

Allegato I

Conclusioni scientifiche

Conclusioni scientifiche

Daclizumab beta è un anticorpo monoclonale umanizzato IgG1 che modula la segnalazione dell'IL-2 bloccando la segnalazione del recettore dell'IL-2 ad alta affinità, CD25-dipendente, con conseguente disponibilità di maggiori livelli dell'IL-2 per la segnalazione attraverso il recettore dell'IL-2 ad affinità intermedia. Gli effetti fondamentali di tale modulazione della via di segnalazione dell'IL-2, potenzialmente correlati agli effetti terapeutici di daclizumab beta nella sclerosi multipla (SM), comprendono l'antagonismo selettivo delle risposte delle cellule T attivate e l'espansione delle cellule immunoregolatrici CD56^{bright} *natural killer* (NK), che hanno dimostrato di ridurre selettivamente i linfociti T attivati. Si ritiene che tali effetti immunomodulatori di daclizumab beta contribuiscano, insieme, alla riduzione della patologia del sistema nervoso centrale (SNC) nella sclerosi multipla diminuendo, pertanto, l'insorgenza di recidive e la progressione della disabilità.

Zinbryta (daclizumab beta) è autorizzato nell'Unione europea (UE) dal 1° luglio 2016. Al novembre 2017, 2 251 pazienti avevano ricevuto Zinbryta nel programma di sviluppo clinico. L'esposizione successiva all'immissione in commercio nello Spazio economico europeo (SEE) è stimata a 3 290 pazienti (dei quali circa 2 890 in Germania) e nel mondo a 5 086 pazienti. Nell'Unione europea, al 30 novembre 2017, daclizumab beta era in commercio in Austria, Belgio, Danimarca, Finlandia, Germania, Irlanda, Italia, Norvegia, Paesi bassi, Polonia, Regno Unito, Slovenia e Svezia. Inizialmente era indicato in pazienti adulti per il trattamento di forme recidivanti di sclerosi multipla (RMS). A seguito di una revisione del PRAC conclusa il 31 ottobre 2017 (dovuta a casi di danno immunomediato del fegato), l'indicazione è stata limitata al trattamento di pazienti adulti con forme recidivanti di sclerosi multipla che avevano avuto una risposta inadeguata ad almeno due terapie in grado di modificare il decorso della malattia (disease modifying therapies, DMT) e per i quali il trattamento con qualsiasi altra DMT è controindicato o altrimenti non idoneo. Viene somministrato alla dose di 150 mg per via sottocutanea una volta al mese.

Il 20 febbraio 2018 il Paul Ehrlich Institute (PEI) ha informato l'EMA di cinque pazienti che erano stati trattati nel 2016 e 2017 con daclizumab beta in Germania e che avevano subito un peggioramento della malattia dopo l'inizio della terapia. La somministrazione di corticosteroidi acuti e/o la plasmateresi non hanno migliorato la situazione clinica. Sono state effettuate biopsie cerebrali che hanno evidenziato una scoperta inattesa di infiammazione massiccia con granulociti eosinofili (non prevista nei pazienti affetti da SM). Quattro dei cinque pazienti hanno sofferto anche di reazioni quali febbre, leucocitosi, esantema/reazioni cutanee, soddisfacendo così potenzialmente i criteri DRESS. Inoltre, il 22 febbraio il PEI ha informato di due nuovi casi di patologia immunomediata con coinvolgimento del SNC.

In considerazione della gravità delle reazioni segnalate e della plausibilità biologica, devono essere esaminati il rischio di encefalite immunomediata e il suo impatto sul rapporto benefici/rischi del medicinale. Inoltre, deve essere valutata l'adeguatezza delle misure di minimizzazione dei rischi per quanto riguarda il coinvolgimento immunomediato del SNC (encefalite).

Il 26 febbraio 2018, a norma dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004, la Commissione europea ha richiesto il parere dell'Agenzia sull'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o revocare l'autorizzazione all'immissione in commercio di Zinbryta. Inoltre, la Commissione europea ha invitato l'Agenzia a formulare un parere, il prima possibile, riguardo alla necessità di mettere in atto misure provvisorie per proteggere la salute pubblica.

Riassunto generale della valutazione scientifica del PRAC

Si ipotizza che daclizumab beta eserciti la propria attività nella SM attraverso meccanismi immunomodulatori. Sono state segnalate in bassi numeri condizioni immunomediate o autoimmuni quali diabete di tipo I, colite, tiroidite autoimmune, pancreatite e glomerulonefrite, tra le altre. È già noto che l'anemia emolitica autoimmune è correlata al trattamento con daclizumab beta. È plausibile che gli effetti immunomodulatori del medicinale siano coinvolti in effetti avversi immunomediati, quali l'epatite autoimmune. Inoltre, essi potrebbero essere collegati ai casi segnalati di encefalite e/o meningoencefalite.

Nel secondo PSUR (periodo dal 27 novembre 2016 al 26 maggio 2017) l'analisi dei casi di encefalite autoimmune e di altri casi di disturbi immuno-correlati ha evidenziato l'esistenza di un'ampia varietà di patologie immunomediate segnalate (tra cui artrite sieronegativa, discrasie ematiche, disturbi tiroidei, glomerulonefrite e disturbi cutanei e sottocutanei). Sebbene il numero assoluto di segnalazioni individuali per ciascun disturbo fosse basso, nel complesso si è registrato un numero significativo di eventi autoimmuni possibilmente legati al trattamento con daclizumab beta. È stato chiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio di presentare maggiori informazioni su questi eventi immunomediati nel terzo PSUR. Anche nel terzo PSUR (periodo dal 27 maggio 2017 al 26 novembre 2017) sono stati segnalati alcuni casi di decessi inaspettati, attribuiti ad incidenti cerebrovascolari, ma senza informazioni dettagliate su tali incidenti che consentirebbero di escludere in modo definitivo l'encefalite.

Complessivamente, sono stati identificati 12 casi di encefalite o encefalopatia in pazienti trattati con daclizumab beta per la sclerosi multipla. Questi casi riguardavano 10 donne, 1 uomo (e 1 paziente di cui non è noto il sesso), di età compresa tra 30 e 69 anni; 9 casi si sono verificati in Germania, due negli Stati Uniti d'America e uno in Spagna. Tutti i casi sono stati segnalati spontaneamente, tranne quello spagnolo che si è verificato in un'estensione di uno studio clinico. Il numero di dosi ricevute prima dell'evento è stato segnalato in tutti i casi, tranne due; era compreso tra 1 e 8, fatta eccezione per il paziente spagnolo che aveva ricevuto daclizumab beta per 4 anni.

Alcuni dei pazienti non erano migliorati nonostante il trattamento con corticosteroidi e/o plasmaferesi. In questi pazienti sono state effettuate biopsie cerebrali, che hanno evidenziato una scoperta inattesa di infiammazione massiccia con granulociti eosinofili. Almeno 5 di questi pazienti presentavano sintomi clinici compatibili con la "reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)", di cui uno è stato confermato con biopsia cutanea e un altro era altamente sospettato.

Tre di questi casi hanno avuto un esito fatale, 2 pazienti sono tuttora intubati, 1 ha un punteggio della scala EDSS (scala della condizione di invalidità espansa) di 9,5, 1 paziente si è ripreso con postumi, 1 si è ripreso parzialmente e gli altri casi hanno avuto un esito non noto.

Il PRAC ha esaminato la potenziale esistenza di una relazione causale di tali reazioni avverse e il possibile meccanismo attraverso il quale hanno potuto essere scatenate. È stato riconosciuto che il meccanismo d'azione di daclizumab beta è complesso. Daclizumab beta si lega alla subunità alfa (CD25) del recettore dell'interleuchina-2 (IL-2) ad alta affinità. Daclizumab beta blocca la CD25 (subunità alfa del recettore dell'IL-2 ad alta affinità), riducendo il numero e la funzione delle CD4+CD25+FoxP3+Treg e produce l'attivazione e l'espansione delle cellule CD56 NK. Quest'effetto è probabilmente mediato da un eccesso dell'IL-2 prodotta dalle cellule T attivate che non può legarsi con i recettori dell'IL-2 ad alta affinità, ma è disponibile per legarsi con i recettori dell'IL-2 intermedi. L'attivazione e l'espansione delle cellule NK potrebbero indurre una risposta citotossica maggiore, che potrebbe essere coinvolta nella patogenesi dell'epatite autoimmune e di altre malattie autoimmuni. Questo è potenzialmente un meccanismo plausibile che deve essere ulteriormente esaminato.

In sintesi, sono stati segnalati 12 casi di eventi immunomediati gravi e potenzialmente fatali con coinvolgimento del SNC, con sintomi inizialmente compatibili con recidiva della SM e successivamente spiegati da scoperte inattese nella neuropatologia, con un processo prevalentemente infiammatorio e granulociti eosinofili. Questi casi sono caratterizzati da una progressione lenta e potenzialmente fatale o disabilità. Tale reazione avversa risulta imprevedibile e, in questo stadio, non sono state identificate misure di minimizzazione del rischio.

Inoltre, l'analisi dei dati del PSUR ha indicato che è stata segnalata una serie di disturbi immunomediati in organi diversi dal cervello e dal fegato a seguito dell'uso di Zinbryta. Benché i numeri assoluti relativi a ciascun disturbo siano bassi, ciò solleva il timore che tali disturbi possano essere indotti da effetti immunomediati e associati causalmente a Zinbryta.

È stato osservato che attualmente sono in corso tre studi clinici:

EXTEND: uno studio di estensione per valutare l'efficacia e la sicurezza in pazienti degli studi registrativi. È in fase di realizzazione in 9 paesi su oltre 400 pazienti. A causa della conclusione del precedente deferimento e sulla base delle caratteristiche cliniche dei pazienti, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha già deciso, nel gennaio 2018, di chiudere lo studio entro il 30 marzo 2018;

SUSTAIN: uno studio di fase 3b in aperto per valutare l'efficacia e la sicurezza di daclizumab beta in pazienti che sono passati da natalizumab in 5 paesi, di cui 3 nell'UE (Germania, Italia e Regno Unito). Non vi sono pazienti attivi;

ZEUS: uno studio non interventistico condotto in Germania, in cui sono coinvolti attualmente 609 pazienti. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio prevede di far cessare lo studio a seguito della sospensione del medicinale nell'UE.

Il PRAC ha valutato attentamente i casi descritti sopra, il probabile meccanismo d'azione per questi eventi avversi, insieme al potenziale di reazioni autoimmuni o immunomEDIATE che appaiono associate a Zinbryta, il meccanismo d'azione del medicinale, la plausibilità biologica e il fatto che non sono prevedibili in questo stadio misure di minimizzazione del rischio per prevenire tali rischi in pazienti trattati con daclizumab beta. Alla luce di quanto precede e avendo valutato attentamente tutti i dati disponibili, il PRAC ha ritenuto, in questa fase, che il rapporto benefici/rischi del medicinale non sia più favorevole e che siano necessarie misure urgenti, a norma dell'articolo 20, paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 726/2004, tenendo conto dei motivi di cui agli articoli 116 e 117 della direttiva 2001/83/CE, per proteggere i pazienti. L'uso e l'autorizzazione all'immissione in commercio di Zinbryta devono essere sospesi e il medicinale deve essere ritirato dal mercato a livello di farmacie e ospedali.

Inoltre, nessun nuovo paziente deve essere trattato con Zinbryta. Gli operatori sanitari devono contattare i pazienti attualmente trattati con Zinbryta e interrompere il trattamento, oltre a prendere in considerazione il ricorso ad alternative con urgenza. I pazienti che interrompono il trattamento devono essere monitorati per almeno 6 mesi, poiché i sintomi potrebbero insorgere dopo l'interruzione del trattamento con Zinbryta.

Il PRAC ha valutato le opzioni terapeutiche alternative per le diverse fasi o manifestazioni della malattia. Inoltre, ha considerato che l'interruzione del trattamento in pazienti la cui patologia è ben controllata con daclizumab beta potrebbe indurre recidive, ma ha ritenuto che il grave rischio di reazioni autoimmuni o immunomEDIATE sia superiore al beneficio che daclizumab beta potrebbe fornire ai pazienti recidivanti ammissibili all'indicazione autorizzata.

È stato osservato che sono in corso studi clinici per i quali il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha informato il PRAC che il trattamento con daclizumab beta deve essere interrotto. Le

autorità nazionali competenti per la sorveglianza regolamentare di questi studi clinici devono agire di conseguenza.

Motivi della raccomandazione del PRAC

Considerando quanto segue:

- il PRAC ha esaminato la procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 derivante da dati relativi alla farmacovigilanza per Zinbryta, in particolare per quanto riguarda la necessità di misure provvisorie a norma dell'articolo 20, paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 726/2004, tenendo conto dei motivi di cui agli articoli 116 e 117 della direttiva 2001/83/CE.
- Il PRAC ha esaminato tutti i dati disponibili, compresi quelli forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per iscritto e nel corso di una spiegazione orale relativa ai 12 casi di encefalite e meningoencefalite grave (di cui tre mortali) segnalati dall'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale e i dati di sicurezza degli studi clinici, in relazione al rischio generale di disturbi immunomediati con coinvolgimento del SNC durante il trattamento con Zinbryta. Il PRAC ha concluso che tali reazioni avverse potrebbero essere associate causalmente a Zinbryta.
- Inoltre, il PRAC ha valutato anche la grave epatotossicità immunomediata che, come noto, è associata a Zinbryta e i potenziali altri disturbi immunomediati che colpiscono altri organi oltre al cervello e al fegato.
- Alla luce di quanto precede il PRAC ha ritenuto che il rapporto benefici/rischi di Zinbryta non sia più favorevole e che siano necessarie misure urgenti per proteggere i pazienti.
- Il PRAC ha raccomandato di sospendere l'uso e l'autorizzazione all'immissione in commercio di Zinbryta e di ritirare tutti i lotti del medicinale dal mercato fino al livello di farmacie e di ospedali.
- Inoltre, il PRAC ha raccomandato di divulgare una comunicazione per gli operatori sanitari sui rischi legati a Zinbryta e di fornire istruzioni sulla cessazione del trattamento e sul follow-up dei pazienti che hanno ricevuto Zinbryta.