

Anexa I

Concluzii științifice

Concluzii științifice

Daclizumab beta este un anticorp monoclonal umanizat de tip IgG1 care modulează semnalizarea pe calea IL-2 blocând transmiterea semnalelor prin intermediul receptorilor pentru interleukină 2 (IL-2) cu afinitate înaltă și cu dependență de CD25, determinând creșterea nivelurilor de IL-2 care pot fi utilizate pentru semnalizarea prin intermediul receptorilor pentru IL-2 cu afinitate medie. Principalele efecte ale modulării căii IL-2 potențial corelate cu efectele terapeutice asociate cu daclizumab beta în scleroza multiplă (SM) includ antagonizarea selectivă a răspunsurilor mediate de celulele T activate și expansiunea celulelor cu rol de reglare imunitară de tip CD56^{bright} natural killer (NK), despre care s-a demonstrat că reduc în mod selectiv nivelul celulelor T activate. Se consideră că, împreună, aceste efecte de modulare imună ale daclizumab beta reduc manifestările clinice la nivelul sistemului nervos central (SNC) în SM, determinând astfel scăderea incidenței recidivelor și a progresiei dizabilității.

Zinbryta (daclizumab beta) a fost autorizat în Uniunea Europeană începând cu 1 iulie 2016. Până în noiembrie 2017, Zinbryta a fost administrat la 2 251 de pacienți în cadrul programului de dezvoltare clinică. Expunerea ulterior punerii pe piață în Spațiul Economic European este estimată la 3 290 de pacienți (dintre care 2 890 de pacienți în Germania) și 5 086 de pacienți din toată lumea. În Uniunea Europeană, începând cu 30 noiembrie 2017, daclizumab beta este comercializat în Austria, Belgia, Danemarca, Finlanda, Germania, Irlanda, Italia, Olanda, Norvegia, Polonia, Slovenia, Suedia și Regatul Unit. Medicamentul fost inițial indicat la pacienții adulți pentru tratarea formelor de recidivă de scleroză multiplă (RSM). O evaluare PRAC încheiată la 31 octombrie 2017 (în urma cazurilor de afecțiune mediată imun a ficatului) a condus la restricționarea indicației în tratamentul pacienților adulți cu recidivă de scleroză multiplă care au răspuns nesatisfăcător la cel puțin două terapii de modificare a bolii și pentru care tratamentul cu orice altă terapie de modificare a bolii este contraindicată pentru că nu este eficientă. Doza este de 150 mg, administrată subcutanat, o dată pe lună.

La 20 februarie 2018, Institutul Paul Ehrlich (IPE) a informat EMA cu privire la un număr de cinci pacienți care au fost tratați în 2016 și 2017 cu daclizumab beta în Germania și au prezentat agravarea bolii după inițierea terapiei. Utilizarea corticoterapiei acute și/sau a plasmaferezei nu a determinat îmbunătățirea statusului clinic, iar biopsiile cerebrale au evidențiat un rezultat neașteptat, și anume inflamație masivă cu granulocite eozinofile (neobișnuită la pacienții cu SM). Patru din cinci pacienți au prezentat de asemenea febră, leucocitoză, erupție generalizată/reacții cutanate, îndeplinind astfel criteriile caracteristice sindromului DRESS (reacție indusă de medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice). Ulterior, la 22 februarie, IPE a informat cu privire la 2 cazuri noi de boală mediată imun cu implicare a SNC.

Având în vedere severitatea reacțiilor raportate și gradul de plauzibilitate a mecanismelor biologice, trebuie investigate riscul de encefalită mediată imun și impactul asupra raportului beneficiu-risc al medicamentului, fiind necesară în egală măsură evaluarea oportunității măsurilor de reducere la minimum a riscului din perspectiva implicării SNC mediate imun (encefalită).

La 26 februarie 2018, în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, Comisia Europeană a solicitat avizul Agenției privind menținerea, modificarea, suspendarea sau revocarea autorizației de punere pe piață pentru Zinbryta. În plus, Comisia Europeană a solicitat Agenției să emită cât mai repede un aviz cu privire la necesitatea unor măsuri provizorii pentru protejerea sănătății publice.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Se consideră că daclizumab beta își manifestă activitatea în SM prin mecanisme de modulare imună. S-au raportat valori mici ale incidenței pentru afecțiuni mediate imun sau autoimune cum ar fi, printre

alte, diabetul zaharat tip I, colita, tiroidita autoimună, pancreatita, glomerulonefrita. Se cunoaște deja faptul că anemia hemolitică autoimună se corelează cu tratamentul cu daclizumab beta. Implicarea în reacții adverse mediate imun, cum ar fi hepatita autoimună, a efectelor de modulare imună ale medicamentului și existența unei corelații între acestea și cazurile raportate de encefalită și/sau meningoencefalită sunt plauzibile.

În al doilea raport periodic actualizat privind siguranța (referitor la perioada 27 noiembrie 2016 - 26 mai 2017), analiza cazurilor de encefalită autoimună și a altor tulburări mediate imun a demonstrat că s-a raportat o gamă largă de afecțiuni mediate imun (cum ar fi artrita seronegativă, discrazii sangvine, tulburări tiroidiene, glomerulonefrită și afecțiuni cutanate și subcutanate). Deși numărul absolut de cazuri individuale raportate pentru fiecare tip de tulburare a fost mic, numărul cumulat de evenimente autoimune posibil corelate cu tratamentul cu daclizumab beta a fost semnificativ. Titularului autorizației de introducere pe piață i s-a solicitat ca, în al treilea raport periodic actualizat privind siguranța, să furnizeze informații suplimentare privind aceste evenimente mediate imun. Conform celui de-al treilea raport periodic actualizat privind siguranța (referitor la perioada 27 mai 2017 - 26 noiembrie 2017), au existat și o serie de cazuri de decese neașteptate, atribuite accidentelor vasculare cerebrale, însă nu și informații amănunțite referitoare la acestea care să permită excluderea inechivocă a encefalitei.

În total, s-au identificat 12 cazuri de encefalită sau encefalopatie la pacienții tratați cu daclizumab beta pentru scleroză multiplă. Aceste cazuri au fost înregistrate la 10 femei, 1 bărbat (și 1 pacient de sex necunoscut), cu vârsta între 30 și 69 de ani; 9 cazuri au survenit în Germania, 2 în SUA și 1 în Spania. Toate cazurile au reprezentat raportări spontane, cu excepția cazului din Spania, provenit dintr-o extindere a unui studiu clinic. Numai în două cazuri nu a fost raportat numărul de doze primite înainte de producerea evenimentului; a variat între 1 și 8 doze, cu excepția pacientului din Spania care a primit tratament cu daclizumab beta timp de 4 ani.

Statusul clinic al unora dintre acești pacienți nu s-a ameliorat, în pofida utilizării corticoterapiei și/sau a plasmaferezei, iar biopsiile cerebrale au evidențiat un rezultat neașteptat, mai precis inflamație masivă cu granulocite eozinofile. Cel puțin 5 dintre acești pacienți au prezentat simptome clinice compatibile cu sindromul DRESS (reacție indusă de medicament însoțită de eozinofilie și simptome sistemice), în unul dintre cazuri acesta fiind confirmat prin biopsie cutanată și în altul suspiciunea fiind extrem de plauzibilă.

Trei dintre aceste cazuri au dus la deces, 2 pacienți sunt încă intubați, 1 caz are un scor conform Scalei extinse pentru evaluarea dizabilității (Expanded Disability Status Scale, EDSS) de 9,5, 1 caz s-a recuperat cu sechele, 1 caz s-a recuperat parțial, iar în restul cazurilor rezultatul este necunoscut.

PRAC a discutat posibilitatea relației de cauzalitate a acestor reacții adverse, dar și mecanismul declanșator potențial. S-a recunoscut că mecanismul de acțiune al daclizumab este complex. Daclizumab beta se leagă de subunitatea alfa (CD25) a receptorului pentru interleukină-2 (IL-2) cu afinitate înaltă. Daclizumab beta blochează CD25 (subunitatea alfa a receptorului pentru IL-2 cu afinitate înaltă), reducând numărul și funcția CD4+CD25+FoxP3+Treg, și produce activarea și expansiunea celulelor CD56 NK. Acest efect este probabil mediat prin nivelul excesiv de IL-2 produs de celulele T activate care nu se pot lega de receptorii pentru IL-2 cu afinitate înaltă, permițând în schimb legarea de receptorii pentru IL-2 cu afinitate medie. Activarea și expansiunea celulelor NK pot determina un răspuns citotoxic mai important care poate fi implicat în debutul hepatitei autoimune și al altor afecțiuni autoimune. Acesta ar putea fi un mecanism posibil care trebuie investigat suplimentar.

În concluzie, au fost raportate 12 cazuri de evenimente mediate imun severe și potențial fatale cu implicarea SNC, manifestate prin simptome inițial compatibile cu o recidivă a SM și explicate ulterior prin rezultate neuropatologice neașteptate, cu proces predominant inflamator și granulocite eozinofile. Aceste cazuri sunt caracterizate prin progresie lentă și rezultat potențial de tip deces sau dizabilitate.

Se pare că această reacție adversă este imprevizibilă și, până în acest moment, nu s-au identificat măsuri de reducere la minimum a riscului.

Mai mult, analiza datelor furnizate în raportul periodic actualizat privind siguranța a indicat faptul că, după utilizarea Zinbryta, s-au raportat o serie de afecțiuni mediate imun la nivelul altor organe, nu numai de tip cerebral și hepatic. Deși în cazul fiecărei afecțiuni numărul absolut de cazuri este mic, acest fapt ridică motive de îngrijorare că aceste afecțiuni ar putea fi provocate de efecte mediate imun și că ar putea exista o relație de cauzalitate cu Zinbryta.

S-a precizat că, în prezent, sunt în derulare trei studii clinice:

EXTEND: studiu de extindere pentru a evalua profilul de eficacitate și siguranță la pacienții înrolați în studiile pivot. Se derulează în 9 țări, fiind înrolați mai mult de 400 de pacienți. Având în vedere concluziile sesizării anterioare și caracteristicile clinice ale pacienților, titularul autorizației de introducere pe piață a decis în ianuarie 2018 ca studiul să fie oprit înainte de 30 martie 2018;

SUSTAIN: Studiu de fază 3b, deschis, pentru a evalua profilul de eficacitate și siguranță al utilizării daclizumab beta la pacienți trecuți de la tratament cu natalizumab în 5 țări, 3 din UE (Germania, Italia și Regatul Unit). Nu există pacienți activi;

ZEUS: studiu neintervențional efectuat în Germania, care cuprinde în prezent 609 pacienți. Titularul autorizației de introducere pe piață intenționează să încheie studiul ca urmare a suspendării produsului în UE.

PRAC a analizat atent cazurile descrise anterior, mecanismul potențial care a provocat apariția acestor evenimente adverse, dar și potențialul de apariție a reacțiilor auto-imune sau mediate imun care par asociate cu Zinbryta, mecanismul de acțiune al medicamentului, verosimilitatea mecanismelor biologice și faptul că nu se pot prevedea măsuri de reducere la minimum a riscului pentru a preveni instalarea acestor riscuri la pacienții tratați cu daclizumab beta în prezent. În lumina tuturor informațiilor prezentate mai sus și după evaluarea atentă a tuturor datelor disponibile, PRAC a considerat că, în momentul de față, raportul beneficiu-risc al medicamentului nu mai este favorabil și că sunt necesare, pentru a asigura protecția pacienților, măsuri urgente conform articolului 20 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, în temeiul motivelor invocate la articolele 116 și 117 din Directiva 2001/83/CE. Utilizarea și autorizația de punere pe piață pentru Zinbryta trebuie suspendate, iar medicamentul trebuie retras de pe piață, respectiv din farmacii și spitale.

În plus, nu se va iniția tratament cu Zinbryta la alți pacienți. Urgent, profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să ia legătura cu pacienții tratați în prezent cu Zinbryta și să oprească tratamentul acestora, oferind alternative terapeutice. Pacienții care opresc tratamentul trebuie monitorizați minimum 6 luni, deoarece simptomatologia poate debuta după oprirea tratamentului cu Zinbryta.

PRAC a analizat opțiunile terapeutice alternative pentru stadii sau manifestări diferite ale bolii. În plus, PRAC a luat în considerare faptul că întreruperea tratamentului la pacienții a căror boală este bine controlată cu ajutorul daclizumab beta poate determina apariția recidivelor, însă a considerat că riscul semnificativ de reacții auto-imune sau mediate imun depășește beneficiile pe care daclizumab beta l-ar putea oferi pacienților cu recidivă eligibili conform indicației autorizate.

S-a remarcat că există studii clinice în derulare în cazul cărora titularul autorizației de introducere pe piață a informat PRAC că tratamentul cu daclizumab beta va fi oprit. Autoritățile de reglementare naționale însărcinate cu monitorizarea acestor studii clinice trebuie să procedeze în consecință.

Motive pentru recomandarea PRAC

Întrucât

- PRAC a analizat procedura sub incidența articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 pe baza datelor de farmacovigilență pentru Zinbryta, în special necesitatea măsurilor provizorii în conformitate cu articolul 20 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, în temeiul motivelor invocate la articolele 116 și 117 din Directiva 2001/83/CE.
- PRAC a analizat ansamblul datelor disponibile, inclusiv datele furnizate de către titularul autorizației de introducere pe piață în scris și în cadrul unei expuneri orale privind cele 12 cazuri grave de encefalită și de meningoencefalită (trei dintre acestea încheiate cu deces) raportate după acordarea autorizației de punere pe piață și datele privind siguranța provenite din trialurile clinice, corelate cu riscul general de afecțiuni mediate imun cu implicarea SNC în timpul tratamentului cu Zinbryta. PRAC a conchis că între aceste reacții adverse și Zinbryta ar putea exista o legătură de cauzalitate.
- În plus, PRAC a analizat și toxicitatea hepatică severă și cunoscută mediată imun asociată cu Zinbryta, dar și potențialul de apariție a altor afecțiuni mediate imun manifestate la nivelul altor organe, nu numai al creierului sau ficatului.
- Ținând seama de cele de mai sus, PRAC a considerat că raportul beneficiu-risc al Zinbryta este nefavorabil și că sunt necesare măsuri urgente pentru a asigura protecția pacienților.
- PRAC a recomandat suspendarea utilizării și autorizației de punere pe piață pentru Zinbryta și retragerea tuturor loturilor de medicament de pe piață, respectiv din farmacii și spitale.
- În plus, PRAC a recomandat extinderea comunicării cu profesioniștii din domeniul sănătății în vederea informării acestora cu privire la riscurile asociate cu utilizarea Zinbryta și a furnizării instrucțiunilor corelate cu întreruperea tratamentului și monitorizarea pacienților care au primit terapie cu Zinbryta.