

Bilag I

Videnskabelige konklusioner

Videnskabelige konklusioner

Daclizumab beta er et humaniseret IgG1 monoklonalt antistof, der modulerer IL-2-signalering ved at blokere CD25-afhængig, højaffinitets IL-2-receptorsignalering, hvilket resulterer i højere niveauer af IL-2, som er tilgængelig for signalering via IL-2-receptoren med intermediær affinitet. Hovedeffekterne af denne modulering af IL-2-signaleringen, der potentielt er relateret til daclizumab betas terapeutiske virkninger ved multipel sklerose (MS), inkluderer selektiv antagonisering af aktiverede T-celleresponser og ekspansion af immunregulerende CD56^{bright} naturlige dræberceller (NK-celler), som er vist selektivt at reducere aktiverede T-celler. Tilsammen menes disse immunmodulerende virkninger af daclizumab at reducere de centralnervesystem-patologiske træk ved MS og derved reducere forekomsten af angreb og sygdomsprogression.

Zinbryta (daclizumab beta) har været godkendt i Den Europæiske Union (EU) siden den 1. juli 2016. Siden november 2017 har 2.251 patienter fået Zinbryta gennem det kliniske udviklingsprogram. Eksponeringen efter markedsføringen i Det Europæiske Økonomiske Samarbejdsområde (EØS) anslås til 3.290 patienter (heraf ca. 2.890 patienter i Tyskland) og 5.086 patienter på verdensplan. I Den Europæiske Union er daclizumab beta siden den 30. november 2017 blevet markedsført i Østrig, Belgien, Danmark, Finland, Tyskland, Irland, Italien, Nederlandene, Norge, Polen, Slovenien, Sverige og Storbritannien. Det var oprindeligt indiceret til voksne patienter til behandling af tilbagevendende former af multipel sklerose (RMS). En gennemgang fra PRAC, der blev afsluttet den 31. oktober 2017 (på grund af tilfælde af immunmedieret leverskade), medførte, at indikationen blev begrænset til behandling af voksne patienter med tilbagevendende former af multipel sklerose, som ikke har reageret tilstrækkeligt på mindst to sygdomsmodificerende behandlinger, og hos hvem en anden sygdomsmodificerende behandling er kontraindiceret eller på anden måde uegnet. Det gives som en 150 mg-dosis subkutant en gang om måneden.

Den 20. februar 2018 informerede Paul Ehrlich-instituttet Det Europæiske Lægemiddelagentur om fem patienter, der i 2016 og 2017 var blevet behandlet med daclizumab beta i Tyskland, og som havde oplevet en forværring af deres sygdom efter påbegyndelse af behandling. Administration af akutte kortikosteroider og/eller plasmaferese forbedrede ikke den kliniske situation, og der blev udtaget hjernebiopsier, som viste et uventet fund af massiv inflammation med eosinofile granulocytter (uventet hos MS-patienter). Fire ud af de fem patienter oplevede også feber, leukocytose og eksantem/hudreaktioner og opfyldte derfor muligvis kriterierne for medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer gemiddelinduceret (DRESS). I forlængelse af dette informerede Paul Ehrlich-instituttet den 22. februar 2018 om 2 nye tilfælde af immunmedieret sygdom med påvirkning af centralnervesystemet.

I lyset af den alvorlige sværhedsgrad af de indberettede reaktioner og den mulige biologiske årsagssammenhæng bør risikoen for immunmedieret encefalitis og betydningen heraf for lægemidlets benefit/risk-forhold undersøges, og samtidig bør tilstrækkeligheden af de risikominimerende foranstaltninger i forhold til immunmedieret påvirkning af centralnervesystemet (encefalitis) vurderes.

Den 26. februar 2018 anmodede Europa-Kommissionen i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 agenturet om at udtale sig om, hvorvidt markedsføringstilladelsen for Zinbryta bør opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages. Desuden anmodede Europa-Kommissionen agenturet om snarest muligt at afgive en udtalelse om, hvorvidt det er nødvendigt at iværksætte midlertidige foranstaltninger af hensyn til folkesundheden.

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Daclizumab beta menes at virke ved multipel sklerose gennem immunmodulerende mekanismer. Antallet af indberettede tilfælde af immunmedierede eller autoimmune sygdomme som f.eks. type 1-diabetes, kolitis, autoimmun tyroiditis, pankreatitis og glomerulonefritis er lavt. Det er allerede kendt, at autoimmun hæmolytisk anæmi er relateret til behandling med daclizumab beta. Det er tænkeligt, at lægemidlets immunmodulerende effekter er involveret i immunmedierede bivirkninger som f.eks. autoimmun hepatitis, og at de kan være relateret til de indberettede tilfælde af encefalitis og/eller meningoencefalitis.

I den anden PSUR-periode (27. november 2016-26. maj 2017) viste gennemgangen af tilfælde af autoimmun encefalitis og andre immunrelaterede sygdomme, at der var indberettet en bred vifte af immunmedierede sygdomme (f.eks. *encompassed* seronegativ arthritis, blodtrykssygdomme, thyroidea-sygdomme, glomerulonefritis og sygdomme i hud og subkutane væv). Selvom det absolutte antal individuelle rapporter for hver sygdom er lavt, blev der kumulativt observeret et betydeligt antal autoimmune tilfælde, der muligvis er relateret til behandling med daclizumab beta. Indehaveren af markedsføringstilladelse blev bedt om at fremskaffe flere oplysninger om disse immunmedierede hændelser i forbindelse med den tredje PSUR. I den tredje PSUR (vedrørende perioden 27. maj 2017-26. november 2017) er der også indberettet en række tilfælde af uventede dødsfald, relateret til cerebrovaskulære hændelser, dog uden detaljerede oplysninger, som gør det muligt konklusivt at udelukke encefalitis.

I alt er der identificeret 12 tilfælde af encefalitis eller encefalopati hos patienter, der er blevet behandlet med daclizumab beta mod multipel sklerose. Tilfældene omfattede 10 kvinder, 1 mand og 1 person af uoplyst køn i alderen 30-69 år; 9 af tilfældene skete i Tyskland, 2 i USA og 1 i Spanien. Alle tilfælde var spontane indberetninger, undtagen det spanske tilfælde, som kom fra en forlængelse af en klinisk undersøgelse. Antallet af doser, der var administreret, før hændelsen indtraf, var kendt i alle tilfælde på nær to og drejede sig om 1-8 doser, bortset fra det spanske tilfælde, hvor patienten havde fået daclizumab beta for 4 år siden.

Nogle af disse patienter fik det ikke bedre på trods af behandling med kortikosteroider og/eller plasmaferese; hos disse patienter blev der udtaget hjernebiopsier, som viste et uventet fund af massiv inflammation med eosinofile granulocytter. Mindst 5 af disse patienter havde kliniske symptomer, der var kompatible med medikamentelt udslæt med eosinofiler og systemiske symptomer (DRESS), hvoraf ét blev bekræftet ved hudbiopsi og ét formodedes i meget høj grad at være DRESS.

I tre af disse tilfælde døde patienten, i 2 tilfælde er patienten stadig intuberet, 1 patient har en score på 9,5 på EDSS-skalaen (*Expanded Disability Status Scale*), 1 patient er kommet sig med sequelae, 1 patient er kommet sig delvist, og i de øvrige tilfælde kendes udfaldet ikke.

PRAC har drøftet muligheden for en årsagssammenhæng for disse bivirkninger og den mekanisme, der kan have udløst dem. Der var enighed om, at daclizumab betas virkningsmekanisme er kompleks. Daclizumab beta binder til alfa-underenheden (CD25) af højaffinitets-interleukin-2 (IL-2)-receptoren. Daclizumab beta blokerer CD25 (alfa-underenheden af højaffinitets-IL-2-receptor), hvilket reducerer mængden og funktionen af CD4+CD25+FoxP3+Treg og medfører aktivering og ekspansion af CD56-NK-celler. Denne virkning er formentlig medieret af et overskud af IL-2, som er dannet af aktiverede T-celler, der ikke kan binde til højaffinitets-IL-2-receptorer, men som kan binde til intermedieære IL-2-receptorer. Aktivering og ekspansion af NK-celler kan medføre et højere cytotoksisk respons, som kan være involveret i patogenesen ved autoimmun hepatitis og andre autoimmune sygdomme. Dette er muligvis en tænkelig mekanisme, som skal undersøges nærmere.

I alt er der indberettet 12 tilfælde af alvorlige og potentielt dødelige immunmedierede hændelser, der påvirkede centralnervesystemet, og som omfattede symptomer, der indledningsvist var kompatible

med MS-recidiv og senere blev forklaret ved uventede fund i neuropatologien, med en overvejende inflammatorisk proces og eosinofile granulocytter. Disse tilfælde var karakteriseret ved langsom udvikling og potentielt dødelig eller invaliderende udfald. Denne bivirkning kan tilsyneladende ikke forudses, og der er endnu ikke identificeret nogen måde at minimere risikoen på.

Desuden viste analysen af PSUR-dataene, at en række immunmedierede sygdomme blev indberettet i andre organer end hjernen og leveren efter brug af Zinbryta. Selvom det absolutte antal er lavt for hver enkelt sygdom, giver dette grund til bekymring for, at disse sygdomme kan være induceret af immunmedierede effekter, og at de kan have en årsagssammenhæng til Zinbryta.

Det blev bemærket, at der i øjeblikket er tre igangværende kliniske undersøgelser:

EXTEND: forlængelsesundersøgelse til vurdering af virkning og sikkerhed hos patienter fra de centrale undersøgelser. Undersøgelsen finder sted i 9 lande, og flere end 400 patienter deltager i den. Som følge af afslutningen af den forrige indbringelsesprocedure og på grundlag af patienternes kliniske karakteristika har indehaveren af markedsføringstilladelse allerede i januar 2018 besluttet at stoppe denne undersøgelse pr. 30. marts 2018.

SUSTAIN: En åben fase 3B-undersøgelse af virkningen og sikkerheden ved daclizumab beta hos patienter, der skifter fra natalizumab, i 5 lande, heraf 3 i EU (Tyskland, Italien og Det Forenede Kongerige). Der er ingen aktive patienter.

ZEUS: ikke-interventionel undersøgelse i Tyskland med p.t. 609 inkluderede patienter. Indehaveren af markedsføringstilladelse har planlagt at stoppe undersøgelsen som følge af suspenderingen af produktet i EU.

PRAC har foretaget en grundig vurdering af de ovenfor beskrevne tilfælde, den mulige virkningsmekanisme for bivirkningerne samt potentialet for autoimmune eller immunmedierede reaktioner, der synes at være forbundet med Zinbryta, produktets virkningsmekanisme, den biologiske årsagssammenhæng og det faktum, at der på nuværende tidspunkt ikke kan forudses nogen risikominimerende foranstaltninger, som kan forebygge disse bivirkninger hos patienter i behandling med daclizumab beta. I lyset af ovenstående og efter at have omhyggeligt vurderet alle tilgængelige data er det på nuværende tidspunkt PRAC's opfattelse, at benefit/risk-forholdet for produktet ikke længere er positivt, og at det er nødvendigt at træffe øjeblikkelige foranstaltninger for at beskytte patienterne i overensstemmelse med artikel 20, stk. 3, i forordning (EF) nr. 726/2004 under hensyn til begrundelserne i artikel 116 og 117 i direktiv 2001/83/EF. Brugen af og markedsføringstilladelsen for Zinbryta bør suspenderes, og produktet bør tilbagekaldes fra markedet (fra apoteker og hospitaler).

Desuden bør nye patienter ikke starte på behandling med Zinbryta. Sundhedspersoner bør øjeblikkeligt kontakte patienter, der aktuelt bruger Zinbryta, og seponere deres behandling og overveje alternative behandlinger. Patienter, der afbryder behandling, skal følges i mindst 6 måneder, da symptomer kan forekomme efter seponering af Zinbryta-behandling.

PRAC vurderede de alternative behandlingsmuligheder for de forskellige stadier eller manifestationer af sygdommen. Desuden tog PRAC i betragtning, at afbrydelse af behandlingen hos patienter, hvis sygdom er velreguleret med daclizumab beta, kan medføre recidiv, men fandt, at den alvorlige risiko for autoimmune eller immunmedierede reaktioner opvejer den fordel, som daclizumab beta kan medføre for patienter med recidiv, der er egnede til den godkendte indikation.

Det blev bemærket, at der er igangværende undersøgelser, og indehaveren af markedsføringstilladelse oplyste PRAC om, at behandlingen med daclizumab beta ville blive stoppet. De nationale kompetente myndigheder med ansvar for det regulatoriske tilsyn med disse kliniske undersøgelser bør handle i overensstemmelse hermed.

Begrundelser for PRAC's anbefaling

PRAC fremsætter sin anbefaling ud fra følgende betragtninger:

- På baggrund af lægemiddelovervågningsdata for Zinbryta gennemførte PRAC en procedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004, navnlig med hensyn til behovet for midlertidige foranstaltninger, jf. artikel 20, stk. 3, under hensyn til begrundelserne i artikel 116 og 117 i direktiv 2001/83/EF.
- PRAC gennemgik alle tilgængelige data, herunder de oplysninger, som indehaveren af markedsføringstilladelse havde givet skriftligt og mundtligt om de 12 tilfælde af alvorlig encefalitis og meningoencefalitis (hvoraf tre var fatale), der er indberettet siden den oprindelige markedsføringstilladelse og sikkerhedsdata fra kliniske undersøgelser, i forhold til den samlede risiko for immunmedierede sygdomme med påvirkning af centralnervesystemet under Zinbryta-behandling. PRAC konkluderede, at der kan være en årsagssammenhæng mellem disse bivirkninger og Zinbryta.
- Derudover overvejede PRAC også den kendte alvorlige immunmedierede levertoksicitet, der er forbundet med Zinbryta, samt andre mulige immunmedierede sygdomme, der påvirker andre organer end hjernen og leveren.
- På grundlag af dette konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for Zinbryta ikke længere er positivt, og at det er nødvendigt øjeblikkeligt at indføre foranstaltninger for at beskytte patienter.
- PRAC anbefalede at suspendere brugen af og markedsføringstilladelsen for Zinbryta og at tilbagekalde alle batcher af lægemidlet fra markedet (fra apoteker og hospitaler).
- PRAC anbefalede også, at der udsendes et brev til sundhedspersoner om risiciene ved Zinbryta og med en vejledning i seponering af behandlingen og opfølgning af patienter, der har fået Zinbryta.