

Prilog I.

Znanstveni zaključci

Znanstveni zaključci

Daklizumab beta je humanizirano IgG1 monoklonalno antitijelo koje modulira signaliziranje IL-2 blokiranjem signaliziranja putem IL-2 receptora visokog afiniteta ovisnog o CD25, što dovodi do viših razina IL-2 na raspolaganju za signaliziranje putem IL-2 receptora intermedijarnog afiniteta. Ključni učinci ove modulacije signalnog puta IL-2 potencijalno povezani s terapijskim učincima daklizumaba beta u multiploj sklerozi (MS) uključuju selektivni antagonizam odgovora aktiviranih T-stanica i ekspanziju imunoregulatornih CD56bright stanica prirodnih ubojica (NK), za koje je utvrđeno da selektivno smanjuju broj aktiviranih T-stanica. Smatra se da ovi imunomodulirajući učinci daklizumaba beta zajedno smanjuju patologiju središnjeg živčanog sustava (SŽS) u MS-u te time smanjuju pojavu relapsa i napredovanja onesposobljenosti.

Lijek Zinbryta (daklizumab beta) odobren je u Europskoj uniji (EU) od 1. srpnja 2016. Od studenoga 2017. 2 251 bolesnik primio je lijek Zinbryta u programu kliničkog razvoja. Izloženost u Europskom gospodarskom prostoru (EEA) nakon izdavanja odobrenja procjenjuje se na 3 290 bolesnika (od kojih oko 2 890 u Njemačkoj) i 5 086 bolesnika širom svijeta. Od 30. studenoga 2017. daklizumab beta stavljen je u promet u Europskoj uniji u Austriji, Belgiji, Danskoj, Finskoj, Njemačkoj, Irskoj, Italiji, Nizozemskoj, Norveškoj, Poljskoj, Sloveniji, Švedskoj i Ujedinjenoj Kraljevini. Inicijalno je indiciran u odraslih bolesnika za liječenje relapsnih oblika multiple skleroze (RMS). Zaključak PRAC-a nakon pregleda 31. listopada 2017. (zbog slučajeva imunološki posredovanih ozljeda jetre) doveo je do ograničenja indikacije za liječenje odraslih bolesnika s relapsnim oblicima multiple skleroze koji nisu adekvatno reagirali na barem dvije terapije koje modificiraju tijek bolesti (DMT) i kod kojih je liječenje bilo kojim drugim DMT-om kontraindicirano ili neodgovarajuće iz drugih razloga. Primjenjuje se u dozi od 150 mg supkutano jednom mjesečno.

Paul Ehrlich Institute (PEI) izvijestio je 20. veljače 2018. EMA-u o petero bolesnika koji su liječeni daklizumabom beta 2016. i 2017. u Njemačkoj, a kod kojih je nakon početka liječenja došlo do pogoršanja bolesti. Primjena akutnih kortikosteroida ili plazmafereze nije poboljšala kliničku situaciju, provedene su biopsije mozga, koje su pokazale neočekivani nalaz jake upale s eozinofilnim granulocitima (neočekivano kod bolesnika s MS-om). Četiri od pet bolesnika također je imalo groznicu, leukocitozu, eksantemu / kožne reakcije, čime su potencijalno ispunjavali kriterije za DRESS. Nakon toga, 22. veljače, PEI je izvijestio o dvama novim slučajevima imunološki posredovane bolesti koja obuhvaća SŽS.

S obzirom na ozbiljnost prijavljenih reakcija i biološku plauzibilnost, potrebno je istražiti rizik od imunološki posredovanog encefalitisa i njegova učinka na omjer koristi i rizika lijeka, a potrebno je procijeniti i adekvatnost mjera minimizacije rizika koje se odnose na imunološki posredovano obuhvaćanje SŽS-a (encefalitis).

Temeljem članka 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004, Europska komisija je 26. veljače 2018. zatražila mišljenje Agencije o tome treba li odobrenje za stavljanje lijeka Zinbryta u promet zadržati, izmijeniti, obustaviti ili povući. Osim toga, Europska komisija je zatražila mišljenje od Agencije o potrebi uvođenja privremenih mjera radi zaštite javnog zdravlja, što je prije moguće.

Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a

Za daklizumab beta pretpostavlja se da djeluje na MS kroz imunomodulatorne mehanizme. Imunološki posredovana ili autoimuna stanja, kao što su dijabetes tipa I, kolitis, autoimuni tireoiditis, pankreatitis, glomerulonefritis, između ostalih, prijavljeni su u malom broju slučajeva. Već je poznato da je autoimuna hemolitička anemija povezana s liječenjem daklizumabom beta. Moguće je da su

imunomodulatorni učinci lijeka obuhvaćeni u imunološki posredovanim štetnim učincima, kao što je autoimuni hepatitis, a mogu biti povezani s prijavljenim slučajevima encefalitisa ili meningoencefalitisa.

U drugom izvješću o neškodljivosti lijeka (PSUR) (razdoblje od 27. studenog 2016. do 26. svibnja 2017.) pregled slučajeva autoimunog encefalitisa i drugih slučajeva poremećaja povezanih s imunološkim sustavom pokazao je da je bilo prijavljeno mnoštvo imunološki posredovanih poremećaja (kao što je obuhvatni seronegativni artritis, krvna diskrazija, poremećaji štitnjače, glomerulonefritis i poremećaji kože i potkožnog tkiva). Iako je apsolutni broj pojedinačnih prijava za svaki poremećaj bio mali, kumulativno je postojao značajan broj autoimunih događaja koji mogu biti povezani s liječenjem daklizumabom beta. Od nositelja odobrenja za stavljanje u promet zatraženo je da u trećem PSUR-u dostavi više informacija koje se odnose na ove imunološki posredovane događaje. Od trećeg PSUR-a (razdoblje od 27. svibnja 2017. do 26. studenog 2017.) također je bilo neočekivanih smrtnih slučajeva, koji se mogu pripisati cerebrovaskularnim nesrećama, ali bez detaljnih podataka o njima koji bi omogućili definitivno isključenje encefalitisa.

Sveukupno je utvrđeno 12 slučajeva encefalitisa ili encefalopatije u bolesnika liječenih daklizumabom beta zbog multiple skleroze. Ovi slučajevi odnose se na 10 ženskih osoba, 1 mušku osobu (i 1 nepoznatu), u dobi od 30 do 69 godina; 9 slučajeva se dogodilo u Njemačkoj, 2 u SAD-u i 1 u Španjolskoj. Svi slučajevi bili su spontane prijave, osim španjolskih slučajeva koji su utvrđeni proširenjem kliničkog ispitivanja. Broj primljenih doza prije događaja prijavljen je u svim slučajevima, osim dva; kretao se između 1 i 8 doza, osim u slučaju španjolskog bolesnika koji je 4 godine primao daklizumab beta.

Kod nekih od ovih bolesnika nije došlo do poboljšanja unatoč liječenju kortikosteroidima ili plasmafereza je provedena u biopsijama mozga ovih bolesnika, koja je pokazala neočekivani nalaz jake upale s eozinofilnim granulocitima. Najmanje 5 od ovih bolesnika imalo je kliničke simptome kompatibilne sa sindromom „reakcije na lijekove s eozinofilijom i sistemskim simptomima“ (DRESS), od kojih je jedan potvrđen biopsijom kože, a za jedan je postojala velika sumnja.

Tri od ovih slučajeva imali su smrtni ishod, dva slučaja još su uvijek intubirana, jedan ima ocjenu 9,5 na proširenoj ocjenskoj ljestvici onesposobljenosti (EDSS), jedan je oporavljen sa sekvelom, jedan je djelomično oporavljen, a preostali slučajevi imali su nepoznat ishod.

PRAC je raspravljao o mogućnosti uzročne povezanosti ovih nuspojava, kao i mogućeg mehanizma kojim su mogle biti potaknute. Poznato je da je mehanizam djelovanja daklizumaba beta složen. Daklizumab beta se veže na alfa-subunit (CD25) receptora interleukina-2 (IL-2) visokog afiniteta. Daklizumab beta blokira CD25 (alfa-subunit IL-2 receptora visokog afiniteta), smanjujući broj i funkciju CD4+CD25+FoxP3+Treg i proizvodi aktivaciju i ekspanziju CD56 NK stanica. Ovaj učinak je vjerojatno posredovan kroz višak IL-2, koji proizvode aktivirane T stanice, koji se ne može vezati na IL-2 receptore visokog afiniteta, ali je dostupan za vezanje na IL-2 receptore intermedijarnog afiniteta. Aktivacija i ekspanzija NK stanica može dovesti do veće citotoksične reakcije, koja može biti obuhvaćena u patogenezi autoimunog hepatitisa i drugih autoimunih bolesti. Ovo je potencijalno plauzibilni mehanizam koji je potrebno dalje istražiti.

Ukratko, prijavljeno je 12 slučajeva ozbiljnih i potencijalno smrtonosnih imunološki posredovanih događaja koji obuhvaćaju SŽS, sa simptomima koji su u početku kompatibilni sa relapsom MS-a, a kasnije objašnjeni neočekivanim nalazima u neuropatologiji, s dominantno upalnim procesom i eozinofilnim granulocitima. Ove slučajeve obilježava torpidna progresija i potencijalno smrtni ishod ili onesposobljenost. Ova se nuspojava pojavljuje nepredvidivo i u ovoj fazi još nije utvrđena mjera minimizacije rizika.

Nadalje, analiza podataka PSUR-a upućuje da je prijavljen niz imunološki posredovanih poremećaja kod drugih organa, osim mozga i jetre, nakon uporabe lijeka Zinbryta. Iako su apsolutni brojevi za svaki poremećaj mali, pojavljuje se zabrinutost da su ovi poremećaji mogli biti potaknuti imunološki posredovanim učincima i mogu se uzročno povezati s lijekom Zinbryta.

Navedeno je da se trenutno provode tri klinička ispitivanja:

EXTEND: nastavak ispitivanja radi procjene učinkovitosti i sigurnosti u bolesnika iz glavnih ispitivanja. Provodi se u 9 zemalja i obuhvaća više od 400 bolesnika. Zbog zaključenja prethodnog arbitražnog postupka i na temelju kliničkih značajki bolesnika, nositelj odobrenja za stavljanje u promet je već u siječnju 2018. odlučio zaustaviti ovo ispitivanje do 30. ožujka 2018.

SUSTAIN: Otvoreno ispitivanje 3b faze za procjene učinkovitosti i sigurnosti daklizumaba beta u bolesnika koji prelaze s natalizumaba u pet zemalja, tri u EU-u (DE, IT i UK). Ne postoje aktivni bolesnici;

ZEUS: neintervencijsko ispitivanje u Njemačkoj s trenutno upisanih 609 bolesnika. Nositelj odobrenja za stavljanje u promet planira prekinuti ispitivanje kao rezultat obustave proizvoda u EU-u.

PRAC je pažljivo razmotrio prethodno opisane slučajeve, mogući mehanizam djelovanja za ove nuspojave, zajedno s mogućnošću autoimunih i imunološki posredovanih reakcija koje se pojavljuju u vezi s lijekom Zinbryta, mehanizam djelovanja proizvoda, biološku plauzibilnost, te da mjere minimizacije rizika (RMMS) ne mogu biti predvidive radi sprečavanja pojave ovih rizika u bolesnika koji se liječe daklizumabom beta u ovoj fazi. S obzirom na sve prethodno navedeno i nakon pažljive procjene svih dostupnih podataka, PRAC je u ovoj fazi smatrao da omjer koristi i rizika proizvoda više nije povoljan i da su potrebne hitne mjere u skladu s člankom 20. stavkom 3. Uredbe (EZ) br. 726/2004, uzimajući u obzir osnove utvrđene u člancima 116. i 117. Direktive 2001/83/EZ. Potrebno je obustaviti uporabu i odobrenje za stavljanje u promet za lijek Zinbryta, a proizvod je potrebno opozvati s tržišta na razini ljekarni i bolnica.

Osim toga, ne smije se započinjati liječenje novih bolesnika lijekom Zinbryta. Zdravstveni radnici trebaju kontaktirati bolesnike koji se trenutno liječe lijekom Zinbryta i prekinuti njihovo liječenje te hitno razmotriti alternative. Bolesnike koji prekidaju liječenje potrebno je pratiti najmanje 6 mjeseci, jer se simptomi mogu pojaviti nakon prekida liječenja lijekom Zinbryta.

PRAC je razmotrio mogućnosti alternativnog liječenja za različite faze ili očitovanja bolesti. Nadalje, PRAC je uzeo u obzir da prekidanje liječenja u bolesnika čija je bolest pod nadzorom uzimanjem daklizumaba beta može izazvati relapse, ali je smatrao da ozbiljan rizik od autoimunih ili imunološki posredovanih reakcija nadmašuje korist koju daklizumab beta može donijeti bolesnicima s relapsom koji ispunjavaju odobrenu indikaciju.

Navedeno je da se provode klinička ispitivanja za koja je nositelj odobrenja za stavljanje u promet izvjestio PRAC da je potrebno prekinuti liječenje daklizumabom beta. Nacionalna nadležna tijela nadležna za regulatorno nadziranje ovih kliničkih ispitivanja trebaju postupiti sukladno tome.

Razlozi za preporuku PRAC-a

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak temeljem članka 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 koji je proizašao iz podataka o farmakovigilanciji za lijek Zinbryta, posebno u pogledu potrebe donošenja privremenih mjera u skladu s člankom 20. stavkom 3. Uredbe (EZ) br. 726/2004, uzimajući u obzir osnove utvrđene u člancima 116. i 117. Direktive 2001/83/EZ.

- PRAC je pregledao sve dostupne podatke, uključujući podatke koje je dostavio nositelj odobrenja za stavljanje u promet u pisanom obliku i uz usmeno objašnjenje o 12 slučajeva ozbiljnog encefalitisa i meningoencefalitisa (od kojih tri sa smrtonosnim ishodom) prijavljena od početka odobrenja za stavljanje u promet te sigurnosne podatke iz kliničkih ispitivanja, u vezi s cjelokupnim rizikom od imunološki posredovanih poremećaja koji obuhvaćaju SŽS tijekom liječenja lijekom Zinbryta. PRAC je zaključio da ove nuspojave mogu biti uzročno povezane s lijekom Zinbryta.
- Osim toga, PRAC je također razmotrio poznatu ozbiljnu imunološki posredovanu toksičnost jetre povezanu s lijekom Zinbryta, kao i potencijalne ostale imunološki posredovane poremećaje kod drugih organa, osim mozga i jetre.
- S obzirom na prethodno navedeno, PRAC je smatrao da omjer koristi i rizika za lijek Zinbryta više nije povoljan i da su potrebne hitne mjere radi zaštite bolesnika.
- PRAC je preporučio obustavu uporabe i odobrenja za stavljanje u promet za lijek Zinbryta te opoziv svih serija lijeka s tržišta do razine ljekarni i bolnica.
- Nadalje, PRAC je preporučio širenje komunikacije među zdravstvenim radnicima radi informiranja zdravstvenih radnika o rizicima povezanim s lijekom Zinbryta i davanje uputa u vezi s prestankom liječenja i praćenja bolesnika koji su primali lijek Zinbryta.