

Priloga I

Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Daklizumab beta je humanizirano monoklonsko protitelo IgG1, ki modulira sporočanje IL-2 z zaviranjem od CD25 odvisnega sporočanja receptorjev IL-2 z visoko afiniteto, kar povzroči višje ravni razpoložljivega IL-2 za sporočanje prek receptorja IL-2 z zmerno afiniteto. Ključni učinki te modulacije poti IL-2, ki so morda povezani s terapevtskimi učinki daklizumaba beta pri multipli sklerozi, vključujejo selektivni antagonizem odzivov aktiviranih celic T in ekspanzijo imunoregulacijskih naravnih celic ubijalk CD56^{bright}, za katere se je pokazalo, da selektivno zmanjšujejo aktivirane celice T. Ti imunomodulirajoči učinki daklizumaba beta naj bi skupaj zmanjševali patologijo osrednjega živčnega sistema pri multipli sklerozi ter s tem zmanjševali pojavnost ponovitve in upočasnili napredovanje bolezni.

Zdravilo Zinbryta (daklizumab beta) je v Evropski uniji (EU) odobreno od 1. julija 2016. Od novembra 2017 je zdravilo Zinbryta prejelo 2 251 bolnikov v programu kliničnega razvoja. Izpostavljenost po pridobitvi dovoljenja za promet je ocenjena na 3 290 bolnikov (od tega približno 2 890 v Nemčiji) v Evropskem gospodarskem prostoru in 5 086 bolnikov po svetu. V Evropski uniji je bil daklizumab beta od 30. novembra 2017 na trgu v Avstriji, Belgiji, na Danskem, Finskem, v Nemčiji, na Irskem, v Italiji, na Nizozemskem, Norveškem, Poljskem, v Sloveniji, na Švedskem in v Združenem kraljestvu. Prvotno je bil namenjen za zdravljenje recidivnih oblik multiple skleroze (RMS) pri odraslih bolnikih. Pregled odbora PRAC, opravljen 31. oktobra 2017 (zaradi primerov imunske posredovane poškodbe jeter), je privedel do omejitve indikacije za zdravljenje odraslih bolnikov z recidivno obliko multiple skleroze, ki so se neustrezno odvali na vsaj dve zdravili, ki spreminjata potek bolezni (DMT), in za katere je zdravljenje s katerim koli drugim zdravilom DMT kontraindicirano ali kako drugače neprimerno. Daje se subkutano v 150-miligramskem odmerku enkrat mesečno.

Inštitut Paula Ehrlicha je 20. februarja 2018 agencijo EMA obvestil o petih bolnikih, ki so se v Nemčiji v letih 2016 in 2017 zdravili z daklizumabom beta in pri katerih se je bolezen po začetku terapije poslabšala. Zdravljenje z akutnimi kortikosteroidi in/ali s plazmaferezo ni izboljšalo kliničnega stanja, biopsije možganov pa so pokazale nepričakovano obsežno vnetje z eozinofilnimi granulociti (kar pri bolnikih z multiplo sklerozo ni pričakovano). Pri štirih od petih bolnikov so se pojavili tudi povišana telesna temperatura, levkocitoza in eksantemi/kožne reakcije, zato bi lahko bila izpolnjena merila za sindrom DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms – neželena reakcija z eozinofilijo in sistemskimi simptomi). Poleg tega je Inštitut Paula Ehrlicha 22. februarja obvestil o dveh novih primerih imunske posredovane bolezni, ki je prizadela osrednji živčni sistem.

Glede na resnost reakcij, o katerih se je poročalo, in biološko verjetnost bi bilo treba raziskati tveganje za nastanek imunske posredovanega encefalitisa in njegov vpliv na razmerje med tveganji in koristmi zdravila ter oceniti ustreznost ukrepov za zmanjšanje tveganja v zvezi z imunske posredovano prizadetostjo osrednjega živčnega sistema (encefalitisom).

Evropska komisija je 26. februarja 2018 v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 agencijo zaprosila za mnenje o tem, ali je treba ohraniti, spremeniti, začasno odvzeti ali razveljaviti dovoljenje za promet z zdravilom Zinbryta. Poleg tega je agencijo prosila, naj čim prej izrazi mnenje o tem, ali so potrebni začasni ukrepi za zaščito javnega zdravja.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Domneva se, da daklizumab beta pri multipli sklerozi deluje prek imunomodulacijskih mehanizmov. Prijavljenih je bilo le malo primerov imunsko posredovanih ali avtoimunskih bolezni, kot so diabetes tipa 1, kolitis, avtoimunski tiroiditis, pankreatitis in glomerulonefritis. Povezava med avtoimunsko hemolitično anemijo in zdravljenjem z daklizumabom beta je že znana. Verjetno je, da imunomodulatorni učinki zdravila prispevajo k imunsko posredovanim neželenim učinkom, kot je avtoimunski hepatitis, in bi lahko bili povezani s prijavljenimi primeri encefalitisa in/ali meningoencefalitisa.

V drugem rednem poročilu o varnosti zdravila (za obdobje od 27. novembra 2016 do 26. maja 2017) je pregled primerov avtoimunskega encefalitisa in drugih motenj, povezanih z imunskim sistemom, pokazal, da je bilo prijavljenih veliko različnih imunsko posredovanih motenj (kot so na primer seronegativni revmatoidni artritis, krvna diskrazija, motnje v delovanju ščitnice, glomerulonefritis ter bolezni kože in podkožja). Čeprav je bilo absolutno število posameznih poročil za vsako motnjo majhno, je bilo skupno število avtoimunskega dogodka, ki bi lahko bili povezani z zdravljenjem z daklizumabom beta, veliko. Od imetnika dovoljenja za promet z zdravilom se je zahtevalo, naj v tretjem rednem poročilu o varnosti zdravila predloži več informacij o teh imunsko posredovanih dogodkih. V tretjem rednem poročilu o varnosti zdravila (za obdobje od 27. maja 2017 do 26. novembra 2017) je bilo navedenih tudi nekaj primerov nepričakovanih smrti zaradi cerebrovaskularnih nesreč, vendar v zvezi z njimi ni bilo podrobnih informacij, ki bi omogočile dokončno izključitev encefalitisa.

Na splošno je bilo pri bolnikih z multiplo sklerozo, zdravljenih z daklizumabom beta, ugotovljenih 12 primerov encefalitisa ali encefalopatije. Ti primeri so bili ugotovljeni pri desetih ženskah in enem moškem (in eni osebi neznanega spola) v starostni skupini 30–69 let; devet primerov je bilo ugotovljenih v Nemčiji, dva v ZDA, en pa v Španiji. Vsi primeri razen španskega so bili sporočeni na lastno pobudo (spontana poročila), španski primer pa je bil sporočen v okviru podaljšanega kliničnega preskušanja. V vseh primerih razen dveh je bilo sporočeno število odmerkov, prejetih pred dogodkom, in sicer so bolniki prejeli od enega do osem odmerkov, razen španskega bolnika, ki je daklizumab beta prejemal štiri leta.

Pri nekaterih od teh bolnikov se stanje kljub zdravljenju s kortikosteroidi in/ali plazmaferezo ni izboljšalo; pri njih je bila opravljena biopsija možganov, ki je pokazala nepričakovano obsežno vnetje z eozinofilnimi granulociti. Vsaj pet od teh bolnikov je imelo klinične simptome, združljive z „neželeno reakcijo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi“ (sindrom DRESS); pri enem od njih je bil sindrom potrjen z biopsijo kože, pri drugem pa je obstajal utemeljen sum.

Trije od teh primerov so se končali s smrtnim izidom, dva bolnika sta še vedno intubirana, eden ima oceno 9,5 po razširjeni lestvici stopnje prizadetosti (Expanded Disability Status Scale), eden je okreval, vendar ima posledice, eden je delno okreval, izidi ostalih primerov pa niso znani.

Odbor PRAC je razpravljal o možnosti vzročne povezave med temi neželenimi učinki in o morebitnem mehanizmu, ki bi jih lahko sprožil. Priznal je, da je mehanizem delovanja daklizumaba beta zapleten. Daklizumab beta se veže na alfa podenoto (CD25) receptorja za interleukin-2 (IL-2) z visoko afiniteto. Tako blokira CD25 (alfa podenoto receptorja IL-2 z visoko afiniteto), s čimer zmanjša število regulatornih celic CD4+CD25+FoxP3+Treg in zavira njihovo delovanje ter povzroča aktivacijo in ekspanzijo naravnih celic ubijalk CD56. Ta učinek se verjetno posreduje zaradi prekomernega izločanja interleukina-2 iz aktiviranih celic T, ki se ne more vezati na receptorje IL-2 z visoko afiniteto, lahko pa se veže na receptorje IL-2 z zmerno afiniteto. Aktivacija in ekspanzija naravnih celic ubijalk lahko povzroči večji citotoksični odziv, ki bi lahko bil vpleten v patogenezo avtoimunskega hepatitisa in drugih avtoimunskega bolezni. To bi lahko bil verjeten mehanizem, ki ga je treba nadalje raziskati.

Če povzamemo, prijavljenih je bilo 12 primerov resnih in potencialno usodnih imunsko posredovanih dogodkov, ki so prizadeli osrednji živčni sistem in pri katerih so bili simptomi na začetku združljivi s ponovitvijo multiple skleroze, pozneje pa so bili pojasnjeni z nepričakovanimi nevropatološkimi ugotovitvami, in sicer s prevladujočim vnetnim procesom in eozinofilnimi granulociti. Za te primere je značilno počasno napredovanje in potencialno smrten ali onesposablajoč izid. Ta neželeni učinek se zdi nepredvidljiv, v tej fazi pa ni bil opredeljen noben ukrep za zmanjšanje tveganja.

Poleg tega je analiza podatkov iz rednega poročila o varnosti zdravila pokazala, da so bile po začetku uporabe zdravila Zinbryta sporočene različne imunsko posredovane motnje v drugih organih, ki niso možgani ali jetra. Medtem ko je absolutno število posameznih motenj majhno, to vzbuja skrb, da bi lahko te motnje nastale zaradi imunsko posredovanih učinkov in da bi lahko bile vzročno povezane z zdravilom Zinbryta.

Ugotovljeno je bilo, da trenutno potekajo tri klinične študije:

EXTEND: podaljšana študija za oceno učinkovitosti in varnosti, v katero so vključeni bolniki iz ključnih študij. Izvaja se v devetih državah, v njej pa sodeluje več kot 400 bolnikov. Zaradi zaključkov iz prejšnjega postopka napotitve in na podlagi kliničnih značilnosti bolnikov se je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom januarja 2018 že odločil, da bo do 30. marca 2018 prekinil to študijo;

SUSTAIN: odprta študija faze 3b za oceno učinkovitosti in varnosti zdravljenja z daklizumabom beta pri bolnikih, ki so prej jemali natalizumab; ta študija se izvaja v petih državah, vključno s tremi državami EU (Nemčija, Italija in Združeno kraljestvo). V njej ni aktivnih bolnikov;

ZEUS: neintervencijska študija v Nemčiji, v kateri trenutno sodeluje 609 bolnikov. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom namerava to študijo prekiniti zaradi umika zdravila iz prometa v EU.

Odbor PRAC je skrbno preučil zgoraj navedene primere, verjetni mehanizem delovanja pri teh neželenih dogodkih, možnost za avtoimunske ali imunsko posredovane reakcije, ki se zdi povezana z zdravilom Zinbryta, mehanizem delovanja zdravila, biološko verjetnost in dejstvo, da v tej fazi ni mogoče predvideti ukrepov za zmanjšanje tveganja, ki bi pri bolnikih, zdravljenih z daklizumabom beta, preprečili ta tveganja. Glede na zgoraj navedeno in po skrbni preučitvi vseh razpoložljivih podatkov v tej fazi meni, da razmerje med tveganji in koristmi zdravila ni več ugodno ter da je treba v skladu s členom 20(3) Uredbe (ES) št. 726/2004 ob upoštevanju razlogov iz členov 116 in 117 Direktive 2001/83/ES sprejeti nujne ukrepe za zaščito bolnikov. Dovoljenje za promet z zdravilom Zinbryta bi bilo treba začasno odvzeti, zdravilo pa umakniti iz uporabe in s trga na ravni lekarn in bolnišnic.

Poleg tega se zdravljenje z zdravilom Zinbryta ne bi smelo predpisati nobenemu novemu bolniku. Zdravstveni delavci bi morali stopiti v stik z bolniki, ki se trenutno zdravijo z zdravilom Zinbryta, ter takoj prekiniti zdravljenje in razmisliti o drugih možnostih zdravljenja. Bolnike, ki bodo zdravljenje prenehali, je treba spremljati še najmanj šest mesecev, saj se lahko simptomi pojavijo po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Zinbryta.

Odbor PRAC je preučil druge možnosti zdravljenja za različne stopnje ali manifestacije bolezni. Poleg tega je upošteval, da lahko prekinitev zdravljenja pri bolnikih, ki z daklizumabom beta dobro obvladujejo bolezen, povzroči ponovitev, vendar meni, da resno tveganje za nastanek avtoimunskih ali imunsko posredovanih reakcij prevlada nad koristjo, ki jo lahko daklizumab beta prinese bolnikom, pri katerih se je bolezen ponovila in ki ustrezajo odobreni indikaciji.

Ugotovljeno je bilo, da potekajo klinične študije, v zvezi s katerimi je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom odbor PRAC obvestil, da je treba zdravljenje z daklizumabom beta prekiniti. Nacionalni organi, pristojni za regulativni nadzor nad temi kliničnimi študijami, bi morali ustrezno ukrepati.

Razlogi za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je upošteval postopek iz člena 20 Uredbe (ES) št. 726/2004, ki je bil v zvezi z zdravilom Zinbryta začel na podlagi farmakovigilancijskih podatkov, zlasti zaradi potrebe po uvedbi začasnih ukrepov v skladu s členom 20(3) Uredbe (ES) št. 726/2004, ob upoštevanju razlogov iz členov 116 in 117 Direktive 2001/83/ES.
- Odbor PRAC je pregledal vse razpoložljive podatke, vključno s podatki, ki jih je imetnik dovoljenja za promet predložil v pisni obliki in v okviru ustne razlage v zvezi z 12 primeri hudega encefalitisa in meningoencefalitisa (vključno s tremi primeri s smrtnim izidom), prijavljenimi od izdaje prvega dovoljenja za promet, ter podatki o varnosti iz kliničnih preskušanj v zvezi s splošnim tveganjem za nastanek imunsko posredovanih motenj, ki prizadenejo osrednji živčni sistem, med zdravljenjem z zdravilom Zinbryta. Zaključil je, da bi lahko bili ti neželeni učinki vzročno povezani z zdravilom Zinbryta.
- Poleg tega je odbor PRAC upošteval resno imunsko posredovano toksičnost za jetra, za katero je znano, da je povezana z zdravilom Zinbryta, in morebitne druge imunsko posredovane motnje, ki vplivajo na druge organe, ki niso možgani ali jetra.
- Odbor PRAC glede na navedeno meni, da razmerje med tveganji in koristmi zdravila Zinbryta ni več ugodno in da so potrebni nujni ukrepi za zaščito bolnikov.
- Odbor PRAC je priporočil, da se dovoljenje za promet z zdravilom Zinbryta začasno odvzame, vse serije zdravila pa umaknejo iz uporabe in s trga na ravni lekarn in bolnišnic.
- Poleg tega je odbor PRAC priporočil, da se zdravstvenim delavcem pošlje obvestilo o tveganjih, povezanih z zdravilom Zinbryta, ter zagotovijo navodila v zvezi s prekinitvijo zdravljenja in spremljanjem bolnikov, ki so prejeli to zdravilo.