

IV priedas

Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

2017 m. birželio 7 d. Europos Komisija (EK) buvo informuota apie mirtiną atvejį dėl fulminantinio kepenų nepakankamumo, nors kas mėnesį, laikantis preparato informaciniuose dokumentuose pateiktų rekomendacijų, buvo atliekami kepenų tyrimai: pacientas per vykdomą stebėjimo tyrimą buvo gydomas daklizumabu. Be to, pirmame periodiškai atnaujiname saugumo protokole (PSUR) buvo pranešta apie 4 sunkius kepenų pažeidimo atvejus.

Transaminazės kiekio padidėjimas kraujyje ir sunkus kepenų pažeidimas – tai žinoma rizika, susijusi su gydymu Zinbryta (daklizumabu), o tam buvo taikomos kelios rizikos mažinimo priemonės (RMP), įskaitant kas mėnesį atliekamą kepenų funkcijos stebėseną. Tačiau, atsižvelgiant į organizmo reakcijų, apie kurias pranešta, sunkumą ir į tai, kad buvo vienas mirtinas atvejis, nors ir buvo laikomasi rizikos mažinimo priemonių (RMP), EK nuomone, reikia persvarstyti kepenų pažeidimo rizikos poveikį vaistinio preparato naudos ir rizikos santykiui ir susijusių RMP tinkamumui.

Todėl 2017 m. birželio 9 d. EK, atsižvelgdama į farmakologinio budrumo duomenis, pradėjo Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą ir paprašė Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) įvertinti pirmiau minėtų nerimą keliančių klausimų poveikį Zinbryta (daklizumabo) naudos ir rizikos santykiui bei pateikti rekomendaciją dėl poreikio panaikinti atitinkamus registracijos pažymėjimus, sustabdyti jų galiojimą, keisti jų sąlygas ar palikti juos galioti. Be to, EK paprašė agentūros pateikti savo nuomonę, ar, siekiant apsaugoti visuomenės sveikatą, nereikėtų imtis laikinųjų priemonių. Esama rekomendacija susijusi tik su farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) rekomenduotomis laikinosiomis priemonėmis daklizumabui, kurios buvo nustatytos tik pagal tuo metu turimus preliminarinius duomenis.

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Zinbryta (daklizumabas) yra pagal centralizuotą procedūrą įregistruotas vaistinis preparatas, skirtas suaugusių pacientų, sergančių recidyvuojančios išsėtinės sklerozės formomis (RMS), gydymui.

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) atsižvelgė į naujus preliminarinius saugumo duomenis, susijusius su paskutiniu mirtinu atveju dėl fulminantinio kepenų nepakankamumo ir į duomenis, susijusius su sunkiais kepenų pažeidimo atvejais, įvykusiais po to, kai buvo išduotas registracijos pažymėjimas, kurie buvo gauti daklizumabo klinikinės plėtos metu.

Daklizumabo veiksmingumas įrodytas dviejuose pagrindiniuose tyrimuose, atliktuose su tiriamaisiais, sergančiais recidyvuojančia-remituojančia išsėtine skleroze, po kurių buvo nustatyta recidyvuojančios išsėtinės sklerozės indikacija. Klinikinėmis aplinkybėmis, transaminazės kiekio padidėjimas kraujyje ir sunkūs kepenų pažeidimai įvardyti kaip svarbi nustatyta rizika. Daugeliu atvejų tai buvo besimptomiai transaminazės kiekio padidėjimai kraujyje, tačiau nedažnai pasitaikantys sunkūs kepenų sutrikimai ir sunkus mirtinas kepenų nepakankamumas (autoimuninis hepatitas) buvo pripažinti reikšminga daklizumabo keliama rizika. Po to, kai buvo suteiktas pirminis registracijos pažymėjimas, buvo pranešta apie sunkius kepenų pažeidimo atvejus, įskaitant mirtiną atvejį, nors ir buvo mėginama persodinti kepenis. Dėl šio mirtino atvejo paminėtina, kad tai buvo žaibiškas kepenų nepakankamumas, kuris išsivystė rekomenduojamomis kepenų funkcijos stebėsenos sąlygomis ir kartu vartojant kitą vaistinį preparatą, žinomai susijusį su hepatotoksiškumu.

Nors ir buvo laikomasi rizikos mažinimo priemonių (RMP), t. y. kepenys buvo tiriamos kas mėnesį, tai nepadėjo išvengti mirtino fulminantinio kepenų nepakankamumo. Nors kepenų funkcijos stebėseną ir toliau laikoma svarbia priemone kepenų pažeidimui aptikti ir, tikėtina, padės mažinti sunkių atvejų tikimybę, šiame etape dar nėra aišku, ar koks nors alternatyvus stebėsenos režimas ateityje tikrai padėtų išvengti sunkių atvejų. Todėl, nors rizikos reikšmingumas ir pobūdis kruopščiai peržiūrimi, atsižvelgus į rizikos rimtumą ir į tai, kad šiame etape dar negalima įvardyti papildomų rizikos mažinimo

priemonių (RMP), kurios būtų tikrai veiksmingos siekiant išvengti naujų sunkių atvejų, Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) nusprendė, jog yra būtina laikinai riboti daklizumabo vartojimą apribojant indikacijas ir draudžiant jį skirti pacientams, kuriems gali kilti kepenų pažeidimo grėsmė, taip pat sveikatos priežiūros specialistams (HCP) bei pacientams pateikti papildomų šios rizikos valdymo rekomendacijų.

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC) ėmėsi svarstyti alternatyvias gydymo galimybes skirtingais recidyvuojančios išsėtinės sklerozės (RMS) etapais arba esant skirtingoms jos apraiškoms, ir klausimą, kad apribojus daklizumabo skyrimą, kai kurie pacientai gali netekti šios ligos gydymo galimybės. Be to, PRAC dar atsižvelgė į tai, kad nutraukus šį gydymą tiems pacientams, kurių liga daklizumabu yra gerai kontroliuojama, tikėtini atkryčiai. Taigi, atsižvelgdamas į rimtą kepenų pažeidimo riziką ir galimą daklizumabo naudą RMS pacientams, PRAC rekomendavo laikinai riboti daklizumabo vartojimą suaugusiems pacientams, sergantiems ypač aktyvia RMS, nepaisant pilno ir adekvataus gydymo kurso, kai taikoma bent vienas ligos eigą modifikuojantis gydymas (DMT) arba kai sergama sparčiai besivystančia sunkios formos recidyvuojančia išsėtine skleroze ir pacientams, kuriems netinka kitas DMT.

PRAC pažymėjo, kad per klinikinės plėtros programą gauti kepenų tyrimų rezultatai nulėmė tai, kad per pirminio registravimo pažymėjimo laikotarpį paaiškėjo būtinybė į preparato informacinius dokumentus įtraukti nuostatą, jog juo negalima gydyti pacientų, kuriems jau nustatytas sunkus kepenų sutrikimas, o tuos, kuriems nustatytas lengvas arba vidutinio sunkumo kepenų sutrikimas, reikia stebėti. Atsižvelgiant į tai, kad nepakanka klinikinių duomenų, gautų tiriant pacientus, jau sergančius reikšmingomis kepenų ligomis, nes jie nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus, ir atsižvelgiant į naujus sunkius kepenų ligų atvejus bei į tai, kad dar prieš pradedant nuo fulminantinio kepenų nepakankamumo mirusio paciento gydymą, buvo pranešta apie nedidelį transaminazės kiekio serume padidėjimą, PRAC, kaip laikinąją priemonę rekomendavo daklizumabą laikyti kontraindikuotinu visiems pacientams, jau sergantiems kepenų liga arba kepenų nepakankamumu, tačiau toliau tiriamas hepatotoksiškumo modelis bei galimi veiklos mechanizmai.

Atsižvelgdamas į apribotas indikacijas ir kontraindikacijas, taikytinas pacientams, jau sergantiems kepenų liga ar kepenų nepakankamumu, PRAC gydytojams rekomendavo nedelsiant dar kartą įvertinti, ar daklizumabą ir toliau galima laikyti tinkamu kiekvienam iš dabar šiuo vaistiniu preparatu gydomų pacientų, atsižvelgiant į PRAC rekomenduotas laikinasias priemones.

Nagrinėjant mirtiną atvejį, akivaizdu, jog tai, kad prieš skiriant daklizumabo dozę serume buvo nustatyti normalūs transaminazės kiekiai, neapsaugojo nuo kepenų nepakankamumo reiškinių. Visgi, transaminazės kiekių serume stebėjimą reikia vykdyti ir toliau, bent kartą per mėnesį ir dažniau, pagal klinikinės indikacijas, be to, dar reikia tikrinti ir bilirubino kiekius. Be to, greitai atpažinti kepenų pažeidimo požymius ir simptomus svarbiausia mažinant kepenų pažeidimo daklizumabu riziką, todėl juos būtina stebėti tiriant visus pacientus. Pacientus, kuriems pasireiškia kepenų pažeidimą pranašaujantys požymiai ir simptomai, reikia skubiai nukreipti pas hepatologą.

Atlikus klinikinės plėtros programos analizes, skirtas įvertinti galimą daklizumabo sąveiką su galimai hepatotoksiškais medikamentais, paaiškėjo, kad nėra jokių aiškių padidintos kepenų pažeidimo rizikos įrodymų, kai kartu vartojami hepatotoksiški medikamentai. Vis dėlto daklizumabą vartojančių pacientų grupėse, kuriose kartu buvo vartojami vaistai, turintys žinomą hepatotoksišką poveikį, buvo nustatyta sunkių kepenų sutrikimų, įskaitant vieną mirtiną autoimuninio hepatito atvejį ir vieną nemirtiną kepenų nepakankamumo atvejį, kurį vertinimo komitetas įvertino kaip galimą mirtino vaistų sukeltą kepenų pažeidimo atvejį (angl. *probable Hy's Law*) (kuris rodo vaisto sukeltą sunkaus kepenų pažeidimo riziką). Tai buvo pastebėta ir sunkiais atvejais, kurie įvyko jau suteikus registracijos pažymėjimą, įskaitant mirtiną atvejį, todėl, nors gydymo kartu vartojamais hepatotoksiškais vaistais vaidmuo iki galo dar nėra išsiaiškintas, kartu su kitais vaistais vartoti daklizumabą reikia apdairiai. Taip

pat atkreiptas dėmesys, kad paskutiniu mirtinu atveju ir vienu iš *Hy's law* atvejų, buvo pranešta apie autoimuninį tiroiditą; todėl nerekomenduojama pradėti juo gydyti pacientų, sirgusių autoimuninėmis ligomis. Galiausiai gydytojai turėtų apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą daklizumabu, jeigu nėra adekvataus atsako į gydymą.

Atsižvelgiant į naujus atvejus, sveikatos priežiūros specialistai ir pacientai turi būti informuoti apie poregistracinio laikotarpio įvykusį mirtiną atvejį nuo fulminantinio kepenų nepakankamumo, apie bendrą hepatito riziką ir naują sunkių kepenų pažeidimo atvejų dažnumą. Sunkių kepenų pažeidimų atvejai pasireiškė įvairiais laikotarpiais: netrukus po gydymo pradžios iki kelių mėnesių po nutraukimo, ir nėra jokio apčiuopiamo jautrumo laikotarpio, kurį būtų galima nustatyti pagal klinikiniuose tyrimuose stebėtus atvejus. Kalbant apie pacientus, kurie nėra įtraukti į klinikinius tyrimus ir kurių gydymo nerekomenduojama pradėti, transaminazės padidėjimo slenkstį apibūdinančią frazę „daugiau kaip du kartus viršija viršutinę normos ribą“ reikia ištaisyti į „viršija arba lygus dvigubai ribos vertei“.

Minėtos laikinosios priemonės turi būti nurodytos daklizumabo informaciniuose dokumentuose ir specialiu laišku praneštos sveikatos priežiūros specialistams. Šių laikinųjų priemonių tinkamumas bus persvarstytas kaip tebevykdomos 20 straipsnyje numatytos procedūros dalis.

Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- PRAC apsvarstė procedūrą, numatytą pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnį, kuri pradėta remiantis farmakologinio budrumo duomenis, ypač būtinybę taikyti laikinas priemones Zinbryta (daklizumabui) pagal Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnio 3 dalį.
- PRAC peržiūrėjo registruotojo pateiktus preliminarinius duomenis apie sunkius kepenų pažeidimo atvejus, apie kuriuos pranešta po pirminio registracijos pažymėjimo išdavimo, atsižvelgiant į turimus klinikinių tyrimų saugumo duomenis, pateiktus siekiant pagrįsti pirminį registracijos pažymėjimą, susijusius su bendra kepenų pažeidimo rizika vartojant daklizumabą.
- PRAC pažymėjo, kad mirtinas atvejis dėl fulminantinio kepenų nepakankamumo įvyko nepaisant to, kad buvo laikomasi registracijos pažymėjimo sąlygų ir rekomenduojamų rizikos mažinimo priemonių, įskaitant kepenų funkcijos stebėseną. Atsižvelgiant į tai, taip pat į aplinkybę, kad kepenų pažeidimo rizikos mastas ir pobūdis dar tebetiriami, PRAC nusprendė, kad, siekiant apriboti daklizumabo vartojimą, reikalingos laikinosios priemonės.
- PRAC, kaip laikinąją priemonę, rekomendavo iš dalies keisti daklizumabo indikacijas siekiant apriboti jo vartojimą suaugusiems pacientams, sergantiems itin aktyvia recidyvuojančia liga, nepaisant bent vieno ankstesnio ligos eigą modifikuojančio gydymo (DMT), arba sergantiems sparčiai besivystančia sunkios formos recidyvuojančia išsėtine skleroze ir kuriems netinka kitas DMT. PRAC taip pat nusprendė, kad daklizumabas kontraindikuotinas pacientams, jau sergantiems kepenų liga ar kepenų nepakankamumu.
- Be to, PRAC, kaip laikinąją priemonę siekiant dar labiau mažinti kepenų pažeidimo riziką, rekomendavo griežtinti esamus perspėjimus, kad visus pacientus reikia stebėti dėl kepenų pažeidimų požymių ir simptomų, kad kepenų funkcijų tyrimai turi būti atliekami bent kartą per mėnesį, nes pasireiškus tokių pažeidimų požymiams ir simptomams, pacientą reikėtų skubiai nukreipti pas hepatologą, ir kad nerekomenduojama pradėti gydymo pacientams, sirgusiems kitomis autoimuninėmis ligomis. Taip pat reikia elgtis apdairiai, jeigu kartu yra vartojami vaistiniai preparatai, kurių žinomas hepatotoksiškas poveikis. Be to, reikia apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą daklizumabu, jeigu nėra adekvataus atsako į gydymą.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas laikosi nuomonės, jog Zinbryta (daklizumabo) naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti sutarti preparato

informacinių dokumentų pakeitimai. Dėl šios priežasties komitetas rekomenduoja keisti Zinbryta (daklizumabo) registracijos pažymėjimų sąlygas.

Ši rekomendacija neturės poveikio galutinėms šiuo metu vykstančios Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytos procedūros išvadoms.