

I priedas

Mokslinés išvados

Mokslinės išvados

Daklizumabas beta – tai humanizuotas IgG1 monokloninis antikūnas, kuris moduliuoja IL-2 signalo perdavimą, blokuodamas nuo CD25 priklausomus didelio afiniškumo IL-2 receptoriaus signalus, dėl to padidėja IL-2, gebančio perduoti signalus per vidutinio afiniškumo IL-2 receptorius, kiekis. Pagrindiniai šio IL-2 mechanizmo moduliavimo poveikio būdai, galbūt susiję su išsėtinės sklerozės (IS) gydymo daklizumabu beta poveikiu, yra selektyvus aktyvintų T ląstelių atsako antagonizmas ir imunitetą reguliuojančių CD56^{sviesios} natūralių kiliarių (NK) kiekio didinimas, kuris selektyviai mažina aktyvintų T ląstelių kiekį. Manoma, kad kartu šie imunomoduliaciniai daklizumabo beta poveikiai sergant IS lengvina centrinės nervų sistemos (CNS) patologiją ir taip sumažina paūmėjimų skaičių bei lėtina negalios progresavimą.

Zinbryta (daklizumabas beta) Europos Sąjungoje (ES) registruotas nuo 2016 m. liepos 1 d. Nuo 2017 m. lapkričio mėn. vykdamas klinikinės plėtros programą Zinbryta skirtas 2 251 pacientui. Manoma, kad Europos ekonominėje erdvėje (EEE) po pateikimo į rinką vaistą vartojo 3 290 pacientų (iš kurių maždaug 2 890 pacientų Vokietijoje), o visame pasaulyje – 5 086 pacientai. Nuo 2017 m. lapkričio 30 d. Europos Sąjungoje daklizumabu beta prekiaujama Austrijoje, Belgijoje, Danijoje, Suomijoje, Vokietijoje, Airijoje, Italijoje, Nyderlanduose, Norvegijoje, Lenkijoje, Slovėnijoje, Švedijoje ir Jungtinėje Karalystėje. Iš pradžių vaistas buvo skirtas suaugusiems pacientams gydyti nuo recidyvuojančių formų išsėtinės sklerozės. Po 2017 m. spalio 31 d. atliktos PRAC peržiūros (nustačius imuninės sistemos sukeliama kepenų pažeidimo atvejus) vaisto vartojimo indikacija apribota leidžiant jį skirti recidyvuojančių formų išsėtinei skleroze sergantiems suaugusiems pacientams, kuriems gydymas bent dviem ligos eigą modifikuojančiais vaistais (LEMV) buvo nepakankamai veiksmingas ir kuriems gydymas bet kuriais kitais LEMV kontraindikuotinas arba netinka dėl kitų priežasčių. Skiriama 150 mg vaisto dozė, švirkščijama po oda kartą per mėnesį.

2018 m. vasario 20 d. Paulo Ehrlichio institutas (PEI) Europos vaistų agentūrai (EMA) pranešė apie penkis pacientus, kurie 2016 ir 2017 m. Vokietijoje buvo gydomi daklizumabu beta ir kurių liga pradėjus terapiją pasunkėjo. Suleidus greito veikimo kortikosteroidų ir (arba) atlikus plazmaferezę, klinikinė padėtis nepagerėjo; buvo atlikta galvos smegenų biopsija, kurios rezultatai buvo netikėti – nustatytas masyvus uždegimas su eozinofiliniais granulocitais (nenumatyta gydant IS sergančius pacientus). Keturiems iš penkių pacientų taip pat pasireiškė karščiavimas, leukocitozė, egzantema (odos reakcijos), taigi jiems pasireiškę simptomai galimai atitiko vaisto sukkelto išbėrimo su eozinofilija ir sisteminiiais simptomais (angl. DRESS) kriterijus. Vėliau, vasario 22 d., PEI pranešė apie 2 naujus imuninės sistemos sukeltos CNS apimančios ligos atvejus.

Atsižvelgiant į reakcijų, apie kurias pranešta, sunkumą ir biologinį tikėtinumą, reikėtų ištirti imuninės sistemos sukeliama encefalito riziką ir jos poveikį vaistinio preparato naudos ir rizikos santykiui, taip pat reikėtų įvertinti rizikos mažinimo priemonių pakankamumą siekiant sumažinti imuninės sistemos sukeliama CNS apimančios ligos (encefalito) riziką.

2018 m. vasario 26 d., vadovaudamasi Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsniu, Europos Komisija paprašė agentūros pateikti savo nuomonę, ar nereikėtų panaikinti Zinbryta registracijos pažymėjimo, sustabdyti jo galiojimo, keisti jo sąlygų ar jį reikėtų palikti galioti. Be to, Europos Komisija paprašė agentūros kuo skubiau pateikti savo nuomonę, ar nereikėtų imtis laikinųjų priemonių siekiant apsaugoti visuomenės sveikatą.

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Spėjama, kad daklizumabo beta poveikis gydant IS pasireiškia veikiant imunomoduliaciniams mechanizmams. Pranešimų apie imuninės sistemos sukeliama arba autoimuninių ligų, kaip antai

pirmojo tipo diabeto, kolito, autoimuninio tiroidito, pankreatito, glomerulonefrito atvejus, gauta nedaug. Jau žinoma, kad autoimuninė hemolizinė anemija yra susijusi su gydymu daklizumabu beta. Gali būti, kad šio vaisto imunomoduliacinis poveikis yra imuninės sistemos sukeliamų nepageidaujamų reiškinių, kaip antai autoimuninio hepatito, priežastis ir gali būti susijęs su encefalito ir (arba) meningoencefalito atvejais, apie kuriuos buvo pranešta.

Antrame periodiškai atnaujinamame saugumo protokole (PSUR) (jis apima laikotarpį nuo 2016 m. lapkričio 27 d. iki 2017 m. gegužės 26 d.) pateikta autoimuninio encefalito ir kitų su imunine sistema susijusių sutrikimų atvejų apžvalga atskleidė, kad buvo gauta pranešimų apie labai įvairius imuninės sistemos sukeltus sutrikimus (kaip antai seroneigiamo artrito grupės sutrikimus, kraujo diskraziją, skydliaukės sutrikimus, glomerulonefritą ir odos bei poodinio audinio sutrikimus). Nors absoliutus atskirų pranešimų apie kiekvieną sutrikimą skaičius buvo nedidelis, bendras autoimuninių reiškinių, kurie galbūt buvo susiję su gydymu daklizumabu beta, skaičius buvo didelis. Registruotojo buvo paprašyta trečiame PSUR pateikti daugiau informacijos apie šiuos imuninės sistemos sukeltus reiškinius. Trečiame PSUR (jis apima laikotarpį nuo 2017 m. gegužės 27 d. iki 2017 m. lapkričio 26 d.) taip pat buvo nurodyti keli netikėtos mirties atvejai, siejami su galvos smegenų kraujagyslių reiškiniais, bet apie juos nebuvo pateikta išsamios informacijos, kuria remiantis būtų galima patikimai atmesti encefalito galimybę.

Iš viso buvo nustatyta 12 daklizumabu beta nuo išsėtinės sklerozės gydytų pacientų encefalito arba encefalopatijos atvejų. Šie sutrikimai nustatyti 10-iai moterų, 1-am vyrui (vieno asmens lytis nežinoma), kurių amžius svyruoja nuo 30 iki 69 metų; 9 atvejai nustatyti Vokietijoje, 2 – JAV ir 1 – Ispanijoje. Apie visus atvejus buvo pranešta spontaniais pranešimais, išskyrus Ispanijoje užregistruotą atvejį, kuris buvo nustatytas klinikinio tyrimo pratęsimo etape. Iki nepageidaujamo reiškinio suvartotų vaisto dozių skaičius buvo nurodytas visais atvejais, išskyrus du; dozių skaičius svyravo nuo 1 iki 8, išskyrus paciento ispano atveju – jis vartojo daklizumabą beta 4 metus.

Kai kurių iš šių pacientų būklė nepagerėjo nepaisant gydymo kortikosteroidais ir plazmaferezės; šiems pacientams buvo atlikta galvos smegenų biopsija, kurios rezultatai buvo netikėti – nustatytas masyvus uždegimas su eozinofiliniais granulocitais. Bent 5-iems iš šių pacientų pasireiškė klinikiniai simptomai, atitinkantys vadinamojo DRESS sindromo (vaisto sukulto išbėrimo su eozinofilija ir sisteminiais simptomais) kriterijus; vienam iš jų šis sindromas buvo patvirtintas atlikus odos biopsiją ir vieno paciento atveju šis sindromas buvo labai tikėtinas.

Trys iš šių pacientų mirė, du pacientai vis dar intubuoti, vieno paciento vertinimas pagal išplėstinę negalios vertinimo skalę (angl. *Expanded Disability Status Scale*, EDSS) siekia 9,5, vienas pacientas pasveiko su pasekmėmis, vienas pacientas iš dalies pasveiko, kitais atvejais pacientų gydymo rezultatai nežinomi.

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) aptarė šių nepageidaujamų reakcijų priežastinio ryšio galimybę bei galimą mechanizmą, kuris galėjo jas paskatinti. Pripažinta, kad daklizumabo beta veikimo mechanizmas yra sudėtingas. Daklizumabas beta jungiasi su didelio afiniškumo interleukino-2 (IL-2) receptoriaus alfa subvienetu (CD25). Daklizumabas beta slopina CD25 (didelio afiniškumo IL-2 receptoriaus alfa subvienetą), mažindamas CD4+CD25+FoxP3+Treg skaičių ir slopindamas jų veikimą ir aktyvina CD56 natūralius kilerius bei didina jų kiekį. Tokį poveikį veikiausiai sukelia pernelyg didelis aktyvintų T ląstelių pagaminamo IL-2 kiekis, kuris negali prisijungti prie didelio afiniškumo IL-2 receptorių, bet gali jungtis prie vidutinio afiniškumo IL-2 receptorių. Aktyvinant NK ir didėjant jų kiekiui, gali pasireikšti stipresnė citotoksinė reakcija, kuri gali būti susijusi su autoimuninio hepatito ir kitų autoimuninių ligų patogenezė. Galbūt tai yra tikėtinas veikimo mechanizmas, kurį reikia išsamiau ištirti.

Taigi, buvo pranešta apie 12 rimtų ir galimai mirtinų imuninės sistemos sukeltų CNS apimančių reiškinių atvejų; nustatyti simptomai iš pradžių atitiko IS recidyvo požymius, vėliau, išsamiau ištyrus

šiuos atvejus, nustatyti netikėti nervų patologijos reiškiniai su dominuojančiu uždegiminiu procesu ir eozinofiliniais granulocitais. Šiems atvejams būdingas vangus simptomų progresavimas ir galimos mirtinos arba negalią sukeliančios pasekmės. Atrodo, kad ši nepageidaujama reakcija yra nenuspėjama ir šiame etape nenustatyta priemonių, kuriomis būtų galima sumažinti šią riziką.

Be to, atlikus PSUR duomenų analizę, nustatyta, kad buvo gauta pranešimų apie įvairius imuninės sistemos sukeltus ne galvos smegenų ir kepenų, o kitų organų veiklos sutrikimus pavartojus Zinbryta. Nors absoliutūs kiekvieno sutrikimo atvejų skaičiai nėra dideli, tai kelia susirūpinimą, kad šiuos sutrikimus galėjo paskatinti imuninės sistemos sukeltas poveikis ir kad jie gali būti priežastiniu ryšiu susiję su Zinbryta.

Buvo atkreiptas dėmesys į tai, kad šiuo metu atliekami šie trys klinikiniai tyrimai:

EXTEND – tyrimo pratęsimas, kurio metu siekiama įvertinti vaistinio preparato veiksmingumą ir saugumą pagrindiniuose tyrimuose dalyvavusiems pacientams. Jis atliekamas 9 valstybėse ir jame dalyvauja daugiau kaip 400 pacientų. Atsižvelgdamas į ankstesnės kreipimosi procedūros išvadą ir remdamasis pacientų klinikinėmis charakteristikomis, registruotojas jau 2018 m. sausio mėn. nusprendė iki 2018 m. kovo 30 d. nutraukti šį tyrimą;

SUSTAIN – 5 valstybėse, įskaitant 3 ES valstybes nares (DE, IT ir UK), atliekamas IIIb fazės atviras tyrimas, kuriuo siekiama įvertinti daklizumabo beta veiksmingumą ir saugumą pacientams, pereinantiems nuo gydymo natalizumabu. Šiuo metu nėra aktyvių pacientų;

ZEUS – Vokietijoje atliekamas neintervencinis tyrimas, į kurį šiuo metu įtraukti 609 pacientai. Registruotojas numato nutraukti šį tyrimą, atsižvelgdamas į tai, kad sustabdytas šio preparato registracijos pažymėjimo galiojimas ES.

PRAC atidžiai apsvarstė pirmiau aprašytus atvejus, tikėtiną šiuos nepageidaujamus reiškinius sukėlusį veikimo mechanizmą, taip pat autoimuninių arba imuninės sistemos sukeltamų reakcijų potencialą, kuris, atrodo, yra susijęs su Zinbryta, šio vaistinio preparato veikimo mechanizmą, biologinį tikėtinumą ir nusprendė, kad šiame etape neįmanoma numatyti jokių rizikos mažinimo priemonių, kuriomis būtų galima užkirsti kelią šiai rizikai vartojant daklizumabą beta. Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau ir atidžiai įvertinęs visus turimus duomenis, šiame etape PRAC nusprendė, kad šio vaistinio preparato naudos ir rizikos santykis nebėra teigiamas ir kad siekiant apsaugoti pacientus, vadovaujantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnio 3 dalimi, atsižvelgiant į Direktyvos 2001/83/EB 116 ir 117 straipsnyje išdėstytas priežastis, reikia imtis atitinkamų skubių priemonių. Zinbryta vartojimas turėtų būti nutrauktas ir turėtų būti sustabdytas jo registracijos pažymėjimo galiojimas, taip pat šis vaistinis preparatas turėtų būti atšauktas iš vaistinių ir ligoninių.

Be to, naujiems pacientams negalima pradėti gydymo šiuo vaistu. Sveikatos priežiūros specialistai turėtų kuo skubiau susisiekti su pacientais, kurie šiuo metu gydomi Zinbryta, ir nutraukti jiems taikomą gydymą bei apsvarstyti alternatyvas. Gydymą nutraukę pacientai turi būti stebimi bent 6 mėnesius, nes simptomai gali pasireikšti ir jau nutraukus gydymą Zinbryta.

PRAC apsvarstė kitus galimus vaistus, kuriuos būtų galima vartoti esant skirtingoms ligos stadijoms arba pasireiškus įvairiems ligos simptomams. Be to, PRAC atsižvelgė į tai, kad pertraukus pacientams, kurių liga yra gerai kontroliuojama daklizumabu beta, taikomą gydymą, jiems gali pasireikšti ligos recidyvas, bet komitetas laikėsi nuomonės, kad rimta autoimuninių arba imuninės sistemos sukeltamų reakcijų rizika yra svarbesnė už daklizumabo beta naudą ligos recidyvą patiriantiems pacientams, kurie gali vartoti šį vaistą pagal patvirtintą indikaciją.

Atkreiptas dėmesys į tai, kad registruotojas pranešė PRAC, jog gydymas daklizumabu beta, kuris yra taikomas atliekant šiuo metu vykdomus klinikinės tyrimus, bus nutrauktas. Atitinkamų veiksmų turėtų

imtis už teisės aktuose nustatytą šių klinikinių tyrimų priežiūrą atsakingos nacionalinės kompetentingos institucijos.

Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- PRAC apsvarstė Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą, kuri buvo pradėta remiantis su Zinbryta susijusiais farmakologinio budrumo duomenimis, visų pirma, ar nereikėtų, vadovaujantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnio 3 dalimi, atsižvelgiant į Direktyvos 2001/83/EB 116 ir 117 straipsnyje išdėstytas priežastis, imtis laikinųjų priemonių;
- PRAC peržiūrėjo visus turimus duomenis, susijusius su bendra imuninės sistemos sukeliama CNS apimančių sutrikimų rizika vartojant Zinbrytą, įskaitant registruotojo raštu ir žodinio paaiškinimo metu pateiktus duomenis apie 12 sunkaus encefalito ir meningoencefalito atvejus (iš jų trys atvejai buvo mirtini), apie kuriuos buvo pranešta po pirminio registracijos pažymėjimo išdavimo, ir klinikinių tyrimų metu surinktus saugumo duomenis. PRAC priėjo prie išvados, kad šios nepageidaujamos reakcijos gali būti priežastiniu ryšiu susijusios su Zinbryta;
- be to, PRAC taip pat aptarė su Zinbryta siejamą žinomą sunkų imuninės sistemos sukeliama toksinį poveikį kepenims ir galimus kitus imuninės sistemos sukeltus ne galvos smegenų ar kepenų, o kitų organų sutrikimus;
- atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, PRAC laikėsi nuomonės, kad Zinbryta naudos ir rizikos santykis nebėra teigiamas ir kad siekiant apsaugoti pacientus, reikia imtis atitinkamų skubių priemonių;
- PRAC rekomendavo nutraukti gydymą Zinbryta ir šio vaistinio preparato registracijos pažymėjimo galiojimą, taip pat atšaukti visas rinkoje, įskaitant vaistines ir ligonines, esančias šio vaistinio preparato serijas;
- be to, PRAC rekomendavo išplatinti pranešimą sveikatos priežiūros specialistams, kuriuo sveikatos priežiūros specialistai būtų informuoti apie su Zinbryta susijusią riziką ir kuriame būtų pateikti nurodymai, susiję su gydymo šiuo vaistu nutraukimu ir tolesniu Zinbryta vartojusių pacientų stebėjimu.