

IV lisa

Teaduslikud järeldused

Teaduslikud järeldused

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

Ravimiga Zinbryta (daklisumaab) toimuva raviga kaasneb teadaolevalt transaminaaside sisalduse suurenemise ja raske maksakahjustuse risk, mille tõttu kehtestati esmase müügiloo andmise ajal mitu riskivähendusmeetet, sealhulgas maksafunktsiooni kontrollimine kord kuus. Arvestades teatatud reaktsioonide raskust ja seda, et vaatamata riskivähendusmeetmete järgimisele üks patsient suri, pidas Euroopa Komisjon vajalikuks vaadata läbi maksakahjustuste riski mõju ravimi riski ja kasulikkuse suhtele ning hinnata seotud 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 müügiluba tuleb säilitada, muuta, peatada või tühistada.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Zinbryta (daklisumaab) on tsentraalse müügiloo ravim, mis oli käesoleva läbivaatamismenetluse algul näidustatud hulgiskleroosi relapseeruvate vormide raviks täiskasvanud patsientidel.

Seoses maksakahjustuste tekke üldriskiga daklisumaabi kasutamisel arvestas ravimiohutuse riskihindamise komitee kõiki müügiloo hoidja esitatud andmeid alates müügiloo andmisest esinenud maksakahjustusjuhtude kohta, sealhulgas fulminantse maksapuudulikkuse hiljutise fataalse juhtumi kohta, samuti daklisumaabi kliinilistest uuringutest pärit ohutus- ja efektiivsusandmeid. Samuti arvestas komitee menetluses konsulteeritud ekspertide arvamusi (neuroloogia teadusnõuanderühm).

Daklisumaabi efektiivsus on tõendatud kahes keskses registreerimisuurings relapseeruva-remiteeruva hulgiskleroosiga (RRMS) patsientidel ja nende uuringute alusel kehtestati näidustusena relapseeruv hulgiskleroos. Mõlemas uuringus toimus ägenemissageduse (mõlemas uuringus esmane efektiivsusnäitaja) kliiniliselt ja statistiliselt oluline vähenemine. Daklisumaabravi aeglustas kliiniliselt olulisel määral ka neuroloogilise puude progresseerumist, mida mõõdeti nii raviarsti kui ka patsiendi enda hinnatud tulemusnäitajate abil. Neid kliinilisi toimeid toetasid kaalukad ja olulised ravitoimed, milles vähenesid kõik peamised kesknärvisüsteemi ägeda ja kroonilise põletiku ning kahjustustena avalduva haiguse aktiivsuse parameetrid, mida hinnati peaaegu magnetresonantstomograafiaga (MRI). Nende uuringute allrühmade analüüsides ei tuvastatud suure ja vähese aktiivsusega hulgiskleroosiga patsientide rühmade statistiliselt olulisi erinevusi, kuigi analüüsides usaldusväärsus oli piiratud.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et daklisumaabiga seostub potentsiaalselt fataalste immuunvahendatud maksakahjustuste risk. Ei olnud võimalik tuvastada suurema riski ajavahemikku; maksakahjustuste juhtumeid on esinenud kogu ravi ajal ja kuni 6 kuu jooksul pärast daklisumaabi viimase annuse manustamist. Ravimiohutuse riskihindamise komitee ega teadusnõuanderühm ei suutnud tuvastada riski- või prognostilisi tegureid, mis võiksid soodustada maksakahjustuste teket, näiteks kaasuvad haigusseisundid, annuse-reaktsiooni seos, ajastus, geneetilised või biokeemilised markerid. Üldiselt leitakse kättesaadavate andmete põhjal, et daklisumaabi põhjustatud maksakahjustuste esinemine on ettearvamat.

Eriliseks probleemiks peeti fulminantse maksapuudulikkuse fataalset juhtumit, kus patsient suri vaatamata enne käesolevat läbivaatamismenetlust kehtestatud riskivähendusmeetmete kasutamisele, sealhulgas maksafunktsiooni igakuisele kontrollimisele. Seetõttu oli ravimiohutuse

riskihindamise komitee arvamusel, et selle riski vähendamiseks tuleb seniste meetmete kõrval võtta täiendavaid ajutisi meetmeid ning riski ettearvamatuse ja potentsiaalse eluohtlikkuse tõttu tuleb piirata ravimi kasutamist.

Arvestades teadusnõuanderühma järelust, et ravimi kasutamine tuleb piirata patsientidega, kellele ravi muude haigust modifitseerivate ravimitega ei sobi, leidis komitee, et sihtpopulatsioonis ei ole põhjendatud allrühmade eristamine (väga aktiivse haigusvormiga ja kiirelt progresseeruva raske haigusvormiga patsiendid) ning et kasutuspiirang kehtiks kõigile relapseeruva hulgiskleroosiga patsientidele, kellele ravi muude haigust modifitseerivate ravimitega ei sobi. Seetõttu soovitas komitee piirata daklisumaabi näidustuseks nende relapseeruva hulgiskleroosiga täiskasvanud patsientide ravi, kellel ei ole tekkinud piisavat ravivastust vähemalt kahele haigust modifitseerivale ravimile ja kellele ravi muu haigust modifitseeriva ravimiga on vastunäidustatud või muul põhjusel ei sobi.

Arvestades kliiniliste andmete puudumist olemasolevate raskete maksahaigustega patsientide kohta (sest neid ei kaasatud kliinilistesse uuringutesse), maksakõrvaltoime raskust ja olemasolevate maksahaigustega patsientide suuremat vastuvõtlikkust maksakahjustuste süvenemise suhtes, leidis komitee, et daklisumaab peab olema vastunäidustatud olemasoleva maksahaigusega või maksafunktsiooni häirega patsientidele.

Samuti märgiti, et hiljutisel surmajuhtumil ja ka ühel põhjusliku seose kriteeriumidele vastavaks hinnatud juhtumil oli patsiendil diagnoositud autoimmuunne türeoidiit. Arvestades, et kliinilistes uuringutes on teatatud immuunvahendatud haigusseisunditest ja autoimmuunhaigustest ning daklisumaabi toime muudele autoimmuunhaigustele ja selliste haiguste mõju daklisumaabist põhjustatud maksakahjustustele on teadmata, millele juhtis tähelepanu ka teadusnõuanderühm, leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et daklisumaabravi ei ole soovitatav patsientidele, kellel on lisaks hulgiskleroosile muu autoimmuunhaigus.

Maksakahjustuste juhtumid tuvastati nii nähtude ja sümptomite kui ka laborianalüüside tulemuste põhjal, mistõttu tuleb patsientide transaminaaside ja üldbilirubiini sisaldust seerumis kontrollida vähemalt kord kuus ja võimalikult vähe aega enne manustamist või sagedamini, kui see on ravi ajal kliiniliselt näidustatud. Uuringutes püsis risk kuni 6 kuu jooksul daklisumaabi viimase annuse manustamisest ja seepärast tuleb maksafunktsiooni kontrollida 6 kuu jooksul alates ravi lõpetamisest. Kuigi märgiti, et sellel näitajal ei ole prognoosilist väärtust raskete ja potentsiaalselt eluohtlike maksakahjustuste tekke riski osas, leidis teadusnõuanderühm, et ettevaatusmeetmena tuleb soovitada ravi katkestamist, kui patsiendi ALAT- või ASAT-sisaldus on üle 3 korra üle referentsvahemiku ülapiiri. Ravimiohutuse riskihindamise komitee toetas seda arvamust, soovitades seda rangemat ravi katkestamise kriteeriumi rakendada bilirubiinisisaldusele vaatamata. Laboriuuringute täiendamiseks pidasid teadusnõuanderühm ja ravimiohutuse riskihindamise komitee olulisimaks, et patsientidele selgitatakse maksakahjustuste riski ning hoiatatakse maksafunktsiooni häire nähtude ja sümptomite eest. Maksakahjustustele viitavate nähtude ja sümptomitega patsiendid tuleb otsekohe suunata hepatoloogi juurde. Patsientidele tuleb ka selgitada, kui tähtis on korrapärane maksafunktsiooni kontroll. Sel teemal arstide ja patsientide suhtluse soodustamiseks ning tagamiseks, et patsiendid mõistavad esitatud riskiteavet, nõudis riskihindamise komitee teadusnõuanderühma arvamuse alusel, et võetaks kasutusele nõustumisvorm. Arstid peavad nõustumisvormi andma kõigile patsientidele, ka neile, kes juba saavad ravi. Kui patsiendil ei ole tekkinud piisavat ravivastust või ta ei järgi maksafunktsiooni korrapärase kontrollimise nõuet, peab arst kaalutlema ravi katkestamist.

Väheste kättesaadavate andmete põhjal ei olnud võimalik täielikult välja selgitada sünergilisi hepatotoksilisi toimeid patsientidel, kes daklisumaabist põhjustatud maksakahjustuste esinemise ajal võtavad hepatotoksilisi ravimeid. Eeldatavasti ei metaboliseeru daklisumaab maksas ja eksperdid märkisid, et hepatotoksiliste ravimite täielik väljajätmine hulgiskleroosiga patsientide

kliinilisest ravist ei oleks teostatav. Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas seetõttu, et selliste ravimite samaaegsel kasutamisel daklisumaabiga tuleb olla ettevaatlik.

C- või B-hepatiidi viiruse infektsiooniga patsiente kliinilistes uuringutes ei osalenud ning seni ei ole tõestatud olemasolevate viirusinfektsioonide ja daklisumaabist põhjustatud raskete maksakahjustuste seost. Kuivõrd immuunvahendatud maksakahjustuste toimemehhanism ei ole täielikult teada ning puuduvad andmed daklisumaabi kasutamisel B-hepatiidi reaktiveerumise riski kohta, leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et enne ravi alustamist tuleb patsiente nende viiruste suhtes kontrollida. Positiivse tulemuse korral tuleb patsient suunata arsti juurde, kellel on nende haiguste ravi eriteadmised.

Ravimiteabesse tuleb kõrvaltoimetena lisada autoimmuunne hepatiit (esinemissagedusega „aeg-ajalt“) ja fulminantne hepatiit (esinemissagedusega „teadmata“). Peale selle tuleb transaminaaside sisalduse suurenemise ja maksafunktsiooni analüüside ebanormaalsete tulemuste esinemissageduseks määrata „väga sage“. Maksakahjustuste kirjeldust tuleb ravimiteabes praeguste teadmiste alusel ajakohastada.

Transaminaaside sisalduse suurenemise läviväärtus 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“.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et ravimi kasulikkuse ja riski tasakaal jääb positiivseks, kui Zinbrytat kasutatakse üksnes relapseeruva hulgiskleroosi raviks täiskasvanud patsientidel, kellel ei ole tekkinud piisavat ravivastust vähemalt kahele haigust modifitseerivale ravimile ja kellele ravi muu haigust modifitseeriva ravimiga on vastunäidustatud või muul põhjusel ei sobi, ning et raskete maksakahjustuste riski vähendamiseks muudetakse ravimiteavet. Nende soovitude alusel tuleb ajakohastada ka olemasolevat teabematerjali ning kasutusele tuleb võtta nõustumisvorm.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitude alused

Arvestades, et

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohast menetlust, milles käsitleti Zinbryta (daklisumaab) ravimiohutuse järelevalve andmeid.
- Seoses maksakahjustuste tekke üldriskiga daklisumaabi kasutamisel vaatas ravimiohutuse riskihindamise komitee läbi kõik müügiloo hoidja esitatud andmed maksakahjustuste raskete juhtumite kohta, millest on teatatud alates esmase müügiloo andmisest, ning kliinilistest uuringutest saadud ohutus- ja efektiivsusandmed. Komitee arvestas ka neuroloogia teadusnõuanderühma arvamusi.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldas, et daklisumaabi korral esineb ravi ajal ja mitme kuu jooksul pärast ravi lõppu potentsiaalselt fataalsete immuunvahendatud maksakahjustuste ettearvamatult suur risk. Komitee märkis, et üks patsient suri vaatamata võetud riskivähendusmeetmetele (sh igakuisele maksafunktsiooni kontrollile). Seetõttu järeldas komitee, et selle riski vähendamiseks on vaja täiendavaid meetmeid, sealhulgas piirata ravimi kasutamist üksnes olukordadega, kus teised ravivalikud ei sobi.
- Selle tulemusena soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee piirata daklisumaabi näidustuseks nende relapseeruva hulgiskleroosiga täiskasvanud patsientide ravi, kellel ei ole tekkinud piisavat ravivastust vähemalt kahele haigust modifitseerivale ravimile ja kellele ravi muu haigust modifitseeriva ravimiga on vastunäidustatud või muul põhjusel ei sobi. Komitee pidas samuti vajalikuks kehtestada daklisumaabi vastunäidustused patsientidele, kellel on olemasolev maksahaigus või maksafunktsiooni häire.

- Peale selle soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee täiendada praegusi hoiatusi, et arvestada vajadust kontrollida kõigi patsientide maksafunktsiooni näitajaid, sealhulgas bilirubiinisaldust vähemalt kord kuus, enne daklisumaabi iga manustamiskorda ja 6 kuu jooksul pärast ravi lõppu. Samuti peeti vajalikuks rakendada rangemaid ravi katkestamise kriteeriumeid transaminaaside aktiivsuse suurenemise korral. Ravi katkestamist tuleb kaalutleda ka siis, kui patsiendil ei ole tekkinud piisavat ravivastust või tema maksafunktsiooni ei kontrollita korrapäraselt. Peale selle soovitas komitee, et kõigile patsientidele tuleb selgitada maksafunktsiooni häire nähte ja sümptomeid ning suunata nad selliste nähtude või sümptomite esinemisel hepatoloogi juurde.
- Samuti tuleb patsiente enne ravi alustamist kontrollida B- ja C-hepatiidi viiruse infektsiooni suhtes ning ravi ei ole soovitatav patsientidele, kellel on teisi autoimmuunhaigusi. Tuleb olla ettevaatlik daklisumaabi manustamisel koos teiste ravimitega, mis teadaolevalt võivad põhjustada hepatotoksilisust.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee pidas samuti vajalikuks võtta kasutusele nõustumisvorm, et tagada, et patsientidele on piisavalt selgitatud daklisumaabiga seostatava maksakahjustuste riski. Ajakohastada tuleb ka olemasolevat teabematerjali.

Eelkirjeldatu põhjal järeldab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et Zinbryta (daklisumaab) kasulikkuse ja riski tasakaal jääb positiivseks, kui ravimiteabesse tehakse kavandatud muudatused ja lisatakse täiendavad riskivähendusmeetmed.

Seega soovitab komitee muuta Zinbryta (daklisumaab) müügiloo tingimusi.

Inimravimite komitee arvamus

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel, nõustub inimravimite komitee üldjärelduste ja soovitusel alustega.

Inimravimite komitee arutas näidustuse soovitatud sõnastust, eelkõige piirangut, et daklisumaabravi tohib kasutada ainult patsientidel, kellele muud haigust modifitseerivad ravimid on vastunäidustatud või muul põhjusel ei sobi, ning pidas selguse huvides vajalikuks märget, et see kehtib mis tahes muu haigust modifitseeriva ravimi kohta. Komitee järeldas, et ravimi omaduste kokkuvõtet tuleb vastavalt muuta.

Üldkokkuvõte

Inimravimite komitee leiab, et Zinbryta (daklisumaab) kasulikkuse ja riski suhe jääb positiivseks, kui ravimiteabesse tehakse eelkirjeldatud muudatused.

Seetõttu soovitab inimravimite komitee muuta Zinbryta (daklisumaab) müügilubade tingimusi.