

## **Liite I**

### **Tieteelliset päätelmät**

## Tieteelliset päätelmät

Daklitsumabi beeta on humanisoitu monoklonaalinen IgG1-vasta-aine, joka muuntaa IL-2-reseptorin signaalinvälitystä estämällä CD25-riippuvaisen, suuren affiniteetin IL-2-reseptorin signaalinvälitystä, jolloin kohtalaisen affiniteetin IL-2-reseptorin kautta tapahtuvaan signaalinvälitykseen on käytettävissä suurempia määriä IL-2:ta. IL-2-reitin muuntuminen saattaa liittyä daklitsumabin terapeuttisiin vaikutuksiin MS-taudissa. Tärkeimmät siihen liittyvät vaikutukset ovat mm. aktivoituneen T-soluvasteen selektiivinen antagonismi ja immuunitoimintoja säätelevien luonnollisten CD56<sup>bright</sup>-tappajasolujen (NK-solujen) lisääntyminen, minkä on osoitettu vähentävän aktivoituneita T-soluja selektiivisesti. Daklitsumabi beetan tällaisten immunitettia muuntavien vaikutusten uskotaan yhdessä vähentävän MS-tautiin liittyviä keskushermoston häiriöitä ja siten vähentävän pahenemisvaiheiden esiintymistä ja toimintakyvyn heikkenemistä.

Zinbryta (daklitsumabi beeta) on saanut myyntiluvan Euroopan unionin alueella 1. heinäkuuta 2016. Zinbrytaa annettiin marraskuusta 2017 alkaen 2 251 potilaalle kliinisessä kehitysohjelmassa. Lääkettä on sen markkinoille tulon jälkeen annettu Euroopan talousalueella arviolta 3 290 potilaalle (joista noin 2 890 potilaalle Saksassa) ja koko maailmassa 5 086 potilaalle. Euroopan unionin alueella daklitsumabi beetaa on 30. marraskuuta 2017 jälkeen ollut myynnissä Alankomaissa, Belgiassa, Irlannissa, Italiassa, Itävallassa, Norjassa, Puolassa, Ruotsissa, Saksassa, Sloveniassa, Suomessa, Tanskassa ja Yhdistyneessä kuningaskunnassa. Se on alun perin tarkoitettu MS-taudin aaltoilevien tautimuotojen hoitoon aikuispotilailla. Riskinarviointikomitean 31. lokakuuta 2017 päätökseen saaman, immuunivälitteisiä maksavaurioita koskevien tapausten vuoksi tehdyn arvion perusteella käyttöaihe rajattiin koskemaan sellaisten MS-taudin aaltoilevia tautimuotoja sairastavien aikuispotilaiden hoitoa, jotka eivät ole saaneet riittävää hoitovastetta vähintään kahdesta taudinkulkua muuntavasta hoidosta ja joille hoito jollakin muulla taudinkulkua muuntavalla lääkkeellä on vasta-aiheista tai ei muutoin sovi. Zinbrytaa annetaan 150 mg:n annoksena ihon alle kerran kuussa.

Paul Ehrlich -instituutti teki Euroopan lääkevirastolle 20. helmikuuta 2018 ilmoituksen viidestä potilaasta, jotka saivat daklitsumabi beeta -hoitoa Saksassa vuosina 2016 ja 2017 ja joiden sairaus paheni hoidon aloittamisen jälkeen. Akuutti kortikosteroidihoito ja/tai plasmafereesi eivät parantaneet kliinistä tilaa. Potilailta otettiin aivobiopsiat, joissa ilmeni odottamattomia löydöksiä massiivisesta tulehduksesta ja eosinofiilisistä granulosityyteistä (mikä ei ole tavanomaista MS-potilailla). Näistä viidestä potilaasta neljällä ilmeni myös kuumetta, leukosytoosia ja rokkoihottumaa tai ihoreaktioita, joten yleisoireisen eosinofiilisen oireyhtymän (DRESS) kriteerit saattoivat täyttyä. Lisäksi Paul Ehrlich -instituutti ilmoitti 22. helmikuuta kahdesta uudesta immuunivälitteisestä keskushermoston sairaudesta.

Ilmoitettujen reaktioiden vakavuuden ja biologisen todennäköisyyden vuoksi immuunivälitteisen aivotulehduksen riskiä ja sen vaikutusta lääkevalmisteen riski-hyötysuhteeseen on tutkittava. Lisäksi on arvioitava riskien minimointitoimien riittävyys immuunivälitteisten keskushermostosairauksien (aivotulehdusten) osalta.

Euroopan komissio pyysi 26. helmikuuta 2018 asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan nojalla virastolta lausuntoa siitä, pitäisikö Zinbrytan myyntilupa säilyttää vai pitäisikö sitä muuttaa tai peruuttaa se väliaikaisesti tai kokonaan. Lisäksi Euroopan komissio pyysi Euroopan lääkevirastoa antamaan mahdollisimman pian lausunnon siitä, edellyttääkö kansanterveyden suojeleminen väliaikaisia toimenpiteitä.

## Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista

Daklitsumabi beetan oletetaan vaikuttavan MS-tautiin immuunivastetta muuntavien mekanismien kautta. Immuunivälitteisiä sairauksia tai autoimmuunisairauksia, kuten esimerkiksi tyypin I diabetesta, paksusuolitulehduksia, kilpirauhasen autoimmuunitulehduksia, haimatulehduksia ja munuaiskerästulehduksia, ilmoitettiin vähän. Autoimmuunin hemolyyttisen anemian tiedetään jo liittyvän daklitsumabi beeta -hoitoon. On todennäköistä, että lääkkeen immuunivastetta muuntaviin vaikutuksiin liittyy immuunivälitteisiä haittavaikutuksia, kuten autoimmuunihepatiittia, ja ne saattavat liittyä myös ilmoitettuihin aivotulehdus- ja meningoencefaliittitapauksiin.

Toisessa määräaikaisessa turvallisuuskatsauksessa (27.11.2016–26.5.2017) autoimmuunien aivotulehdusten ja muiden immuunivasteeseen liittyvien sairauksien tarkastelu osoitti, että ilmoituksia oli tehty hyvin erilaisista immuunivälitteisistä sairauksista (kuten seronegatiivisesta nivelreumasta, veridyskrasiasta, kilpirauhassairauksista, munuaiskerästulehduksista, ihosairauksista ja subkutaanisista sairauksista). Vaikka yksittäisiä ilmoituksia kustakin sairaudesta oli tehty vähän, ilmoitusten kumulatiivinen määrä osoitti, että daklitsumabi beeta -hoitoon saattaa liittyä merkittävä määrä autoimmuunitapahtumia. Myyntiluvan haltijaa pyydettiin toimittamaan lisätietoa näistä immuunivälitteisistä tapahtumista kolmannessa määräaikaisessa turvallisuuskatsauksessa. Kolmannessa määräaikaisessa turvallisuuskatsauksessa (27.5.2017–26.11.2017) oli myös muutamia odottamattomia kuolemantapauksia, joiden katsottiin johtuvan aivoverisuonitapahtumista, mutta niistä ei ollut yksityiskohtaisia tietoja, joiden perusteella aivotulehdus olisi voitu sulkea yksiselitteisesti pois.

Yhteensä 12 aivotulehdusta tai aivosairautta on todettu potilailla, jotka ovat saaneet daklitsumabi beeta -hoitoa MS-tautiin. Näistä tapauksista kymmenen koski naisia ja yksi miestä (yhdessä tapauksessa sukupuoli ei ole tiedossa), joiden ikä oli 30–69 vuotta. Yhdeksän tapausta ilmeni Saksassa, kaksi Yhdysvalloissa ja yksi Espanjassa. Kaikki muut tapaukset olivat spontaaneja ilmoituksia paitsi Espanjan tapaus, joka ilmeni kliinisen kokeen jatkotutkimuksessa. Ennen tapahtumaa annettujen annosten määrä ilmoitettiin kaikissa muissa paitsi kahdessa tapauksessa. Määrä vaihteli 1–8 annoksen välillä, lukuun ottamatta espanjalaista potilasta, joka oli saanut daklitsumabi beetaa neljän vuoden ajan.

Joidenkin potilaiden tila ei parantunut kortikosteroidihoidosta ja/tai plasmafereesistä huolimatta. Näiltä potilailta otettiin aivobiopsiat, joissa ilmeni odottamattomia löydöksiä massiivisesta tulehduksesta ja eosinofiilisistä granulocyteista. Vähintään viidellä potilaalla oli kliinisiä oireita, jotka sopivat yleisoireiseen eosinofiiliseen oireyhtymään (DRESS). Yksi diagnoosi vahvistettiin ihobiopsialla ja yhdessä tapauksessa DRESS-oireyhtymää epäiltiin vahvasti.

Kolme näistä tapauksista johti kuolemaan. Kaksi potilasta on yhä intuboituna, yksi sai EDSS-asteikolla 9,5 pistettä, yksi parani jälkiseurauksin, yksi parani osittain, ja muissa tapauksissa lopputulos ei ole tiedossa.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) keskusteli näiden haitallisten reaktioiden välisestä mahdollisesta syysuhteesta ja niiden mahdollisesta syntymekanismista. Todettiin, että daklitsumabi beetan vaikutusmekanismi on monimutkainen. Daklitsumabi beeta sitoutuu suuren affiniteetin interleukiini 2 -reseptorin (IL-2-reseptorin) alfa-alayksikköön (CD25). Daklitsumabi beeta estää CD25:tä (suuren affiniteetin IL-2-reseptorin alfa-alayksikköä), vähentää CD4+CD25+FoxP3+Treg-solujen määrää ja toimintaa sekä aktivoi CD56 NK -soluja ja lisää niiden määrää. Tätä vaikutusta välittää todennäköisesti aktivoitujen T-solujen tuottama liian suuri määrä IL-2:ta, joka ei pysty sitoutumaan suuren affiniteetin IL-2-reseptoreihin, mutta voi sitoutua kohtalaisen affiniteetin IL-2-reseptoreihin. NK-solujen aktivointi ja määrän lisääntyminen voi aiheuttaa suuren sytotoksisen vasteen, joka saattaa vaikuttaa autoimmuunihepatiitin ja muiden autoimmuunisairauksien syntyyn. Tämä vaikuttaa todennäköiseltä mekanismilta, mutta sitä on tutkittava tarkemmin.

Yhteenvedona todettakoon, että on ilmoitettu 12 vakavaa ja mahdollisesti kuolemaan johtavaa keskushermoston immuunivälitteistä tapahtumaa, joiden oireet vastasivat aluksi MS-taudin pahenemisvaihetta mutta jotka selittyivät myöhemmin odottamattomilla neuropatologisilla löydöksillä, joihin liittyi pääasiallisesti tulehdusprosessi ja eosinofiilisiä granulosyyttejä. Näille tapauksille on luonteenomaista hidas eteneminen ja se, että ne voivat johtaa kuolemaan tai vammautumiseen. Tämä haittavaikutus ilmenee odottamatta, eikä tähän mennessä ole tunnistettu toimia, joilla riski voitaisiin minimoida.

Lisäksi määräaikaisen turvallisuuskatsauksen tietojen analysointi osoitti, että Zinbrytan käytön jälkeen ilmoituksia tehtiin eri immuunivälitteisistä sairauksista muissa elimissä kuin aivoissa ja maksassa. Vaikka jokaisen yksittäisen sairauden yhteismäärä on vähäinen, tapaukset herättävät kuitenkin huolenaiheen siitä, että immuunivälitteiset vaikutukset saattoivat olla yhteydessä näiden sairauksien syntyyn ja että niiden ja Zinbrytan välillä voi olla suysuhde.

Pantiin merkille, että meneillään on tällä hetkellä kolme kliinistä tutkimusta:

EXTEND: jatkotutkimus, jossa arvioidaan tehoa ja turvallisuutta avaintutkimusten potilailla. Tutkimus on käynnissä yhdeksässä maassa, ja siihen osallistuu yli 400 potilasta. Myyntiluvan haltija päätti tammikuussa 2018 lopettaa tämän tutkimuksen 30. maaliskuuta 2018 mennessä aiemman menettelyn tuloksen ja potilaiden kliinisten piirteiden perusteella.

SUSTAIN: Vaiheen 3b avoin tutkimus, jossa arvioidaan daklitsumabi beetan tehoa ja turvallisuutta potilailla, jotka vaihtavat tähän hoitoon natalitsumabi-hoidosta. Tutkimusta tehdään viidessä maassa, joista kolme on EU-maata (Saksa, Italia ja Yhdistynyt kuningaskunta). Tutkimuksessa ei ole aktiivisia potilaita.

ZEUS: Saksalainen ei-interventiotutkimus, johon osallistuu tällä hetkellä 609 potilasta. Myyntiluvan haltija aikoo lopettaa tutkimuksen, koska valmisteen myyntilupa peruutettiin EU:ssa.

PRAC arvioi huolellisesti edellä kuvatut tapaukset, näiden haittatapahtumien todennäköisen vaikutusmekanismin sekä mahdolliset autoimmuunireaktiot tai immuunivälitteiset reaktiot, jotka näyttävät liittyvän Zinbrytaan, valmisteen vaikutusmekanismin, biologisen todennäköisyyden ja sen, että tässä vaiheessa ei ole tietoa riskien minimointitoimista, joilla daklitsumabi beeta -hoitoa saavien potilaiden riskiä voitaisiin pienentää. Kaiken edellä mainitun ja kaikkien saatavissa olevien tietojen huolellisen arvioinnin perusteella PRAC katsoi, että valmisteen riski-hyötysuhde ei tässä vaiheessa ole enää suotuisa ja että potilaiden suojeleminen edellyttää asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan 3 kohdan mukaisia kiireellisiä toimenpiteitä, joissa huomioidaan direktiivin 2001/83/EY 116 ja 117 artiklat. Zinbrytan käyttö on keskeytettävä ja myyntilupa peruutettava, ja valmiste on vedettävä pois markkinoilta aina apteekkeja ja sairaaloita myöten.

Lisäksi Zinbryta-hoitoa ei saa aloittaa uusilla potilailla. Terveystieteiden ammattilaisten on otettava kiireisesti yhteyttä potilaisiin, jotka saavat parhaillaan Zinbryta-hoitoa, pyydettyä heitä lopettamaan hoito sekä harkittava vaihtoehtoisia hoitoja. Hoidon lopettaneita potilaita on seurattava vähintään kuuden kuukauden ajan, sillä oireita saattaa ilmetä Zinbryta-hoidon lopettamisen jälkeen.

PRAC tarkasteli vaihtoehtoisia hoitoja sairauden eri vaiheita tai ilmenemismuotoja varten. Lisäksi PRAC otti huomioon, että hoidon keskeyttäminen potilailla, joiden sairaus on pysynyt hyvin hallinnassa daklitsumabi beetalla, saattaa aiheuttaa sairauden pahenemisvaiheita. PRAC kuitenkin katsoi, että autoimmuunireaktioiden tai immuunivälitteisten reaktioiden vakava riski on suurempi kuin hyödyt, joita daklitsumabi beetasta voi olla pahenemisvaiheista kärsiville potilaille, jotka vastaavat hyväksytyä käyttöaihetta.

Merkille pantiin, että meneillään on kliinisiä tutkimuksia. Myyntiluvan haltija ilmoitti PRAC:lle, että daklitsumabi beeta -hoito on lopetettava näissä tutkimuksissa. Kansallisten toimivaltaisten

viranomaisten, jotka vastaavat näiden kliinisten tutkimusten valvonnasta, on ryhdyttävä asianmukaisiin toimiin.

### **PRAC:n suosituksen perusteet**

Ottaen huomioon, että

- Zinbrytan lääkevalvontatietojen vuoksi PRAC arvioi menettelyä asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisesti ja erityisesti asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan 3 kohdan mukaisten väliaikaisten toimenpiteiden tarvetta. Arvioinnissa huomioitiin direktiivin 2001/83/EY 116 ja 117 artikloissa määritetyt perusteet.
- PRAC arvioi kaikki saatavissa olevat tiedot, mukaan lukien myyntiluvan haltijan kirjallisesti toimittamat tiedot ja suullisen selvityksen 12 vakavasta aivotulehdus- ja meningoencefaliittitapauksesta (joista kolme johti kuolemaan), jotka oli ilmoitettu alkuperäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen, sekä turvallisuustiedot kliinisistä tutkimuksista, jotka liittyivät immuunivälitteisiin keskushermoston sairauksiin Zinbryta-hoidon aikana. PRAC totesi, että näiden haittavaikutusten ja Zinbryta-hoidon välillä voi olla syyssuhde.
- Lisäksi PRAC tarkasteli Zinbrytaan tunnetusti liittyvää vakavaa immuunivälitteistä maksatoksisuutta sekä muita mahdollisia immuunivälitteisiä sairauksia, jotka kohdistuvat muihin elimiin kuin aivoihin ja maksaan.
- Edellä mainittujen seikkojen vuoksi PRAC katsoi, että Zinbrytan riski-hyötysuhde ei enää ole suotuisa ja että kiireelliset toimet ovat tarpeen potilaiden suojelemista varten.
- PRAC suositteli Zinbrytan käytön keskeyttämistä ja sen myyntiluvan peruuttamista sekä lääkevalmisteen kaikkien erien vetämistä pois markkinoilta aina apteekkeja ja sairaaloita myöten.
- Lisäksi PRAC suositteli, että terveydenhuollon ammattilaisille lähetetään kirje, jossa tiedotetaan Zinbrytaan liittyvistä riskeistä ja annetaan ohjeita hoidon lopettamisesta sekä Zinbrytaa saaneiden potilaiden seurannasta.