

Anness I

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konklużjonijiet xjentifiċi

Daclizumab beta huwa antikorp monoklonali IgG1 umanizzat li jimmodula s-sinjalar ta' IL-2 billi jimblokka s-sinjalar ta' riċetturi ta' IL-2 b'affinità għolja, dipendenti fuq is-CD25, li jwassal għal livelli ogħla ta' IL-2 disponibbli għal sinjalar permezz tar-riċettur ta' IL-2 b'affinità intermedja. L-effetti ewlenin ta' din il-modulazzjoni tal-passaġġ ta' IL-2 potenzjalment relatata mal-effetti terapewtiċi ta' daclizumab beta fl-isklerozi multipla (SM) jinkludu antagoniżmu selettiv tar-rispons taċ-ċelloli T attivati, u l-espansjoni ta' ċelluli qattuela naturali (NK) CD56^{bright} immunoregulatorji, li ntwera li jnaqqsu b'mod selettiv iċ-ċelloli T attivati. Flimkien, dawn l-effetti immunomodulatorji ta' daclizumab beta huma maħsuba li jnaqqsu l-patoloġija tas-sistema nervuża ċentrali (CNS) fl-SM u b'hekk inaqqsu l-okkorrenza ta' rikaduti u l-progressjoni tad-diżabilità.

Zinbryta (daclizumab beta) ilu awtorizzat fl-Unjoni Ewropea (UE) sa mill-1 ta' Lulju 2016. Minn Novembru 2017, 2,251 pazjent irċewew Zinbryta fil-programm ta' żvilupp kliniku. L-esponiment ta' wara t-tqegħid fis-suq fiż-Żona Ekonomika Ewropea (ŻEE) huwa stmat li hu ta' 3,290 pazjent (li minnhom madwar 2,890 pazjent fil-Ġermanja) u fid-dinja kollha 5,086 pazjent. Fl-Unjoni Ewropea, sa mit-30 ta' Novembru 2017, daclizumab beta ġie kkummerċjalizzat fl-Awstrija, fil-Belġju, fid-Danimarka, fil-Finlandja, fil-Ġermanja, fl-Irlanda, fl-Italja, fin-Netherlands, fin-Norveġja, fil-Polonja, fis-Slovenja, fl-Iżvezja u fir-Renju Unit. Fil-bidu ġie indikat f'pazjenti adulti għall-kura ta' forom ta' rikaduta ta' sklerozi multipla (RMS). Reviżjoni tal-PRAC konkluzja fil-31 ta' Ottubru 2017 (minhabba każijiet ta' ħsara fil-fwied medjata mis-sistema immunitarja) waslet għar-restrizzjoni tal-indikazzjoni għall-kura ta' pazjenti adulti b'forom ta' rikaduta ta' sklerozi multipla li fil-passat kellhom rispons inadegwat għal minn tal-inqas żewġ terapiji li jimmodifikaw il-marda (DMTs) u li għal min kura bi kwalunkwe DMT oħra hija kontraindikata jew inkella mhijiex adegwata. Jiġi amministrat bħala doża ta' 150 mg taħt il-ġilda darba fix-xahar.

Fl-20 ta' Frar 2018, il-Paul Ehrlich Institute (PEI) informa lill-EMA dwar ħames pazjenti li kienu ngħataw kura b'daclizumab beta fl-2016 u fl-2017 fil-Ġermanja, u li esperjenzaw aggravar tal-marda wara l-bidu tat-terapija. L-għoti ta' kortikosteroidi u/jew ta' plażmaferezi akuti ma tejbux is-sitwazzjoni klinika; inkisbu bijopsiji tal-moħħ, li wrew sejba mhux mistennija ta' infjammazzjoni massiva bi granulociti oesofiniliċi (mhux mistennija f'pazjenti b'SM). Erba' mill-ħames pazjenti kellhom ukoll deni, lewkoċitozi, raxx/reazzjonijiet tal-ġilda, u b'hekk potenzjalment issodisfaw il-kriterji għal DRESS. Barra minn hekk fit-22 ta' Frar, il-PEI għarraf dwar żewġ każijiet ġodda ta' mard medjat mis-sistema immunitarja bl-involviment tas-CNS.

Minhabba l-gravità tar-reazzjonijiet irrapportati u l-plawsibilità bijoloġika, għandu jiġi investigat ir-riskju ta' enċefalite medjata mis-sistema immunitarja u l-impatt tagħha fuq il-bilanċ bejn ir-riskji u l-benefiċċji tal-prodott mediċinali, u għandha tiġi vvalutata wkoll l-adegwatezza tal-miżuri tal-imminimizzar tar-riskju fir-rigward tal-involviment tas-CNS medjat mis-sistema immunitarja (enċefalite).

Fis-26 ta' Frar 2018, skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, il-Kummissjoni Ewropea talbet l-opinjoni tal-Aġenzija dwar jekk l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Zinbryta għandhiex tinzamm, tinbidel, tiġi sospiża jew revokata. Barra minn hekk, il-Kummissjoni Ewropea talbet lill-Aġenzija sabiex, malajr kemm jista' jkun, tagħti l-opinjoni tagħha dwar jekk kienx hemm bżonn ta' miżuri proviżorji biex tiġi mħarsa s-saħħa pubblika.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mill-PRAC

Daclizumab beta huwa maħsub li jeżerċita l-attività tiegħu fl-SM permezz ta' mekkaniżmi immunomodulatorji. Kien hemm għadd żgħir ta' rapporti ta' kundizzjonijiet awtoimmuni jew medjati

mis-sistema immunitarja bħal fost oħrajn, dijabete tat-tip I, kolite, tirojodite awtoimmuni, pankreatite u glomerulonefrite. L-anemija emolitika awtoimmuni diġà hija magħrufa li hija relatata mal-kura b'daclizumab beta. Huwa plawsibbli li l-effetti immunomodulatorji tal-medicina huma involuti fl-effetti negattivi medjati mis-sistema immunitarja, bħall-epatite awtoimmuni, u jistgħu jkunu relatati mal-każijiet ta' enċefalite u/jew ta' meningoenċefalite rrapportati.

Fit-tieni PSUR (perjodu mis-27 ta' Novembru 2016 - 26 ta' Mejju 2017), ir-reviżjoni ta' każijiet ta' enċefalite awtoimmuni u ta' każijiet oħra ta' disturbi relatati mas-sistema immunitarja wrew li kien hemm varjetà wiesgħa ta' disturbi medjati mis-sistema immunitarja rrapportati (bħall-artrite seronegattiva, abnormalitajiet tad-demem, disturbi fit-tirojde, glomerulonefrite u disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda). Għalkemm l-għadd assolut tar-rapporti individwali għal kull disturb kien wieħed baxx, b'mod kumulattiv kien hemm għadd sinifikanti ta' avvenimenti awtoimmuni possibbilment relatati mal-kura b'daclizumab beta. II-MAH kien intalab jipprovdi aktar informazzjoni dwar dawn l-avvenimenti medjati mis-sistema immunitarja fit-tielet PSUR. Mit-tielet PSUR (perjodu mis-27 ta' Mejju 2017 - 26 ta' Novembru 2017), kien hemm ukoll xi każijiet ta' mwiet mhux mistennija, attribwiti għal aċċidenti ċerebrovaskulari, iżda ma kienx hemm informazzjoni dettaljata dwarhom li tippermetti l-eskluzjoni konklussiva ta' enċefalite.

B'mod ġenerali, ġew identifikati 12-il każ ta' enċefalite jew ta' enċefalopatija f'pazjenti li ngħataw kura b'daclizumab beta għal sklerozi multipla. Dawn il-każijiet kienu jinkludu 10 nisa, raġel 1 (u każ 1 mhux magħruf), ta' bejn it-30 u d-69 sena; 9 każijiet seħħew fil-Ġermanja, 2 fl-Istati Uniti tal-Amerka u 1 fi Spanja. Il-każijiet kollha kienu rapporti spontanji, ħlief għall-każ Spanjol li ġie minn estensjoni ta' prova klinika. L-għadd ta' doži li ngħataw qabel l-avveniment kien irrapportat fil-każijiet kollha ħlief f'żewġ każijiet; kien ivarja bejn doża 1 u 8 doži, ħlief għall-pazjent Spanjol li kien irċieva daclizumab beta għal erba' snin.

Uħud minn dawn il-pazjenti ma marrux għall-aħjar minkejja l-kura b'kortikosteroidi u/jew bi plażmaferezi; f'dawn il-pazjenti nkisbu bijopsiji tal-moħħ, li wrew sejba mhux mistennija ta' infjammazzjoni massiva bi granuloċiti eosinofiliċi. Tal-anqas ħamsa minn dawn il-pazjenti kellhom sintomi kliniċi kompatibbli ma' 'raxx minħabba l-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici' (DRESS), u każ minnhom kien ikkonfermat permezz ta' bijopsija tal-ġilda u f'każ wieħed kien hemm suspett kbir ta' dan.

Tlieta minn dawn il-każijiet kellhom eżitu fatali, 2 każijiet għadhom intubati, 1 għandu punteġġ ta' 9.5 fuq l-Iskala tal-Istat Mifruż tad-Diżabilità (EDSS), 1 irkupra b'sintomi bħala konsegwenza tal-marda, 1 irkupra parzjalment, u l-eżitu tal-każijiet li fadal mhuwiex magħruf.

II-PRAC iddiskuta l-possibbiltà tar-relazzjoni kawżali ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi, kif ukoll il-mekkanizmu possibbli li permezz tiegħu setgħu ġew attivati. Ġie rikonoxxut li l-mekkanizmu ta' azzjoni ta' daclizumab beta huwa kumpless. Daclizumab beta jingħaqad mas-subunità-alfa (CD25) tar-riċettur ta' interleukin-2 (IL-2) b'affinità għolja. Daclizumab beta jimblokka s-CD25 (subunità alfa tar-riċettur ta' IL-2 b'affinità għolja), u b'hekk inaqqas l-għadd u l-funzjoni ta' CD4+CD25+FoxP3+Treg u jipproduċi attivazzjoni u espansjoni ta' ċelloli NK CD56. Dan l-effett huwa probabbilment medjat permezz ta' IL-2 żejjed prodott minn ċelloli T attivati li ma jistgħux jeħlu ma' riċetturi ta' IL-2 b'affinità għolja, iżda huwa disponibbli biex jeħel ma' riċetturi ta' IL-2 b'affinità intermedja. L-attivazzjoni u l-espansjoni ta' ċelloli NK jistgħu jwasslu għal rispons ċitotossiku oġhla li jista' jkun involut fil-patoġenesi tal-epatite awtoimmuni u mard awtoimmuni ieħor. Dan huwa potenzjalment mekkanizmu plawsibbli li jeħtieġ investigazzjoni ulterjuri.

Fil-qosor, ġew irrapportati 12-il każ ta' avvenimenti serji u potenzjalment fatali medjati mis-sistema immunitarja li jinvolvu s-CNS, b'sintomi inizjalment kompatibbli mar-rikaduta ta' SM u aktar tard spjegati minn sejbiet mhux mistennija fin-newropatoloġija, bi proċess predominanti infjammatorju u granuloċiti oesofiniliċi. Dawn il-każijiet huma karatterizzati minn progressjoni fit-tul u eżitu

Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi

- II-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 bħala riżultat ta' data dwar il-farmakovigilanza għal Zinbryta, b'mod partikolari rigward il-ħtieġa għal miżuri proviżorji skont l-Artikolu 20(3) tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, filwaqt li jitqiesu r-raġunijiet stabbiliti fl-Artikoli 116 u 117 tad-Direttiva 2001/83/KE.
- II-PRAC irreveđa t-totalità tad-data disponibbli, inkluża d-data pprovduta mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq bil-miktub u fi spjegazzjoni orali dwar it-12-il każ ta' enċefalite serja u ta' meningoenċefalite (li tlieta minnhom kienu fatali) irrapportati mill-awtorizzazzjoni inizjali għat-tqegħid fis-suq kif ukoll data dwar is-sigurtà minn provi kliniċi, fir-rigward tar-riskju globali ta' disturbi medjati mis-sistema immunitarja b'invoviment tas-CNS waqt il-kura b'Zinbryta. II-PRAC ikkonkluda li dawn ir-reazzjonijiet avversi jistgħu jkunu kawżalment assoċjati ma' Zinbryta.
- Barra minn hekk, il-PRAC qies ukoll it-tossicità serja magħrufa fil-fwied medjata mis-sistema immunitarja b'Zinbryta kif ukoll disturbi oħra potenzjalment medjata mis-sistema immunitarja li jaffettwaw organi oħra minbarra lill-moħħ jew lill-fwied.
- Fid-dawl ta' dan li ntqal hawn fuq, il-PRAC iqis li l-bilanċ bejn ir-riskji u l-benefiċċji ta' Zinbryta ma għadux favorevoli u li hemm bżonn ta' miżuri urgenti għall-ħarsien tal-pazjenti.
- II-PRAC irrakkomanda s-sospensjoni tal-użu u tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Zinbryta, u għall-irtirar tal-lottijiet kollha tal-prodott mediċinali mis-suq fil-livell ta' spizeriji u ta' sptarijiet.
- Barra minn hekk, il-PRAC irrakkomanda t-tixrid ta' komunikazzjoni għall-professjonali fil-qasam tal-kura tas-saħħa biex dawn jiġu mgħarrfa dwar ir-riskji relatati ma' Zinbryta u sabiex jingħataw struzzjonijiet relatati mal-waqfien tal-kura u mas-segwitu tal-pazjenti li jkunu rċevew Zinbryta.