

Anexo I

Conclusões científicas

Conclusões científicas

O daclizumab beta é um anticorpo monoclonal humanizado de IgG1 que modula a sinalização da IL-2 ao bloquear a sinalização do recetor de alta afinidade da IL-2 dependente de CD25, resultando em níveis mais elevados de IL-2 disponível para sinalização através do recetor da IL-2 de afinidade intermédia. Os efeitos-chave desta via de modulação de IL-2, potencialmente relacionados com os efeitos terapêuticos do daclizumab beta na esclerose múltipla (EM), incluem o antagonismo seletivo das respostas das células T ativadas e a expansão das células *natural killer* (NK) CD56^{bright} imunorreguladoras, que demonstraram causar a inibição seletiva das células T ativadas. Em conjunto, crê-se que estes efeitos imunomoduladores do daclizumab beta reduzem a patologia do sistema nervoso central (SNC) na esclerose múltipla, reduzindo, deste modo, a ocorrência de surtos e a progressão da incapacidade.

O Zinbryta (daclizumab beta) encontra-se autorizado na União Europeia (UE) desde 1 de julho de 2016. Desde novembro de 2017, 2251 doentes receberam o Zinbryta no programa de desenvolvimento clínico. A exposição pós-comercialização no Espaço Económico Europeu (EEE) estima-se em 3290 doentes (dos quais cerca de 2890 doentes na Alemanha) e a nível mundial em 5086 doentes. Na União Europeia, a partir de 30 de novembro de 2017, o daclizumab beta foi comercializado na Áustria, Bélgica, Dinamarca, Finlândia, Alemanha, Irlanda, Itália, Países Baixos, Noruega, Polónia, Eslovénia, Suécia e Reino Unido. Estava inicialmente indicado no tratamento de doentes adultos com formas recidivantes de esclerose múltipla. Uma revisão do PRAC, concluída em 31 de outubro de 2017 (devido a casos de lesão hepática imunomediada), conduziu à restrição da indicação para o tratamento de doentes adultos com formas recidivantes de esclerose múltipla que tenham apresentado uma resposta inadequada a, pelo menos, duas terapêuticas modificadoras da doença (DMT) e para os quais o tratamento com qualquer outra DMT seja contra-indicado ou, de qualquer forma, inadequado. É administrado por via subcutânea numa dose de 150 mg uma vez por mês.

Em 20 de fevereiro de 2018, o Paul Ehrlich Institute (PEI) informou a Agência Europeia de Medicamentos (EMA) acerca de cinco doentes que foram tratados em 2016 e 2017 com daclizumab beta na Alemanha e que sofreram um agravamento da doença após o início do tratamento. A administração de corticosteroides fortes e/ou plasmaférese não melhorou a situação clínica e foram obtidas biópsias do cérebro que revelaram uma descoberta inesperada de inflamação massiva com granulócitos eosinófilos (inesperados em doentes com esclerose múltipla). Quatro dos cinco doentes apresentaram também sintomas de febre, leucocitose, exantema/reações cutâneas, reunindo, deste modo, os critérios de uma reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS). Além disso, no dia 22 de fevereiro, o PEI informou sobre a existência de dois novos casos de doença imunomediada com envolvimento do SNC.

Face à gravidade das reações notificadas e à plausibilidade biológica, deve ser investigado o risco de encefalite imunomediada e o seu impacto na relação benefício-risco do medicamento, assim como tem de ser avaliada a adequação das medidas de minimização dos riscos em relação ao envolvimento do SNC imunomediado (encefalite).

Em 26 de fevereiro de 2018, nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, a Comissão Europeia solicitou o parecer da Agência sobre se a autorização de introdução no mercado do Zinbryta deve ser mantida, alterada, suspensa ou revogada. Além disso, a Comissão Europeia solicitou à Agência um parecer, o mais rapidamente possível, quanto à necessidade de medidas provisórias de proteção da saúde pública.

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

Supõe-se que o daclizumab beta exerça a sua atividade na esclerose múltipla através de mecanismos imunomoduladores. Doenças imunomediadas ou autoimunes como a diabetes tipo I, colite, tiroidite autoimune, pancreatite, glomerulonefrite, entre outras, foram notificadas em número reduzido. Já é conhecida a relação da anemia hemolítica autoimune com o tratamento com daclizumab beta. É possível que os efeitos imunomoduladores do medicamento estejam envolvidos nos efeitos adversos imunomediados, tais como a hepatite autoimune, e podem estar relacionados com os casos notificados de encefalite e/ou meningoencefalite.

No segundo Relatório Periódico de Segurança (RPS) (período de 27 de novembro de 2016 a 26 de maio de 2017), a revisão dos casos de encefalite autoimune e de outros casos de distúrbios relacionados com o sistema imunológico demonstrou que foi notificada a ocorrência de uma grande variedade de doenças imunomediadas (que incluem a artrite seronegativa, discrasias sanguíneas, perturbações da tireoide, glomerulonefrite e afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos). Embora o número absoluto das notificações individuais relativas a cada doença seja reduzido, cumulativamente, ocorreu um número significativo de casos autoimunes possivelmente relacionados com o tratamento com daclizumab beta. Foram solicitadas mais informações sobre estes casos de doenças imunomediadas ao titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM), para apresentação no terceiro RPS. No terceiro RPS (período de 27 de maio de 2017 a 26 de novembro de 2017), também foram relatados alguns casos de mortes inesperadas, atribuídas a acidentes vasculares cerebrais, mas não foram apresentadas informações pormenorizadas sobre os mesmos que permitissem excluir de forma conclusiva a encefalite.

Globalmente, foram identificados 12 casos de encefalite ou encefalopatia em doentes com esclerose múltipla tratados com daclizumab beta. Estes casos dizem respeito a 10 mulheres, um homem (e um doente desconhecido), com idades compreendidas entre 30 e 69 anos. Nove casos ocorreram na Alemanha, dois nos EUA e um em Espanha. Todos os casos foram resultado de notificações espontâneas, à exceção do caso espanhol que resultou de uma extensão de um ensaio clínico. O número de doses recebidas antes do evento adverso foi notificado em todos os casos, à exceção de dois; variou entre uma e oito doses, à exceção do doente espanhol que foi tratado com daclizumab beta durante quatro anos.

Alguns destes doentes não melhoraram, apesar do tratamento com corticosteroides e/ou plasmaférese, e foram obtidas biópsias do cérebro destes doentes, que revelaram uma descoberta inesperada de inflamação massiva com granulócitos eosinófilos. Pelo menos cinco destes doentes apresentaram sintomas clínicos compatíveis com a síndrome de DRESS (reação a fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos), um dos quais foi confirmado com biópsia cutânea (pele) e outro deles é altamente suspeito.

Três destes casos resultaram em morte, dois doentes ainda estão entubados, um doente tem uma classificação de 9,5 na Escala Expandida do Estado de Incapacidade de Kurtzke (EDSS), um recuperou com sequelas, um recuperou parcialmente e os casos restantes tiveram um resultado desconhecido.

O Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância (PRAC) debateu a possibilidade da relação causal destas reações adversas, bem como o mecanismo possível através do qual possam ter sido desencadeadas. Reconheceu-se que o mecanismo de ação do daclizumab beta é complexo. O daclizumab beta liga-se à subunidade alfa (CD25) do recetor de alta afinidade da interleucina-2 (IL-2). O daclizumab beta bloqueia a CD25 (subunidade alfa do recetor de alta afinidade da IL-2), diminuindo o número e a função de CD4+CD25+FoxP3+Treg e produz uma ativação e expansão das células NK CD56. Este efeito é, provavelmente, mediado através do excesso de IL-2 produzida pelas células T ativadas, que não se consegue ligar aos recetores de alta afinidade da IL-2, mas está disponível para se ligar aos recetores de afinidade intermédia da IL-2. A ativação e expansão das células NK pode levar a uma maior resposta citotóxica que pode estar envolvida na patogénese da hepatite autoimune

e de outras doenças autoimunes. Possivelmente, este é um mecanismo plausível que requer uma investigação mais minuciosa.

Em suma, foram notificados 12 casos de eventos imunomediados graves e potencialmente fatais que envolvem o SNC, com sintomas inicialmente compatíveis com um surto de esclerose múltipla e, mais tarde, explicados por descobertas inesperadas na neuropatologia, com um processo predominantemente inflamatório e granulócitos eosinófilos. Estes casos caracterizam-se pela evolução tórpida e pelo resultado potencialmente fatal ou incapacitante. Esta reação adversa surge de forma imprevisível e, nesta fase, não foi identificada qualquer medida para minimizar o risco.

Além disso, a análise dos dados do RPS indicou que foi notificada a ocorrência de uma série de doenças imunomediadas noutros órgãos para além do cérebro e do fígado na sequência do tratamento com Zinbryta. Embora o número absoluto de cada doença seja reduzido, esta situação suscita a preocupação de que estas doenças possam ser induzidas pelos efeitos imunomediados e que possam, casualmente, estar associadas ao medicamento Zinbryta.

Observou-se que estão atualmente em curso três estudos clínicos:

EXTEND: estudo de extensão para avaliar a eficácia e a segurança nos doentes dos estudos principais. Está a decorrer em nove países e conta com mais de 400 doentes. Em virtude da conclusão da consulta anterior e com base nas características clínicas dos doentes, o titular da AIM já decidiu, em janeiro de 2018, interromper este ensaio até 30 de março de 2018;

SUSTAIN: Um estudo clínico aberto de fase 3b para avaliar a eficácia e segurança do daclizumab beta em doentes que eram tratados com natalizumab, em cinco países, três na UE (DE, IT e UK). Não há doentes ativos;

ZEUS: estudo sem intervenção realizado na Alemanha, atualmente com 609 doentes inscritos. O titular da AIM pretende terminar o estudo em consequência da suspensão do produto na UE.

O PRAC considerou cuidadosamente os casos acima descritos, o mecanismo provável de ação para estes efeitos adversos, juntamente com o potencial para a ocorrência de reações autoimunes ou imunomediadas que surgem associadas ao Zinbryta, o mecanismo de ação do medicamento, a plausibilidade biológica e o facto de não ser possível, nesta fase, prever medidas de minimização dos riscos para evitar a ocorrência destes riscos nos doentes em tratamento com daclizumab beta. Perante o exposto e após uma avaliação cuidadosa de todos os dados disponíveis, o PRAC considerou nesta fase que a relação benefício-risco do produto já não é favorável e que são necessárias medidas urgentes em conformidade com o artigo 20.º, n.º 3, do Regulamento (CE) n.º 726/2004, tendo em conta os fundamentos fixados nos artigos 116.º e 117.º da Diretiva 2001/83/CE, para proteger os doentes. O uso e a autorização de introdução no mercado do medicamento Zinbryta devem ser suspensos e o produto deve ser retirado do mercado ao nível das farmácias e hospitais.

Além disso, nenhum novo doente deve iniciar tratamento com Zinbryta. Os profissionais de saúde devem contactar os doentes que estão atualmente a ser tratados com Zinbryta e devem interromper o tratamento e considerar alternativas com carácter de urgência. Os doentes que interrompam o tratamento devem ser seguidos durante pelo menos seis meses, uma vez que os sintomas podem surgir após a interrupção do tratamento com Zinbryta.

O PRAC considerou as opções de tratamento alternativo para as diferentes fases ou manifestações da doença. Além disso, o PRAC tomou em consideração que a interrupção do tratamento em doentes cuja doença esteja a ser bem controlada com o daclizumab beta pode induzir surtos, mas considerou que o risco grande de ocorrência de reações autoimunes ou imunomediadas é superior ao benefício que o daclizumab beta pode trazer aos doentes com surtos elegíveis para a indicação autorizada.

Observou-se que estão em curso estudos clínicos relativamente aos quais o titular da AIM informou o PRAC de que o tratamento com daclizumab beta deverá ser interrompido. As autoridades nacionais competentes responsáveis pela supervisão regulamentar destes estudos clínicos deverão agir em conformidade.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando o seguinte:

- O PRAC considerou o procedimento nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 resultante dos dados de farmacovigilância do Zinbryta, em particular a necessidade de medidas provisórias de acordo com o artigo 20.º, n.º 3, do Regulamento (CE) n.º 726/2004, tendo em conta os fundamentos referidos nos artigos 116.º e 117.º da Diretiva 2001/83/CE.
- O PRAC reviu a totalidade dos dados disponíveis, incluindo os dados disponibilizados pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado, por escrito e através de uma explicação oral sobre os 12 casos graves de encefalite e meningoencefalite (três dos quais foram fatais) notificados desde a autorização de introdução no mercado inicial e da disponibilização dos dados de segurança dos ensaios clínicos, em relação ao risco global de ocorrência de doenças imunomediadas com envolvimento do SNC durante o tratamento com Zinbryta. O PRAC concluiu que estas reações adversas podem ter uma relação causal com o Zinbryta.
- Além disso, o PRAC também considerou a conhecida e grave toxicidade hepática imunomediada associada ao medicamento Zinbryta, bem como outras potenciais doenças imunomediadas que afetam outros órgãos para além do cérebro e do fígado.
- Tendo em conta o que precede, o PRAC considerou que a relação benefício-risco do Zinbryta já não é favorável e que são necessárias medidas urgentes para proteger os doentes.
- O PRAC recomendou a suspensão do uso e da autorização de introdução no mercado do Zinbryta e a retirada de todos os lotes do medicamento do mercado ao nível das farmácias e hospitais.
- Além disso, o PRAC recomendou a divulgação de uma comunicação destinada aos profissionais de saúde com vista a informá-los sobre os riscos relacionados com o medicamento Zinbryta e a fornecer instruções relacionadas com a interrupção do tratamento e o seguimento dos doentes tratados com Zinbryta.