnmediētu aknu bojājumu precīzo darbības mehānismu un nav raksturots B hepatīta reaktivizācijas risks, lietojot daklizumabu, *PRAC* iesaka pirms ārstēšanas uzsākšanas veikt pacientiem šo vīrusu analīzes. Pacientiem, kam analīzēs ir pozitīvs rezultāts, jāiesaka konsultēties ar ārstu, kuram ir pieredze šo slimību ārstēšanā.

Zāļu informācijā kā blakusparādības jāiekļauj arī autoimūns hepatīts un fulminants hepatīts ar biežuma pakāpi attiecīgi „reti” un „nav zināms”. Turklāt transamināžu līmeņa paaugstināšanās un anomālu aknu darbības rādītāju biežuma pakāpe jāmaina uz „ļoti bieži”. Aknu bojājumu apraksts zāļu informācijā ir jāatjaunina saskaņā ar pašreizējām zināšanām.

Paaugstināta transamināžu līmeņa sliekšnis klīniskajos pētījumos neiekļautiem pacientiem, kuriem līdz ar to nav ieteicams uzsākt ārstēšanu, ir jākorrigē no līmeņa, kas vairāk nekā divas reizes pārsniedz normas augšējo robežu, uz sliekšni, kas vairāk nekā divas reizes vai divas reizes pārsniedz šo robežu.

*PRAC* secināja, ka ieguvumu un riska attiecība saglabājas labvēlīga, ja *Zinbryta* lieto tikai recidivējošu multiplās sklerozes (*RMS*) formu ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem ir bijusi nepietiekama atbildes reakcija uz vismaz diviem slimību modificējošiem ārstēšanas līdzekļiem (*DMT*) un kuriem ārstēšana ar citiem *DMT* ir kontrindicēta vai cita iemesla dēļ nav piemērota, un ja tiek ieviestas izmaiņas zāļu informācijā, lai mazinātu nopietnu aknu bojājumu risku. Arī esošajos izglītojošajos materiālos ir jāiekļauj šie atjauninātie ieteikumi un jāpievieno apstiprinājuma veidlapa.

### ***PRAC* ieteikuma pamatojums**

Tā kā:

- *PRAC* ņēma vērā saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu veikto procedūru, kas izriet no farmakovigilances datiem par *Zinbryta* (daklizumabu).
- *PRAC* izvērtēja visus reģistrācijas apliecības īpašnieka sniegtos datus par nopietnu aknu bojājumu gadījumiem, par kuriem bija ziņots kopš sākotnējās reģistrācijas apliecības izsniegšanas, kā arī klīniskajos pētījumos iegūtos drošuma un efektivitātes datus saistībā ar vispārējo aknu bojājumu risku, lietojot daklizumabu. Tāpat *PRAC* izvērtēja viedokļus, ko pauda zinātniskā padomdevēju grupa neiroloģijas jomā.
- *PRAC* secināja, ka daklizumabs ārstēšanas laikā un vairākus mēnešus pēc ārstēšanas beigām ir saistīts ar neprognozējamu un potenciāli letālu imūnmediētu aknu bojājumu risku. *PRAC* norādīja, ka letālais gadījums notika, kaut gan jau bija īstenoti riska mazināšanas pasākumi, tostarp aknu darbības ikmēneša uzraudzība. Tāpēc *PRAC* uzskatīja, ka ir nepieciešami papildu pasākumi šī riska mazināšanai, tostarp zāļu lietošana tikai tādos gadījumos, kad citas ārstēšanas iespējas nav piemērotas.
- Tādēļ *PRAC* ieteica daklizumabu indicēt tikai recidivējošu multiplās sklerozes formu (*RMS*) ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav bijusi pietiekama atbildes reakcija uz vismaz diviem slimību modificējošiem ārstēšanas līdzekļiem (*DMT*) un kuriem ārstēšana ar citiem *DMT* ir kontrindicēta vai kāda cita iemesla dēļ nav piemērota. *PRAC* arī uzskatīja, ka daklizumabu lietošanu vajadzētu kontrindicēt pacientiem, kuriem anamnēzē ir aknu slimības un aknu darbības traucējumi.
- Turklāt *PRAC* ieteica padarīt stingrākus pašreizējos brīdinājumus, lai atbilstoši norādītu, ka aknu darbība, tostarp bilirubīna līmenis, visiem pacientiem ir jākontrolē vismaz vienreiz mēnesī neilgi pirms katras daklizumaba lietošanas reizes un sešu mēnešu periodā pēc ārstēšanas beigām, kā arī ieteica tagad piemērot striktākus kritērijus ārstēšanas

pārtraukšanai, ja pacienta transamināžu līmenis ir paaugstināts. Iespēja pārtraukt ārstēšanu jāapsver arī tad, ja nav panākta atbilstoša atbildes reakcija vai netiek ievērotas prasības par aknu darbības kontroli. *PRAC* arī ieteica informēt visus pacientus par pazīmēm un simptomiem, kas var liecināt par aknu darbības traucējumiem, un šādu pazīmju vai simptomu gadījumā nekavējoties norīkot pacientu pie hepatologa.

- Turklāt pirms terapijas uzsākšanas jāpārbauda, vai pacientam nav B vai C hepatīta infekcijas, un nav ieteicams uzsākt ārstēšanu pacientiem ar citām autoimūnām slimībām. Jāievēro piesardzība, daklizumabu lietojot vienlaikus ar citām zālēm, kurām, kā zināms, piemīt hepatotoksisks potenciāls.
- *PRAC* arī uzskatīja par nepieciešamu ieviest apstiprinājuma veidlapu, lai nodrošinātu, ka pacienti ir tikuši pienācīgi informēti par aknu bojājumu risku saistībā ar daklizumabu. Arī esošie izglītojošie materiāli ir jāatjaunina.

Saistībā ar iepriekšminēto komiteja uzskata, ka *Zinbryta* (daklizumaba) ieguvumu un riska attiecība saglabājas pozitīva ar nosacījumu, ka tiek ieviesti noteiktie grozījumi zāļu informācijā, kā arī tiek īstenoti papildu riska mazināšanas pasākumi.

Tāpēc komiteja iesaka veikt izmaiņas *Zinbryta* (daklizumaba) reģistrācijas atļauju noteikumos.

### **Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas atzinums**

Izskatot *PRAC* ieteikumu, *CHMP* piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

*CHMP* pārrunāja ieteikto indikācijas formulējumu, īpaši to, ka ārstēšana ar daklizumaba tiek indicēta tikai pacientiem, kuriem citi slimību modificējoši ārstēšanas līdzekļi ir kontraindicēti vai citu iemeslu dēļ nav piemēroti, un uzskatīja, ka skaidrības labad būtu jānorāda, ka tas attiecas uz jebkādiem citiem slimību modificējošiem ārstēšanas līdzekļiem. *CHMP* secināja, ka attiecīgi ir jāgroza zāļu apraksts.

### **Vispārējais secinājums**

*CHMP* secināja, ka *Zinbryta* (daklizumaba) ieguvumu un riska attiecība aizvien ir pozitīva, ja zāļu informācijā tiek veikti iepriekš aprakstītie grozījumi.

Tāpēc *CHMP* iesaka veikt *Zinbryta* (daklizumaba) reģistrācijas apliecības nosacījumu izmaiņas.