

## **Приложение I**

### **Научни заключения**

## Научни заключения

Даклизумаб бета е хуманизирано IgG1 моноклонално антитяло, което модулира IL-2 сигнализирането, като блокира зависимото от CD25 сигнализиране чрез IL-2 рецептора с висок афинитет, което води до наличие на по-високи нива на IL-2 за сигнализиране чрез IL-2 рецептора със среден афинитет. Основните ефекти на тази модулация на пътя на IL-2, потенциално свързани с терапевтичните ефекти на даклизумаб бета при множествена склероза (МС), включват селективен антагонизъм на отговорите на активираните Т-клетки и разширяване на имунорегулаторните CD56<sup>bright</sup> клетки естествени убийци (NK), за които е доказано, че селективно намаляват активираните Т-клетки. Смята се, че тези имуномодулиращи ефекти на даклизумаб бета намаляват патологията на ЦНС при МС и по този начин намаляват появата на рецидиви и прогресията на инвалидността.

Zinbryta (даклизумаб бета) разрешен за употреба в Европейския съюз от 1 юли 2016 г. От ноември 2017, 2 251 пациенти приемат Zinbryta в рамките на развойната клинична програма. Постмаркетинговата експозиция в Европейското икономическо пространство (ЕИП) се оценява на на 3 290 пациенти (от които около 2 890 в Германия) и 5 086 пациенти в световен мащаб. В Европейския съюз, от 30 ноември 2017 г. насам даклизумаб бета се продава в Австрия, Белгия, Дания, Финландия, Германия, Ирландия, Италия, Нидерландия, Норвегия, Полша, Словения, Швеция и Обединеното кралство. Първоначалното показание е за лечение на пристъпни форми на множествена склероза (ПМС) при възрастни пациенти. Извършеният от PRAC преглед от 31 октомври 2017 г. (наложен от случаи на имунно-медирано чернодробно увреждане) доведе до ограничаване на показанията за лечение на възрастни пациенти с пристъпни форми на множествена склероза, при които е имало неподходящо повлияване от поне две болест-модифициращи терапии (БМТ) и при които е противопоказно или по други причини е неподходящо лечение с друга БМТ. Прилага се доза от 150 mg подкожно веднъж месечно.

На 20 февруари 2018 г. Институтът „Пол Ерлих“ (PEI) информира ЕМА за петима пациенти, които през 2016 г. и 2017 г. са лекувани с даклизумаб бета в Германия и при които е настъпило влошаване на заболяването след започване на терапията. Приложението на силни кортикостероиди и/или плазмафереза не подобрява клиничната ситуация, получени са мозъчни биопсии, които показват неочаквана находка на масивно възпаление с еозинофилни гранулоцити (неочаквано при пациенти с МС). Четирима от петимата пациенти са имали също треска, левкоцитоза, екзантема/кожни реакции, като по този начин потенциално отговарят на критериите за DRESS. Освен това на 22 февруари PEI информира за 2 нови случая на имунно-медирано заболяване, което засяга ЦНС.

Предвид сериозността на съобщаваните реакции и биологичната правдоподобност, следва да се проучи рискът от имунно-медиран енцефалит и неговото въздействие върху съотношението полза/риск на лекарствения продукт, както и да бъдат оценени адекватността на мерките за минимизиране на риска по отношение на имунно-медирано засягане на ЦНС (енцефалит).

На 26 февруари 2018 г. съгласно член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 Европейската комисия поиска становището на Агенцията за това, дали разрешението за употреба на Zinbryta трябва да се запази, промени, временно преустанови или отмени. В допълнение Европейската комисия поиска от Агенцията да даде своето становище във възможно най-кратък срок дали са необходими временни мерки за защита на общественото здраве.

## Общо резюме на научната оценка на PRAC

Предполага се, че при МС даклизумаб бета упражнява своето действие чрез имуномодулаторни механизми. С ниска честота на поява са съобщавани също имунно-медиирани или автоимунни състояния като диабет тип I, колит, автоимунен тиреоидит, панкреатит, гломерулонефрит. Вече е известно, че автоимунната хемолитична анемия е свързана с лечението с даклизумаб бета. Допуска се, че имуномодулаторните ефекти на лекарството участват в имунно-медиирани нежелани реакции като автоимунен хепатит и могат да бъдат свързани със съобщаваните случаи на енцефалит и/или менингоенцефалит.

Във втория ПАДБ (обхващащ периода от 27 ноември 2016 г. до 26 май 2017 г.) прегледът на случаите на автоимунен енцефалит и други случаи на нарушения на имунната система показва, че има голямо разнообразие от съобщени имунно-медиирани нарушения (като серонегативен артрит, кръвни дискразии, нарушения на щитовидната жлеза, гломерулонефрит и кожни и подкожни нарушения). Въпреки че абсолютният брой на отделните съобщения за всяко нарушение е нисък, кумулативно има значителен брой автоимунни събития, вероятно свързани с лечението с даклизумаб бета. От ПРУ е поискана повече информация относно тези имунно-медиирани събития, която да бъде представена в третия ПАДБ. От третия ПАДБ (обхващащ периода от 27 май 2017 г. до 26 ноември 2017 г.) има и случаи с неочакван летален изход, свързани с мозъчно-съдови инциденти, но без подробна информация за тях, която да доведе до убедително изключване на енцефалита.

Общо са идентифицирани 12 случая на енцефалит или енцефалопатия при пациенти, лекувани с даклизумаб бета за множествена склероза. Тези случаи се отнасят за 10 жени, 1 мъж (и 1 неизвестен), на възраст между 30 и 69 години; 9 от случаите са възникнали в Германия, 2 в САЩ и 1 в Испания. Всички случаи представляват спонтанни съобщения, с изключение на случая в Испания, който е резултат от разширяване на клинично изпитване. Броят на получените преди събитието дози не е съобщен само в два случая; той варира между 1 и 8 дози, с изключение на случая с испанския пациент, който е получавал даклизумаб бета в продължение на 4 години.

При някои от тези пациенти не е настъпило подобрене въпреки лечението с кортикостероиди и/или плазмафереза. Мозъчните биопсии при тези пациенти са показали неочаквана находка на масивно възпаление с еозинофилни гранулоцити. Най-малко 5 от тези пациенти са имали клинични симптоми, съвместими със синдрома „лекарствен обрив с еозинофилия и системни симптоми“ (DRESS), един от които е потвърден с кожна биопсия и един е много съмнителен.

Три от тези случаи са били с фатален изход, в 2 случая пациентите все пак са интубирани, 1 пациент е имал оценка по разширената скала за статуса на инвалидност (Expanded Disability Status Scale, EDSS) 9,5, 1 пациент се е възстановил с последствия, 1 пациент се е възстановил частично, а при останалите случаи изходът е неизвестен.

PRAC обсъжда възможността за причинно-следствена връзка на тези нежелани реакции, както и за възможния механизъм, чрез който биха могли да бъдат предизвикани. Прието е, че механизмът на действие на даклизумаб бета е сложен. Даклизумаб бета се свързва с алфа-субединицата (CD25) на рецептора на интерлевкин-2 (IL-2) с висок афинитет. Даклизумаб бета блокира CD25 (алфа-субединицата на рецептора на IL-2 с висок афинитет), намалявайки броя и действието на CD4+CD25+FoxP3+Treg и предизвиква активиране и експанзия на CD56 NK клетки. Този ефект вероятно е медиран чрез излишък на IL-2, продуцирани от активирани Т-клетки, които не могат да се свързват с рецептори на IL-2 с висок афинитет, но са достъпни за свързване към IL-2 рецептори със среден афинитет. Активиране и експанзия на NK клетките може да доведе до по-висок цитотоксичен отговор, който може да участва в патогенезата на автоимунния хепатит и други автоимунни заболявания. Това е потенциално правдоподобен механизъм, който трябва да бъде допълнително проучен.

В обобщение, съобщени са 12 случая на сериозни и потенциално фатални имунно-медиирани събития със засягане на ЦНС, със симптоми, първоначално съответстващи на рецидив на МС и по-късно обяснени с неочаквани находки при неврологично изследване (невропатология), с преобладаващо възпалителен процес и еозинофилни гранулоцити. Тези случаи се характеризират с рязка прогресия и потенциално фатален или инвалидизиращ изход. Тази нежелана реакция изглежда непредсказуема и на този етап не е установена мярка за минимизиране на риска.

Освен това, анализът на данните от периодичните доклади за безопасност показва, че вследствие на употребата на Zinbryta са съобщени редица имунно-медиирани нарушения и в други органи не само в мозъка и черния дроб. Въпреки че абсолютните стойности за всяко нарушение са ниски, това поражда опасения, че тези нарушения могат да бъдат предизвикани от имунно-медиирани ефекти и могат да бъдат причинно свързани със Zinbryta.

Беше отбелязано, че в момента се провеждат три клинични проучвания:

**РАЗШИРЕНИЕ:** разширено проучване за оценка на ефикасността и безопасността при пациенти от основните проучвания. То продължава в 9 страни с включени повече от 400 пациенти. Поради заключението от предходното запитване и въз основа на клиничните характеристики на пациентите, през януари 2018 г. ПРУ вече е решил да прекрати това изпитване до 30 март 2018 г.;

**ПОДДЪРЖАНЕ:** Фаза 3b отворено проучване за оценка на ефикасността и безопасността на даклизумаб бета при пациенти, преминаващи от натализумаб в 5 страни, 3 в ЕС (Германия, Италия и Обединеното кралство). Няма активни пациенти;

**ZEUS:** Неинтервенционално проучване в Германия, включващо 609 пациенти, записани в момента. ПРУ планира да прекрати проучването в резултат на временното спиране на продукта в ЕС.

PRAC е разгледал внимателно описаните по-горе случаи, вероятния механизъм на действие за тези нежелани събития, заедно с възможността за автоимунни или имунно-медиирани реакции, които изглежда са свързани със Zinbryta, механизма на действие на продукта, биологичната правдоподобност и това, че на този етап не могат да се предвидят мерки за минимизиране на риска (RMMs), за да се предотврати появата на тези рискове при пациенти на лечение с даклизумаб бета. В светлината на всичко казано по-горе и внимателно оценявайки всички налични данни, PRAC счита на този етап, че съотношението полза/риск на продукта вече не е благоприятно и че са необходими неотложни мерки за защита на пациентите в съответствие с член 20, параграф 3 от Регламент (ЕО) № 726/2004, като се вземат предвид основанията, посочени в членове 116 и 117 от Директива 2001/83/ЕО. Употребата и разрешението за употреба на Zinbryta трябва временно да бъдат преустановени и продуктът да бъде изтеглен от пазара на ниво аптеки и болници.

Освен това, нови пациенти не трябва да започват лечение със Zinbryta. Медицинските специалисти трябва да се свържат с пациентите, които понастоящем се лекуват със Zinbryta, и трябва да спрат лечението им, както и да обмислят спешни алтернативи. Пациентите, преустановяващи лечението, трябва да се проследяват поне 6 месеца, тъй като е възможно след преустановяване на лечението със Zinbryta да се появят симптоми.

PRAC разглежда алтернативните възможности за лечение за различните етапи или прояви на заболяването. Освен това, PRAC е взела под внимание, че прекъсването на лечението при пациенти, чието заболяване е добре контролирано с даклизумаб бета, може да предизвика рецидиви, но счита, че сериозният риск от автоимунни или имунно-медиирани реакции превишава ползата, която даклизумаб бета може да донесе на пациентите с рецидиви, пациенти, отговарящи на условията за разрешеното показание.

Беше отбелязано, че има текущи клинични проучвания, за които ПРУ е информирал PRAC, че лечението с даклизумаб бета трябва да бъде спряно. Националните компетентни органи, компетентни за регулаторния надзор на тези клинични проучвания, следва да действат съобразно това.

### **Основания за препоръката на PRAC**

Като се има предвид, че:

- PRAC разглежда процедурата по член 20 на Регламент (ЕО) № 726/2004, вследствие на данните за фармакологичната бдителност за Zinbryta, и по-конкретно относно необходимостта от временни мерки в съответствие с член 20, параграф 3 от Регламент (ЕО) № 726/2004, като се вземат предвид основанията, посочени в членове 116 и 117 от Директива 2001/83/ЕО.
- PRAC преглежда всички налични данни, включително данните, представени писмено от притежателя на разрешението за употреба, и устно обяснение за 12 случая на тежък енцефалит и менингоенцефалит (от които три фатални), съобщени след първоначалното разрешение за употреба, и данни от клинични изпитвания за безопасността, във връзка с общия риск от имунно-медиирани нарушения със засягане на ЦНС по време на лечение със Zinbryta. PRAC заключи, че тези нежелани реакции могат да бъдат причинно свързани със Zinbryta.
- Освен това, PRAC също така разглежда известната сериозна имунно-медирана чернодробна токсичност, свързана със Zinbryta, както и други потенциални имунно-медиирани нарушения, засягащи други органи, освен мозъка или черния дроб.
- С оглед на горепосоченото PRAC счита, че съотношението полза/риск на Zinbryta вече не е благоприятно и че са необходими спешни мерки за защита на пациентите.
- PRAC препоръчва временно преустановяване на употребата и разрешението за употреба на Zinbryta и изтегляне на всички партиди от лекарствения продукт от пазара до ниво аптеки и болници.
- Освен това PRAC препоръчва комуникацията между медицинските специалисти да бъде разпространена, за да се информират медицинските специалисти за рисковете, свързани със Zinbryta, и да се предоставят инструкции, свързани с преустановяването на лечението и проследяването на пациентите, получили Zinbryta.