

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

Daclizumab beta is een gehumaniseerd IgG1 monoklonaal antilichaam dat signalering van IL-2 moduleert door signalering van de CD25-afhankelijke IL-2-receptor met hoge affiniteit te blokkeren, waardoor er hogere niveaus van IL-2 beschikbaar zijn voor signalering via de IL-2-receptor met intermediaire affiniteit. Tot de belangrijkste effecten van deze modulatie van de IL-2-route die potentieel is gerelateerd aan de therapeutische effecten van daclizumab beta in multiple sclerose (MS), behoren selectief antagonisme van geactiveerde T-celreacties en expansie van immunoregulerende CD56^{bright} naturalkillercellen (NK-cellen), waarvan is aangetoond dat ze selectief geactiveerde T-cellen verminderen. Men veronderstelt dat deze immunomodulerende effecten van daclizumab beta samen de CZS-pathologie bij MS verminderen en daarmee ook het optreden van recidieven en de invaliditeitsprogressie.

Zinbryta (daclizumab beta) is sinds 1 juli 2016 in de Europese Unie (EU) toegelaten. Per november 2017 hadden 2 251 patiënten Zinbryta toegediend gekregen in het klinische ontwikkelingsprogramma. De blootstelling aan het middel in de fase na het in de handel brengen in de Europese Economische Ruimte (EER) wordt geschat op 3 290 patiënten (van wie ongeveer 2 890 patiënten in Duitsland) en wereldwijd op 5 086 patiënten. In de Europese Unie is daclizumab beta met ingang van 30 november 2017 in de handel in België, Denemarken, Duitsland, Finland, Ierland, Italië, Nederland, Oostenrijk, Polen, Slovenië, Zweden, het Verenigd Koninkrijk en Noorwegen. Het middel was in eerste instantie geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met relapsing (recidiverende) vormen van multipole sclerose (RMS). Een PRAC-beoordeling van 31 oktober 2017 leidde (als gevolg van gevallen van immuungemedieerde leverschade) tot beperking van de indicatie tot de behandeling van volwassen patiënten met relapsing (recidiverende) vormen van multipole sclerose die onvoldoende reageerden op ten minste twee ziektemodificerende therapieën (DMT's) en bij wie een andere DMT gecontra-indiceerd of anderszins ongeschikt is. Het middel wordt eenmaal per maand onderhuids toegediend in een dosering van 150 mg.

Op 20 februari 2018 informeerde het Paul-Ehrlich-Institut (PEI) het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) over vijf patiënten die in 2016 en 2017 in Duitsland met daclizumab beta werden behandeld en bij wie een verslechtering van de ziekte optrad na de start van de therapie. De toediening van acute corticosteroiden en/of plasmaferese leidde(n) niet tot een verbetering van de klinische toestand; er werd overgegaan tot hersenbiopsieën, die een onverwachte bevinding van massieve infectie met eosinofiele granulocyten (onverwacht bij MS-patiënten) opleverden. Vier van de vijf patiënten hadden ook koorts, leukocytose, exantheem/huidreacties en voldeden hiermee mogelijk aan de criteria voor DRESS ('drug rash with eosinophilia and systemic symptoms', ofwel geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen). Daarnaast informeerde het PEI op 22 februari over twee nieuwe gevallen van immuungemedieerde ziekte met betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel (CZS).

Gezien de ernst van de gemelde bijwerkingen en de biologische aannemelijkheid, dienen het risico op immuungemedieerde encefalitis en de invloed hiervan op de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel te worden onderzocht; ook is het noodzakelijk de adequaatheid van de risicobeperkende maatregelen met betrekking tot immuungemedieerde CZS-betrokkenheid (encefalitis) te beoordelen.

Op dinsdag 26 februari 2018 verzocht de Europese Commissie derhalve op grond van artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 om het advies van het Geneesmiddelenbureau over de vraag of de vergunning voor het in de handel brengen van Zinbryta moet worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken. Daarnaast heeft de Europese Commissie het Geneesmiddelenbureau gevraagd zo spoedig mogelijk een advies uit te brengen over de noodzaak van voorlopige maatregelen ter bescherming van de volksgezondheid.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Daclizumab beta wordt verondersteld werkzaam te zijn bij MS via immunomodulerende mechanismen. Er werden geringe aantallen van immuungemedieerde of auto-immuunaandoeningen gemeld, zoals diabetes type I, colitis, auto-immuunthyreoiditis, pancreatitis, glomerulonefritis. De behandeling met daclizumab beta is al in verband gebracht met auto-immuun hemolytische anemie. Het is aannemelijk dat de immunomodulerende effecten van het geneesmiddel betrokken zijn bij immuungemedieerde bijwerkingen, zoals auto-immuunhepatitis, en dat zij met de gemelde gevallen van encefalitis en/of meningo-encefalitis verband zouden kunnen houden.

Bij de kritieke beoordeling van gevallen van auto-immuunencefalitis en van andere immuungerelateerde aandoeningen in het kader van het tweede periodieke veiligheidsverslag (periode 27 november 2016 - 26 mei 2017) bleek dat er tal van immuungemedieerde aandoeningen waren gemeld (zoals seronegatieve artritis, bloeddyscrasie, schildklieraandoeningen, glomerulonefritis en huid- en onderhuidaandoeningen). Hoewel het absolute aantal afzonderlijke meldingen voor elke aandoening laag was, ging het in totaal om een aanzienlijk aantal auto-immuungevallen dat mogelijk verband houdt met de behandeling met daclizumab beta. De houder van de handelsvergunning was gevraagd meer informatie over deze immuungemedieerde voorvallen te verstrekken in het derde periodieke veiligheidsverslag. Sinds het derde periodieke veiligheidsverslag (periode 27 mei 2017 - 26 november 2017) zijn er ook enkele onverwachte overlijdensgevallen geweest als gevolg van cerebrovasculaire accidenten. Hierover is evenwel geen gedetailleerde informatie beschikbaar die het mogelijk maakt encefalitis definitief uit te sluiten.

In totaal zijn er 12 gevallen vastgesteld van encefalitis of encefalopathie bij patiënten die met daclizumab beta werden behandeld in verband met multiple sclerose. Bij deze gevallen ging het om tien vrouwen, één man (en één persoon van wie het geslacht niet bekend is) in de leeftijd van 30 tot 69 jaar; negen gevallen hadden in Duitsland plaats, twee in de Verenigde Staten en één in Spanje. In alle gevallen ging het om een spontane melding, met uitzondering van het geval in Spanje, waarbij de melding voortvloeide uit een uitbreiding van een klinische proef. Het aantal toegediende doses vóór het voorval werd in alle gevallen gemeld, uitgezonderd in twee gevallen; het aantal varieerde tussen 1 en 8, met uitzondering van de Spaanse patiënt die daclizumab beta 4 jaar lang toegediend had gekregen.

Sommige van deze patiënten verbeterden niet, ondanks behandeling met corticosteroiden en/of plasmaferese; bij deze patiënten werden hersenbiopsieën gedaan, die een onverwachte bevinding van massieve ontsteking met eosinofiele granulocyten opleverden. Ten minste vijf van deze patiënten hadden klinische symptomen die overeenkomen met het DRESS-syndroom (geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen). In één geval werd de diagnose bevestigd met een huidbiopsie en er was één geval met hoge verdenking.

Drie van deze gevallen hadden een fatale afloop, twee patiënten zijn nog geïntubeerd, één heeft een EDSS-score (Expanded Disability Status Scale) van 9,5, één herstelde met nasleep en de overige gevallen hadden een onbekende uitkomst.

Het PRAC besprak de mogelijkheid van een causaal verband tussen deze bijwerkingen en het mogelijke mechanisme dat de ongewenste effecten zou kunnen hebben teweeggebracht. Er werd erkend dat het werkingsmechanisme van daclizumab beta complex is. Daclizumab beta bindt zich aan de alfasubeenheid (CD25) van de interleukine 2-receptor met hoge affiniteit. Daclizumab beta blokkeert CD25 (alfasubeenheid van IL-2-receptor met hoge affiniteit), vermindert daarbij het aantal en de werking van CD4+CD25+FoxP3+Treg en leidt tot de activering en expansie van CD56 NK-cellen. Dit effect wordt waarschijnlijk gemedieerd door een overmaat aan IL-2 ontstaan door geactiveerde T-cellen die zich niet kunnen binden aan IL-2-receptoren met hoge affiniteit, maar beschikbaar voor signalering via IL-2-receptoren met intermediaire affiniteit. De activering en de expansie van NK-cellen kunnen leiden tot een hogere cytotoxische reactie die betrokken kan zijn bij de pathogenese van auto-

immuunhepatitis en andere auto-immuunziekten. Dit is mogelijk een aannemelijk mechanisme dat nader onderzocht moet worden.

Samengevat: er zijn 12 gevallen van ernstige en mogelijk dodelijke immuungemedieerde voorvallen met CZS-betrokkenheid gemeld, waarbij symptomen initieel overeenkomen met een MS-terugval en later kunnen worden verklaard aan de hand van onverwachte bevindingen bij het neuropathologische onderzoek, met een overwegend inflammatoir proces en eosinofiele granulocyten. Deze gevallen worden gekenmerkt door een trage progressie en een potentieel fatale of invaliderende afloop. Deze bijwerking lijkt onvoorspelbaar en in dit stadium is er nog geen maatregel vastgesteld om het risico te beperken.

Bovendien blijkt uit de analyse van gegevens uit het periodieke veiligheidsverslag dat er enkele immuungemedieerde aandoeningen in andere organen dan de hersenen en de lever na het gebruik van Zinbryta werden gemeld. Hoewel de absolute aantallen voor elke aandoening laag zijn, is er bezorgdheid over de mogelijkheid dat deze aandoeningen kunnen worden teweeggebracht door immuungemedieerde effecten en dat er een causaal verband is met Zinbryta.

Er werd nota genomen van het feit dat er momenteel drie klinische onderzoeken lopen:

EXTEND: uitbreidingsstudie om de doeltreffendheid en veiligheid bij patiënten in de hoofdstudies te beoordelen. De studie loopt in negen landen en meer dan 400 patiënten nemen hieraan deel. Wegens de afronding van de laatste verwijzingsprocedure en op grond van de klinische eigenschappen van de patiënten, heeft de houder van de handelsvergunning al in januari 2018 besloten deze studie uiterlijk op 30 maart 2018 stop te zetten;

SUSTAIN: een fase 3b open-label onderzoek ter beoordeling van de doeltreffendheid en veiligheid van daclizumab beta bij patiënten die van natalizumab hierop overschakelen in vijf landen, waarvan drie in de EU (Duitsland, Italië en het Verenigd Koninkrijk). Er zijn geen actieve patiënten;

ZEUS: niet-interventioneel onderzoek in Duitsland waaraan momenteel 609 patiënten deelnemen. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen is voornemens het onderzoek te beëindigen als gevolg van de schorsing van het geneesmiddel in de EU.

Het Raadgevend Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) heeft zorgvuldig gekeken naar de hierboven beschreven gevallen, het waarschijnlijke werkingsmechanisme voor deze bijwerkingen, alsook naar de mogelijkheid van auto-immuun- of immuungemedieerde reacties die verband lijken te houden met Zinbryta, het werkingsmechanisme van het geneesmiddel, de biologische aannemelijkheid en het gegeven dat er in dit stadium geen risicobeperkende maatregelen te verwachten zijn om deze risico's bij patiënten die met daclizumab beta worden behandeld te voorkomen. In het licht van al het voorgaande en na alle beschikbare gegevens zorgvuldig te hebben beoordeeld, is het PRAC in dit stadium van oordeel dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel niet langer positief is en dat er dringende maatregelen voor de bescherming van patiënten nodig zijn conform artikel 20, lid 3, van Verordening (EG) nr. 726/2004, rekening houdend met de in de artikelen 116 en 117 van Richtlijn 2001/83/EG genoemde gronden. Het gebruik en de vergunning voor het in de handel brengen van Zinbryta dienen te worden geschorst en het geneesmiddel dient te worden teruggeroepen op apotheek- en ziekenhuisniveau.

Daarnaast mogen nieuwe patiënten niet starten met de behandeling met Zinbryta. Beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg dienen onmiddellijk contact op te nemen met patiënten die momenteel worden behandeld met Zinbryta, en dienen hun behandeling stop te zetten en alternatieven te overwegen. Patiënten die met de behandeling stoppen, moeten ten minste zes maanden worden opgevolgd, omdat na het staken van de behandeling met Zinbryta nog symptomen kunnen optreden.

Het PRAC heeft de alternatieve behandelopties voor de verschillende stadia of manifestaties van de ziekte in overweging genomen. Verder heeft het PRAC in aanmerking genomen dat het stopzetten van de behandeling bij patiënten bij wie de ziekte goed onder controle is met daclizumab beta, kan leiden tot terugvallen. Het PRAC is evenwel van oordeel dat het ernstige risico op auto-immuun- of immuungemedieerde reacties zwaarder weegt dan het voordeel dat daclizumac beta kan geven aan gerecidiveerde patiënten die in aanmerking komen voor de toegestane indicatie.

Er werd nota genomen van het feit dat de houder van de handelsvergunning het PRAC in verband met lopende klinische onderzoeken heeft meegedeeld dat de behandeling met daclizumab beta moet worden stopgezet. De nationale bevoegde autoriteiten die belast zijn met het toezicht op deze klinische onderzoeken, dienen dienovereenkomstig op te treden.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende dat:

- het PRAC de procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 op grond van gegevens over geneesmiddelenbewaking voor Zinbryta heeft bestudeerd, in het bijzonder voor de noodzaak van voorlopige maatregelen conform artikel 20, lid 3, van Verordening (EG) nr. 726/2004, rekening houdend met de in de artikelen 116 en 117 van Richtlijn 2001/83/EG genoemde gronden;
- het PRAC het totaal aan beschikbare gegevens, waaronder door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen schriftelijk en in een mondelinge toelichting verstrekte gegevens over de 12 gemelde gevallen van ernstige encefalitis en meningo-encefalitis (waarvan drie met fatale afloop) sinds de oorspronkelijke handelsvergunning en veiligheidsgegevens uit klinische proeven, kritisch heeft bekeken met betrekking tot het algehele risico op immuungemedieerde aandoeningen met betrokkenheid van het centrale zenuwstelsel tijdens de behandeling met Zinbryta; het PRAC tot de conclusie is gekomen dat er een causaal verband zou kunnen bestaan tussen Zinbryta en deze bijwerkingen;
- het PRAC daarnaast heeft gekeken naar de bekende ernstige immuungemedieerde levertoxiciteit die in verband wordt gebracht met Zinbryta, alsook naar eventuele andere immuungemedieerde aandoeningen die andere organen treffen dan de hersenen of de lever;
- het PRAC, gezien het voorgaande, van oordeel is dat de baten-risicoverhouding van Zinbryta niet langer positief is en dat er dringende maatregelen nodig zijn om de patiënten te beschermen,
- heeft het PRAC aanbevolen het gebruik en de vergunning voor het in de handel brengen van Zinbryta te schorsen en alle partijen van het geneesmiddel terug te roepen, tot op apotheek- en ziekenhuisniveau.
- Verder heeft het PRAC aanbevolen een bericht (Direct Healthcare Professional Communication) uit te sturen om beroepsbeoefenaars in de gezondheidszorg op de hoogte te brengen van de aan Zinbryta verbonden risico's en aanwijzingen te geven voor het stopzetten van de behandeling en het opvolgen van patiënten die Zinbryta toegediend kregen.