

IV priedas

Mokslinēs iřvados

Mokslinės išvados

2017 m. birželio 7 d. Europos Komisijai (EK) buvo pranešta apie mirtiną fulminantinio kepenų nepakankamumo atvejį atliekant šiuo metu dar neužbaigtą stebimąjį tyrimą; mirė daklizumabu gydomas pacientas, nors vadovaujantis preparato informaciniuose dokumentuose pateiktomis rekomendacijomis jam kas mėnesį buvo atliekami kepenų veiklos tyrimai. Be to, pirmame periodiškai atnaujiname saugumo protokole (PSUR) buvo pateikti duomenys apie 4 atliekant klinikinius tyrimus nustatytus sunkaus kepenų pažeidimo atvejus.

Transaminazių kiekio padidėjimas ir sunkus kepenų pažeidimas yra žinomi su gydymu Zinbryta (daklizumabu) siejami pavojai; kad būtų sumažinta ši rizika, išduodant pirminį registracijos pažymėjimą buvo įgyvendintos kelios rizikos mažinimo priemonės (RMP), įskaitant kas mėnesį atliekamą kepenų veiklos patikrinimą. Vis dėlto, atsižvelgdamas į reakcijų, apie kurias buvo pranešta, sunkumą ir tai, kad vienu atveju tokia reakcija sukėlė paciento mirtį, EK nusprendė, kad reikia peržiūrėti kepenų pažeidimo rizikos poveikį vaistinio preparato naudos ir rizikos santykiui ir susijusių RMP tinkamumą.

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 registracijos pažymėjimus, sustabdyti jų galiojimą, keisti jų sąlygas arba palikti juos galioti.

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Zinbryta (daklizumabas) yra pagal centralizuotą procedūrą įregistruotas vaistinis preparatas, kuris šios peržiūros procedūros pradžioje buvo skiriamas suaugusiems pacientams pagal recidyvuojančių formų išsėtinės sklerozės (RFIS) gydymo indikaciją.

PRAC apsvarstė visus registruotojo pateiktus duomenis apie kepenų pažeidimo atvejus, kurie buvo užregistruoti po registracijos pažymėjimo išdavimo, įskaitant neseniai užregistruotą mirtiną fulminantinio kepenų nepakankamumo atvejį, taip pat daklizumabo klinikinių tyrimų metu surinktus saugumo ir veiksmingumo duomenis, susijusius su bendra daklizumabo keliama kepenų pažeidimo rizika. PRAC taip pat apsvarstė ekspertų (neurologijos mokslinių konsultacijų grupės (SAG)), su kuriais konsultuotasi šios procedūros metu, išreikštas nuomones.

Daklizumabo veiksmingumas buvo įrodytas atliekant du pagrindinius tyrimus su recidyvuojančia-remituojančia išsėtine skleroze sergančiais tiriamaisiais; remiantis šių tyrimų duomenimis patvirtinta recidyvuojančios išsėtinės sklerozės indikacija. Abiejų tyrimų rezultatai patvirtino kliniškai svarbų ir statistiškai reikšmingą recidyvo epizodų skaičiaus sumažėjimą; abiejuose šiuose tyrimuose šis rodiklis buvo nustatytas kaip pirminė veiksmingumo vertinamoji baigtis. Be to, gydymas daklizumabu lėmė kliniškai svarbų neurologinės negalios stiprėjimo sulėtėjimą – tiek pagal gydytojo praktiko vertinimus, tiek pagal paciento apibūdintus gydymo rezultatus. Tokį klinikinį poveikį patvirtino stiprus ir svarus gydymo poveikis mažinant visus pagrindinius ūmios ir lėtinės uždegiminės ir ardančios centrinės nervų sistemos ligos aktyvumą rodančius galvos smegenų magnetinio rezonanso vaizdinimo (MRV) parametrus. Atlikus šių tyrimų dalyvių pogrūpių analizes, nors jos ir nedidelio svarumo, nenustatyta statistiškai reikšmingų pagrindinių veiksmingumo rezultatų skirtumų tarp didelio aktyvumo išsėtinė skleroze (IS) ir nedidelio aktyvumo IS sergančių pacientų.

PRAC priėjo prie išvados, kad daklizumabas siejamas su mirtį galinčia sukelti imuninės sistemos sukeliama kepenų pažeidimo rizika. Didesnės rizikos laiko lango nenustatyta, o kepenų pažeidimo atvejai buvo registruojami visą gydymo laikotarpį ir iki 6 mėnesių po paskutinės daklizumabo dozės

suvartojimo. Nei PRAC, nei SAG nepavyko nustatyti jokių rizikos ar pranašaujančių veiksnių, kurie gali turėti įtakos kepenų pažeidimo išsivystymui, kaip antai gretutinių ligų, ryšio su doze, vartojimo laiko, genetinių ar biocheminių žymenų. Apskritai, atsižvelgiant į turimus duomenis, laikomasi nuomonės, kad daklizumabo sukeliama kepenų pažeidimo neįmanoma numatyti.

Ypač didelį susirūpinimą sukėlė mirtinas fulminantinio kepenų nepakankamumo atvejis, kai pacientas mirė nepaisant to, kad laikytasi prieš šią procedūrą įgyvendintų rizikos mažinimo priemonių, įskaitant kas mėnesį atliekamą kepenų veiklos patikrinimą. Todėl PSUR laikėsi nuomonės, kad būtų pagrįsta, be jau įgyvendintų laikinųjų priemonių, nustatyti papildomas priemones šiai rizikai sumažinti ir, atsižvelgiant į nenusipėjimą ir galimai mirtiną šios grėsmės pobūdį, apriboti šio vaistinio preparato vartojimą.

Atsižvelgdamas į SAG išvadas, kad šio vaistinio preparato vartojimą reikėtų apriboti, numatant galimybę jį vartoti tik tiems pacientams, kuriems netinka gydymas kitais ligos eigą modifikuojančiais vaistais (LEMV), PRAC laikėsi nuomonės, kad nėra pagrindo nustatyti tam tikrus tikslinės populiacijos pogrupius (t. y. labai aktyvia liga ir sparčiai progresuojančia sunkios formos liga sergančių pacientų pogrupius) ir kad apribojimas turėtų būti taikomas visiems RFIS sergantiems pacientams, kuriems netinka gydymas kitais ligos eigą modifikuojančiais vaistais. Todėl PRAC rekomendavo apriboti daklizumabo indikaciją, numatant galimybę juo gydyti tik suaugusius RFIS sergančius pacientus, kurių atsakas į gydymą bent dviem ligos eigą modifikuojančiais vaistais buvo nepakankamas ir kuriems negalima taikyti gydymo kitu LEMV arba toks gydymas netinka dėl kitų priežasčių.

Be to, atsižvelgdamas į tai, kad nėra klinikinių tyrimų duomenų apie pacientus, kurie anksčiau jau sirgo sunkia kepenų liga, nes šie pacientai nebuvo įtraukiami į klinikinius tyrimus, taip pat į kepenis veikiančios nepageidaujamos reakcijos sunkumą ir į didesnę bazinę kepenų liga sergančių pacientų polinkį į kepenų pažeidimo pasunkėjimą, PRAC laikėsi nuomonės, kad preparato informaciniuose dokumentuose turėtų būti nurodyta daklizumabo nevartoti visiems pacientams, kuriems jau anksčiau diagnozuota kepenų liga arba kepenų pažeidimai.

Taip pat atkreiptas dėmesys į tai, kad pranešant apie neseniai užregistruotą mirtiną atvejį ir apie vieną iš nagrinėtų atvejų buvo paminėtas autoimuninis tiroiditas. Atsižvelgdamas į tai, kad atliekant klinikinius tyrimus buvo nustatyta imuninės sistemos sukeltų sutrikimų ir autoimuninių ligų atvejų, taip pat į tai, kad nežinoma, kaip daklizumabas veikia kitus autoimuninius sutrikimus ir kokią įtaką toks sutrikimas turi daklizumabo sukeliama kepenų pažeidimui (į tai dėmesį atkreipė ir SAG), PRAC laikėsi nuomonės, kad gydymas daklizumabu neturėtų būti rekomenduojamas pacientams, sirgusiems arba sergantiems ne tik išsėtine skleroze, bet ir gretutinėmis autoimuninėmis ligomis.

Kepenų pažeidimo atvejai buvo nustatyti tiek pagal pasireiškusius požymius ir simptomus, tiek laboratoriniais tyrimais, todėl transaminazių kiekį serume ir bendrą bilirubiną reikėtų tikrinti bent kartą per mėnesį ir likus kuo mažiau laiko iki kiekvienos injekcijos, o esant klinikinėms indikacijoms gydymo laikotarpiu – dažniau. Kadangi buvo nustatyta, kad ši rizika išlieka iki šešių mėnesių po paskutinės daklizumabo dozės suvartojimo, užbaigus gydymą, tokį stebėjimą reikėtų tęsti tokį pat laikotarpį. Nors pripažinta, kad šis rodiklis neturi jokios prognostinės vertės vertinant sunkaus ir galimai mirtino kepenų pažeidimo riziką, SAG laikėsi nuomonės, kad atsargumo sumetimais reikėtų rekomenduoti nutraukti gydymą, jeigu alanino aminotransferazės (ALT) arba aspartato aminotransferazės (AST) koncentracija daugiau kaip 3 kartus viršytų viršutinę normos ribą. Šiai nuomonei pritarė PRAC, kuris rekomendavo taikyti šį griežtesnį gydymo nutraukimo kriterijų, neatsižvelgiant į bilirubino kiekį. SAG ir PRAC laikėsi nuomonės, jog svarbu ne tik tai, kad tolesnio stebėjimo laikotarpiu būtų atliekami laboratoriniai tyrimai, bet ir informuoti pacientus apie kepenų pažeidimo riziką ir įspėti juos apie požymius ar simptomus, leidžiančius įtarti kepenų funkcijos sutrikimą. Jeigu pacientams pasireikštų tokie požymiai arba simptomai, leidžiantys įtarti kepenų pažeidimą, juos reikia skubiai nusiųsti pas hepatologą. Pacientams taip pat reikėtų paaiškinti, kodėl

svarbu laikytis nurodymų periodiškai tikrintis kepenis. Atsižvelgdamas į SAG nuomonę, PRAC paprašė, kad siekiant palengvinti gydytojų ir pacientų diskusiją šia tema ir užtikrinti, kad pacientai suprastų pateiktą informaciją apie riziką, būtų pradėta naudoti patvirtinimo forma. Patvirtinimo formą gydytojai turi pateikti visiems pacientams, įskaitant tuos pacientus, kuriems šiuo metu taikomas gydymas šiuo vaistu. Gydytojai turėtų apsvarstyti galimybę nutraukti gydymą, jeigu nepavyksta pasiekti pakankamo atsako į gydymą arba pacientas nesilaiko reikalavimo pagal nustatytą tvarkaraštį tikrintis kepenis.

Remiantis turimais negausiais duomenimis, nepavyko visiškai atmesti sinergistinio hepatotoksiško poveikio daklizumabo sukeltam kepenų pažeidimui, vartojant gretutinius hepatotoksiškus vaistus. Daklizumabas neturėtų būti metabolizuojamas kepenyse ir ekspertai atkreipė dėmesį į tai, kad, taikant klinikinį gydymą IS sergantiems pacientams, būtų neįmanoma visiškai atsisakyti hepatotoksiškų vaistų. Todėl PRAC priėjo prie išvados, kad reikėtų būti atsargiems, tokius vaistus skiriant kartu su daklizumabu.

Hepatito C arba hepatito B virusu užsikrėtę pacientai nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus ir lig šiol nenustatyta jokios sąsajos tarp ankstesnio užsikrėtimo šiais virusais ir daklizumabo sukeliama sunkaus kepenų pažeidimo. Atsižvelgdamas į neaiškumus dėl tikslos imuninės sistemos sukeliama kepenų pažeidimo veikimo mechanizmo ir į tai, kad hepatito reaktyvacijos rizika vartojant daklizumabą nebuvo ištirta, PRAC rekomendavo, prieš pradedant gydymą, patikrinti pacientus dėl šių virusų. Pacientams, kurių tyrimo rezultatai būtų teigiami, reikėtų rekomenduoti pasikonsultuoti su šių ligų gydymo patirties turinčiu gydytoju.

Preparato informaciniuose dokumentuose pateiktą nepageidaujamų reakcijų į vaistą sąrašą reikėtų papildyti autoimuniniu hepatitu ir fulminantiniu hepatitu, nurodant, kad jų dažnis yra atitinkamai „nedažnas“ arba „nežinomas“. Be to, reikėtų atnaujinti padidėjusio transaminazių kiekio ir normos ribų neatitinkančių kepenų veiklos tyrimų rezultatų dažnį, nurodant, kad tai yra „labai dažnos“ nepageidaujamos reakcijos. Preparatų informaciniuose dokumentuose pateiktą kepenų pažeidimo aprašymą reikėtų atnaujinti, atsižvelgiant į šiuo metu turimas žinias.

Kalbant apie padidėjusio transaminazių kiekio ribinę vertę gydant pacientus, kurie nebuvo įtraukti į klinikinius tyrimus ir kurių gydymo šiuo vaistu dėl to nerekomenduojama pradėti, formuluotę „daugiau kaip du kartus viršija viršutinę normos ribą“ reikia ištaisyti į „du ar daugiau kartų viršija tą ribą“.

PRAC priėjo prie išvados, kad Zinbryta naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, tačiau šis vaistas turi būti skiriamas tik gydant recidyvuojančių formų išsėtine skleroze (RFIS) sergančius suaugusius pacientus, kuriems pasireiškė nepakankamas atsakas į gydymą bent dviem ligos eigą modifikuojančiais vaistais (LEMV) ir kuriems negalima taikyti gydymo kitu LEMV arba toks gydymas netinka dėl kitų priežasčių; turi būti padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, kad sumažėtų sunkaus kepenų pažeidimo rizika. Esamą šviečiamąją medžiagą taip pat reikėtų atnaujinti, ją papildant šiomis rekomendacijomis ir patvirtinimo forma.

Argumentai, kuriais pagrįsta PRAC rekomendacija

Kadangi

- PRAC apsvarstė dėl farmakologinio budrumo duomenų pradėtą Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą dėl Zinbryta (daklizumabo);
- PRAC peržiūrėjo registruotojo pateiktus visus duomenis apie sunkaus kepenų pažeidimo atvejus, apie kuriuos buvo pranešta po pirminio registracijos pažymėjimo išdavimo, ir klinikinių tyrimų metu surinktus saugumo ir veiksmingumo duomenis, susijusius su bendra daklizumabo keliama kepenų pažeidimo rizika. PRAC taip pat apsvarstė neurologijos mokslinių konsultacijų grupės išreikštas nuomones;

- PRAC priėjo prie išvados, kad gydymo laikotarpiu ir kelis mėnesius po gydymo pabaigos daklizumabas siejamas su nenuspėjamo ir galimai mirtino imuninės sistemos sukeliama kepenų pažeidimo rizika. PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad pacientas mirė nepaisant to, kad buvo taikomos jau įgyvendintos rizikos mažinimo priemonės, įskaitant kas mėnesį atliekamą kepenų veiklos patikrinimą. Todėl PRAC laikėsi nuomonės, kad reikia nustatyti papildomas priemones šiai rizikai sumažinti, įskaitant vaistinio preparato vartojimo apribojimą, numatant galimybę jį vartoti tik kai nėra kitų tinkamų vaistų;
- dėl šios priežasties PRAC rekomendavo apriboti daklizumabo indikaciją, numatant galimybę juo gydyti tik suaugusius recidyvuojančių formų išsėtine skleroze (RFIS) sergančius pacientus, kurių atsakas į gydymą bent dviem ligos eigą modifikuojančiais vaistais (LEMV) buvo nepakankamas ir kuriems negalima taikyti gydymo kitu LEMV arba toks gydymas netinka dėl kitų priežasčių. PRAC taip pat laikėsi nuomonės, kad preparato informaciniuose dokumentuose turėtų būti nurodyta daklizumabo nevartoti kepenų liga ar kepenų nepakankamumu jau sergantiems pacientams;
- be to, PRAC rekomendavo sugriežtinti esamus įspėjimus, kad būtina deramai laikytis nurodymo bent kartą per mėnesį tikrinti visų pacientų kepenų veiklą, įskaitant bilirubino kiekį, likus kuo mažiau laiko iki kiekvienos daklizumabo injekcijos ir šešis mėnesius po gydymo pabaigos ir, padidėjus transaminazių kiekiui, nuo šiol taikyti griežtesnius gydymo nutraukimo kriterijus. Galimybę nutraukti gydymą taip pat reikėtų apsvarstyti, jeigu nepavyksta pasiekti pakankamo atsako į gydymą arba pacientas nesilaiko reikalavimo tikrintis kepenų veiklą. PRAC taip pat rekomendavo visus pacientus informuoti apie požymius ar simptomus, leidžiančius įtartį kepenų veiklos sutrikimą, o tokiems požymiams ar simptomams pasireiškus, kuo skubiau nusiųsti pacientus pas hepatologą;
- be to, prieš pradėdant gydymą, pacientus reikėtų ištirti dėl hepatito B ir C infekcijos, o kitomis autoimuninėmis ligomis sergantiems pacientams gydymo šiuo vaistu nerekomenduojama pradėti. Daklizumabą reikėtų atsargiai skirti kartu su kitais vaistiniais preparatais, kurie gali turėti toksinį poveikį kepenims;
- PRAC taip pat laikėsi nuomonės, kad būtina pradėti naudoti patvirtinimo formą, kuri užtikrintų, kad pacientai būtų tinkamai informuojami apie su daklizumabu siejamo kepenų pažeidimo riziką. Šiuo metu naudojamą šviečiamąją medžiagą taip pat reikėtų atnaujinti.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, komitetas laikosi nuomonės, kad Zinbryta (daklizumabo) naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti preparato informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta, ir įgyvendintos papildomos rizikos mažinimo priemonės.

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

CHMP nuomonė

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CHMP pritaria bendroms PRAC išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

CHMP aptarė rekomenduojamą indikacijos formuluotę, visų pirma tai, kad daklizumabo indikacija apribojama, numatant galimybę šiuo vaistu gydyti tik tuos pacientus, kuriems negalima taikyti gydymo kitais ligos eigą modifikuojančiais vaistais arba toks gydymas netinka dėl kitų priežasčių, ir nusprendė, kad aiškumo sumetimais reikėtų nurodyti, kad tai yra susiję su bet kuriuo kitu ligos eigą modifikuojančiu vaistu. CHMP priėjo prie išvados, kad atsižvelgiant į tai, reikėtų iš dalies pakeisti preparato charakteristikų santrauką.

Bendroji išvada

Dėl šių priežasčių CHMP laikosi nuomonės, kad Zinbryta (daklizumabo) naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti padaryti pirmiau aprašyti preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

Todėl CHMP rekomenduoja keisti Zinbryta (daklizumabo) registracijos pažymėjimų sąlygas.