

## **Aneks I**

### **Wnioski naukowe**

## Wnioski naukowe

Daklizumab beta jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym IgG1, które moduluje szlak sygnałowy IL-2 poprzez blokowanie sygnałów receptora IL-2 o wysokim powinowactwie, zależnego od CD-25, w rezultacie czego możliwa jest większa sygnalizacja przez receptor IL-2 o średnim powinowactwie. Kluczowe efekty tego modulowania szlaku sygnałowego IL-2, potencjalnie związane z działaniem terapeutycznym daklizumabu w stwardnieniu rozsianym (SM), obejmują selektywny antagonizm aktywowanych limfocytów T oraz ekspansję immunoregulujących komórek NK CD56<sup>bright</sup> (ang. NK – natural killer), co, jak wykazano, selektywnie zmniejsza liczbę zaktywowanych limfocytów T. Uważa się, że te działania immunomodulujące daklizumabu beta zmniejszają patologię ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w SM i w konsekwencji zmniejszają częstość występowania rzutów i progresję niepełnosprawności.

Lek Zinbryta (daklizumab beta) dopuszczono do obrotu w Unii Europejskiej (UE) od dnia 1 lipca 2016 r. Od listopada 2017 r. 2251 pacjentów otrzymało lek Zinbryta w programie rozwoju klinicznego. Szacuje się, że po wprowadzeniu do obrotu w Europejskim Obszarze Gospodarczym (EOG) lek otrzymało 3290 pacjentów (z czego ok. 2890 pacjentów w Niemczech), a na całym świecie – 5086 pacjentów. W Unii Europejskiej z dniem 30 listopada 2017 r. daklizumab beta dopuszczono do obrotu w Austrii, Belgii, Danii, Finlandii, Holandii, Irlandii, Niemczech, Norwegii, Polsce, Słowenii, Szwecji, Wielkiej Brytanii i w Włoszech. Początkowo lek był wskazany u dorosłych pacjentów do leczenia nawracających postaci stwardnienia rozsianego. Przegląd PRAC zakończony w dniu 31 października 2017 r. (w związku z przypadkami uszkodzenia wątroby na tle immunologicznego,) doprowadził do ograniczenia wskazania do leczenia dorosłych pacjentów z nawracającym postaciami stwardnienia rozsianego, u których nie wystąpiła odpowiednia odpowiedź na co najmniej dwie terapie modyfikujące chorobę, i u których leczenie z zastosowaniem jakiegokolwiek innej terapii modyfikującej chorobę jest przeciwwskazane lub w inny sposób niewłaściwe. Lek podaje się w ilości 150 mg podskórnie raz na miesiąc.

W dniu 20 lutego 2018 r. Instytut Paula Ehrlicha (PEI) poinformował EMA o pięciu pacjentach, którzy byli leczeni w latach 2016 i 2017 daklizumabem beta w Niemczech i u których doszło do pogorszenia choroby po rozpoczęciu leczenia. Podawanie wysokich dawek kortykosteroidów i/lub plazmafereza nie doprowadziły do poprawy sytuacji klinicznej, wykonano biopsje mózgu, które dały nieoczekiwany wynik masywnego zapalenia z obecnością granulocytów kwasochłonnych (nieoczekiwany u chorych na SM). U czterech z pięciu pacjentów wystąpiły również gorączka, leukocytoza, wysypka/reakcje skórne, co potencjalnie spełniało kryteria rozpoznania zespołu DRESS. Dodatkowo w dniu 22 lutego PEI poinformował o 2 nowych przypadkach choroby immunologicznej z zajęciem OUN.

Z uwagi na ciężkość zgłoszonych reakcji oraz na prawdopodobieństwo biologiczne należy zbadać ryzyko immunologicznego zapalenia mózgu oraz jego wpływ na stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego, a także adekwatność środków minimalizacji ryzyka w odniesieniu do immunologicznego zajęcia OUN (zapalenia mózgu).

W dniu 26 lutego 2018 r., zgodnie z art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, Komisja Europejska zwróciła się do Agencji o opinię w celu ustalenia, czy pozwolenie na dopuszczenie do obrotu leku Zinbryta należy utrzymać, zmienić, zawiesić czy unieważnić. Ponadto Komisja Europejska zwróciła się do Agencji o jak najszybsze wydanie opinii, czy konieczne jest zastosowanie środków tymczasowych w celu ochrony zdrowia publicznego.

## Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC

Istnieje hipoteza, że daklizumab beta wywiera działanie w leczeniu SM za pośrednictwem mechanizmów immunomodulacyjnych. Zgłoszono niewielką liczbę przypadków chorób

immunologicznych lub autoimmunologicznych, takich jak m.in. cukrzyca typu I, zapalenie okrężnicy, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zapalenie trzustki, kłębuszkowe zapalenie nerek. Wiadomo już, że z leczeniem daklizumabem beta wiąże się autoimmunologiczna niedokrwistość hemolityczna. Istnieje możliwość, że u podłoża immunologicznych działań niepożądanych, takich jak autoimmunologiczne zapalenie wątroby, leżą działania immunomodulacyjne leku, które mogą się wiązać ze zgłoszonymi przypadkami zapalenia mózgu i/lub zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu.

W drugim raporcie PSUR (okres od 27 listopada 2016 r. do 26 maja 2017 r.) na podstawie przeglądu przypadków autoimmunologicznego zapalenia mózgu oraz innych przypadków chorób immunologicznych wykazano, że istnieje znaczna różnorodność zgłaszanych zaburzeń immunologicznych (obejmujących seronegatywne zapalenie stawów, dyskrazje krwi, zaburzenia tarczycy, kłębuszkowe zapalenie nerek oraz choroby skóry i tkanki podskórnej). Chociaż bezwzględna liczba zgłoszeń każdego z zaburzeń była niewielka, łącznie stanowiły istotną liczbę zdarzeń autoimmunologicznych, które mogły być związane z leczeniem daklizumabem beta. Poproszono podmiot odpowiedzialny o przedstawienie dodatkowych informacji na temat tych zdarzeń o charakterze immunologicznym w trzecim raporcie PSUR. Jak opisano w trzecim raporcie PSUR (obejmującym okres od 27 maja 2017 r. do 26 listopada 2017 r.), wystąpiło również kilka przypadków nieoczekiwanych zgonów, przypisywanych incydentom mózgowo-naczyniowym, jednak nie przedstawiono na ich temat szczegółowych informacji, które umożliwiłyby ostateczne wykluczenie zapalenia mózgu.

Ogółem zidentyfikowano 12 przypadków zapalenia mózgu lub encefalopatii u pacjentów leczonych daklizumabem beta z powodu stwardnienia rozsianego. Przypadki te wystąpiły u 10 kobiet i 1 mężczyzny (i 1 pacjenta o nieznaney płci) w wieku od 30 do 69 lat; 9 przypadków wystąpiło w Niemczech, 2 w USA i 1 w Hiszpanii. Wszystkie przypadki stanowiły zgłoszenia spontaniczne, z wyjątkiem hiszpańskiego, który pochodził z przedłużenia badania klinicznego. Liczba dawek otrzymanych przed zdarzeniem została podana we wszystkich przypadkach oprócz dwóch; zawierała się w zakresie od 1 do 8, z wyjątkiem hiszpańskiego pacjenta, który otrzymywał daklizumab beta przez 4 lata.

U niektórych z tych pacjentów nie doszło do poprawy pomimo leczenia kortykosteroidami i/lub plazmaferezą – wykonano u nich biopsje mózgu, które dały nieoczekiwany wynik masywnego zapalenia z obecnością granulocytów kwasochłonnych. U co najmniej 5 z tych pacjentów wystąpiły objawy kliniczne odpowiadające zespołowi „wysypki polekowej z eozynofilią i objawami ogólnymi” (DRESS), w tym w jednym zespół ten potwierdzono na podstawie biopsji skórnej i w jednym był on wysoce prawdopodobny.

Trzy z tych przypadków zakończyły się zgonem, w 2 przypadkach pacjent jest dalej intubowany, w 1 pacjent jest oceniany na 9,5 punktu według rozszerzonej skali niewydolności ruchowej (EDSS), w 1 objawy ustąpiły bez trwałych następstw, w 1 objawy ustąpiły częściowo, a w pozostałych przypadkach wynik jest nieznan.

PRAC omówił możliwość związku przyczynowego tych działań niepożądanych, a także możliwego mechanizmu, w którym mogły zostać wywołane. Uznano, że mechanizm działania daklizumabu beta jest złożony. Daklizumab beta wiąże się z podjednostką alfa (CD25) receptora interleukiny-2 (IL-2) o wysokim powinowactwie. Daklizumab beta blokuje CD25 (podjednostkę alfa receptora IL-2 o wysokim powinowactwie), powodując zmniejszenie liczby i osłabienie funkcji komórek CD4+CD25+FoxP3+Treg z równoczesną aktywacją i ekspansją komórek NK CD56. Ten efekt jest prawdopodobnie zależny od nadmiaru IL-2 produkowanej przez aktywowane limfocyty T, które nie mogą się związać z receptorami IL-2 o wysokim powinowactwie, jednak są dostępne do związania się z receptorami IL-2 o średnim powinowactwie. Aktywacja i ekspansja komórek NK może prowadzić do zwiększonej odpowiedzi cytotoksycznej, która może brać udział w patogenezie autoimmunologicznego zapalenia wątroby i

innych chorób autoimmunologicznych. Jest to potencjalnie prawdopodobny mechanizm, który wymaga dokładniejszego zbadania.

W podsumowaniu należy stwierdzić, że zgłoszono 12 przypadków ciężkich i potencjalnie śmiertelnych zdarzeń immunologicznych z zajęciem OUN, z objawami odpowiadającymi początkowo nawrotowi SM, a później wyjaśnionymi nieoczekiwanymi zmianami neuropatologicznymi, z dominującym procesem zapalnym i obecnością granulocytów kwasochłonnych. Przypadki te charakteryzują się powolną progresją i ich wynikiem może być potencjalnie zgon lub niepełnosprawność. To działanie niepożądane wydaje się być nieprzewidywalne i na obecnym etapie nie zidentyfikowano środka pozwalającego na minimalizację ryzyka.

Co więcej, analiza danych z raportu PSUR wskazywała na to, że po stosowaniu leku Zinbryta zgłaszano szereg zaburzeń immunologicznych w obrębie innych narządów niż mózg i wątroba. Chociaż bezwzględne liczby każdego z tych zaburzeń są niewielkie, istnieją obawy, że mogą one być powodowane działaniami immunologicznymi i mogą się wiązać przyczynowo ze stosowaniem leku Zinbryta.

Zauważono, że aktualnie są w toku trzy badania kliniczne:

EXTEND: badanie kontynuacyjne mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów z kluczowych badań. Jest ono obecnie prowadzone w 9 krajach z udziałem więcej niż 400 pacjentów. Z powodu wniosku z wcześniejszej procedury ponownej oceny i na podstawie charakterystyki klinicznej pacjentów podmiot odpowiedzialny już w styczniu 2018 r. zdecydował o przerwaniu tego badania do 30 marca 2018 r.;

SUSTAIN: otwarte badanie fazy 3b mające na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania daklizumabu beta u pacjentów, u których wcześniej stosowano natalizumab, w 5 krajach, w tym 3 należących do UE (DE, IT i UK). Nie ma w nim aktywnie leczonych pacjentów;

ZEUS: badanie nieinterwencyjne prowadzone w Niemczech, do którego jest obecnie włączonych 609 pacjentów. Podmiot odpowiedzialny planuje zakończenie badania w związku z zawieszeniem pozwolenia na dopuszczenie produktu do obrotu w UE.

PRAC dokładnie rozważył wyżej opisane przypadki, prawdopodobny mechanizm działania odpowiedzialny za te zdarzenia niepożądane, a także potencjał występowania reakcji autoimmunologicznych lub immunologicznych, który wydaje się być związany ze stosowaniem leku Zinbryta, mechanizm działania produktu, prawdopodobieństwo biologiczne oraz fakt, że na obecnym etapie nie można przewidzieć żadnych środków minimalizacji ryzyka (RMM), aby zapobiec wystąpieniu tych zagrożeń u pacjentów leczonych daklizumabem beta. W świetle wszystkich wyżej opisanych okoliczności oraz po starannej ocenie wszystkich dostępnych danych PRAC uznał na obecnym etapie, że stosunek korzyści do ryzyka związany z omawianym produktem przestał być korzystny i że w celu ochrony pacjentów konieczne jest podjęcie pilnych środków zgodnych z art. 20 ust. 3 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, z uwzględnieniem uzasadnienia określonego w art. 116 i 117 dyrektywy 2001/83/WE. Stosowanie i pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu Zinbryta należy zawiesić i produkt powinien zostać wycofany z obrotu na poziomie aptek i szpitali.

Ponadto nie należy rozpoczynać leczenia lekiem Zinbryta u żadnych nowych pacjentów. W trybie pilnym pracownicy służby zdrowia powinni się skontaktować z pacjentami leczonymi lekiem Zinbryta, aby przerwać u nich leczenie i rozważyć alternatywne sposoby postępowania. Pacjentów przerywających leczenie należy obserwować przez co najmniej 6 miesięcy, ponieważ objawy mogą się pojawić po przerwaniu stosowania leku Zinbryta.

PRAC rozważył alternatywne możliwości leczenia różnych stadiów lub objawów choroby. Dodatkowo PRAC wziął pod uwagę, że przerwanie leczenia u pacjentów, u których choroba jest dobrze

kontrolowana dzięki stosowaniu daklizumabu beta, może powodować nawroty, jednak uznał, że poważne ryzyko reakcji autoimmunologicznych lub immunologicznych przeważa nad korzyścią, którą daklizumab beta mógłby zapewnić pacjentom z nawrotem kwalifikującym się do wskazania objętego pozwoleniem.

Zauważono, że istnieją będące obecnie w toku badania kliniczne, w ramach których leczenie daklizumabem beta ma zostać zaprzestane, o czym podmiot odpowiedzialny poinformował PRAC. Właściwe organy krajowe odpowiedzialne za nadzór regulacyjny nad tymi badaniami klinicznymi powinny postąpić w analogiczny sposób.

### **Podstawy zalecenia PRAC**

Mając na uwadze, co następuje:

- PRAC rozważył procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 z powodu danych otrzymanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczących produktu Zinbryta, w szczególności konieczność zastosowania środków tymczasowych zgodnych z art. 20 ust. 3 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, z uwzględnieniem uzasadnienia określonego w art. 116 i 117 dyrektywy 2001/83/WE.
- PRAC dokonał przeglądu całości dostępnych danych, w tym danych przedstawionych przez posiadacza pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na piśmie i w ramach ustnego wyjaśnienia na temat 12 przypadków ciężkiego zapalenia mózgu i zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu (w tym trzech śmiertelnych) zgłoszonych od momentu początkowego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu oraz danych na temat bezpieczeństwa pochodzących z badań klinicznych, w powiązaniu z ogólnym ryzykiem zaburzeń immunologicznych z zajęciem OUN w trakcie leczenia lekiem Zinbryta. PRAC wyciągnął wniosek, że te działania niepożądane mogły być związane przyczynowo ze stosowaniem leku Zinbryta.
- Dodatkowo PRAC rozważył również znane przypadki ciężkiej immunologicznej toksyczności wątrobowej związane ze stosowaniem produktu Zinbryta oraz potencjalne zaburzenia immunologiczne ze strony innych narządów niż mózg czy wątroba.
- W świetle powyższego PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania leku Zinbryta przestał być pozytywny i że konieczne jest podjęcie pilnych środków w celu ochrony pacjentów.
- PRAC zalecił zawieszenie stosowania i pozwolenie na dopuszczenie do obrotu produktu Zinbryta oraz wycofanie z obrotu wszystkich serii produktu leczniczego na poziomie aptek i szpitali.
- Dodatkowo PRAC zalecił rozesłanie komunikatu skierowanego do pracowników służby zdrowia, aby ich poinformować o zagrożeniach związanych ze stosowaniem leku Zinbryta i przekazać im zalecenia dotyczące zaprzestania leczenia i obserwacji pacjentów, którzy otrzymali ten lek.