

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser

Vetenskapliga slutsatser

Daklizumab beta är en human IgG1 monoklonal antikropp som modulerar IL-2-signalerings genom att blockera CD25-beroende, högaffinitets IL-2-receptorsignalerings, vilket leder till att höga halter av IL-2 finns tillgängliga för signalerings genom mellanaffinitets IL-2-receptorn. De centrala effekterna av denna IL-2-vägmodulerings som potentiellt kan kopplas till daklizumab betas terapeutiska effekter på multipel skleros (MS) innefattar selektiv antagonism av aktiverade T-cellssvar, samt expansion av immunreglerande CD56^{bright} mördarceller (NK-celler), vilka har visat sig selektivt minska aktiverade T-celler. Tillsammans tros dessa immunmodulerande effekter hos daklizumab beta minska CNS-patologin vid MS och därigenom minska förekomsten av skov och progression av funktionsnedsättningen.

Zinbryta (daklizumab beta) har varit godkänt i Europeiska unionen (EU) sedan den 1 juli 2016. I november 2017 hade 2 251 patienter fått Zinbryta i det kliniska utvecklingsprogrammet. Exponeringen efter godkännandet för försäljning uppskattas i Europeiska ekonomiska samarbetsområdet (EES) till 3 290 patienter (varav omkring 2 890 patienter i Tyskland) och till 5 086 patienter i hela världen. I EU har daklizumab beta fram till den 30 november 2017 marknadsförts i Belgien, Danmark, Finland, Irland, Italien, Nederländerna, Norge, Polen, Slovenien, Storbritannien, Sverige, Tyskland och Österrike. Det var ursprungligen indicerat för vuxna patienter för behandling av skovvis förlöpande former av multipel skleros (RMS). PRAC har genomfört en granskning (på grund av fall av immunmedierad leverskada) som slutfördes den 31 oktober 2017. Den resulterade i begränsningen av indikationen för behandling av vuxna patienter med skovvis förlöpande former av multipel skleros som svarat otillräckligt på minst två sjukdomsmodifierande behandlingar och för vilka någon annan sjukdomsmodifierande behandling är kontraindicerad och eller i övrigt inte lämplig. Det ges subkutant i en dos på 150 mg en gång i månaden.

Den 20 februari 2018 informerade Paul Ehrlich-institutet (PEI) EMA om fem patienter som behandlats med daklizumab beta i Tyskland under 2016 och 2017 och upplevt att sjukdomen försämrats efter behandlingsstart. Akut administrering av kortikosteroider och/eller plasmaferes förbättrade inte den kliniska situationen, och hjärnbiopsier gav ett oväntat fynd av massiv inflammation med eosinofila granulocyter (oväntat hos MS-patienter). Fyra av de fem patienterna upplevde dessutom feber, leukocytos, exantem/hudreaktioner, vilket potentiellt uppfyllde kriterierna för DRESS. Den 22 februari framlade PEI därutöver information om 2 nya fall av immunmedierad sjukdom med CNS-påverkan.

Med tanke på de rapporterade reaktionernas svårighetsgrad och den biologiska sannolikheten bör man undersöka risken för immunmedierad encefalit och dess påverkan på läkemedlets nytta-riskförhållande, samt bedöma lämpligheten av åtgärderna för riskminimering vad gäller immunmedierad CNS-påverkan (encefalit).

Den 26 februari 2018 begärde Europeiska kommissionen, i enlighet med artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004, ett yttrande från myndigheten om huruvida godkännandet för försäljning av Zinbryta skulle bibehållas, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas. Dessutom begärde Europeiska kommissionen att myndigheten snarast möjligt avger sitt yttrande om huruvida tillfälliga åtgärder är nödvändiga för att skydda folkhälsan.

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Daklizumab beta antas utöva sin effekt vid MS genom immunmodulerande mekanismer. Ett begränsat antal immunmedierade eller autoimmuna sjukdomar rapporterades, såsom bland annat typ 1-diabetes, kolit, autoimmun tyreoidit, pankreatit, glomerulonefrit. Autoimmun hemolytisk anemi är redan känd för att vara kopplad till behandling med daklizumab beta. Det är troligt att läkemedlets

immunmodulerande effekter ingår i de immunmedierade biverkningarna, t.ex. autoimmun hepatit, och kan vara kopplade till de rapporterade fallen av encefalit och/eller meningoencefalit.

Vid perioden för den andra periodiska säkerhetsrapporten (PSUR) (från den 27 november 2016 till den 26 maj 2017) visade granskningen av fall av autoimmun encefalit och andra immunrelaterade sjukdomsfall på en stor bredd av rapporterade immunmedierade sjukdomar (såsom seronegativ artrit, blodtrycksrasier, sköldkörtelrubbingar, glomerulonefrit och sjukdomar i hud och subkutan vävnad). Även om det totala antalet enskilda rapporter för varje sjukdom var litet, fanns det sammantaget ett stort antal autoimmuna händelser som möjligen var kopplade till behandling med daklizumab beta. En begäran om mer information om dessa immunmedierade händelser hade lämnats till innehavaren av godkännande för försäljning, för inlämning under den tredje PSUR. Från perioden för den tredje PSUR (från den 27 maj 2017 till den 26 november 2017) har även vissa oväntade dödsfall förekommit som tillskrivits cerebrovasculära händelser, där det dock saknats utförlig information som skulle göra det möjligt att slutgiltigt utesluta encefalit.

Totalt sett har 12 fall av encefalit eller encefalopati identifierats hos patienter som behandlats med daklizumab beta för multipel skleros. Dessa fall innefattade 10 kvinnor, 1 man (och 1 okänd), i åldern mellan 30 och 69 år; 9 fall inträffade i Tyskland, 2 i USA och 1 i Spanien. Samtliga fall var spontana rapporter, undantaget det spanska fallet som härrörde från en utvidgning av en klinisk prövning. Antalet doser som mottogs före händelsen rapporterades i samtliga fall utom två; dessa varierade mellan 1 och 8 doser, undantaget den spanska patienten som fick daklizumab beta i 4 år.

Vissa av dessa patienter förbättrades inte trots behandling med kortikosteroider och/eller plasmaferes; hos dessa patienter togs hjärnbiopsier som uppvisade ett oväntat fynd av massiv inflammation med eosinofila granulocyter. De kliniska symtomen hos minst 5 av dessa patienter var förenliga med "läkemedelsutslag med eosinofili och systemiska symtom" (DRESS-syndrom), av vilka ett bekräftades med hudbiopsi och ett var starkt misstänkt.

Tre av dessa fall hade dödlig utgång, 2 är fortfarande intuberade, 1 har ett EDSS-värde ("Expanded Disability Status Scale") på 9,5, 1 återhämtade sig med följd tillstånd, 1 återhämtade sig delvis, medan de återstående fallen hade okänd utgång.

PRAC diskuterade möjligheten av ett orsakssamband hos dessa biverkningar, liksom den möjliga mekanism genom vilken de kan ha utlöst. Det konstaterades att verkningsmekanismen för daklizumab beta är sammansatt. Daklizumab beta binder till alfa-subenheten (CD25) av högaffinitets interleukin-2 (IL-2) receptorn. Daklizumab beta blockerar CD25 (alfa-subenhet av högaffinitets IL-2-receptorn) och minskar antalet och funktionen av CD4+CD25+FoxP3+Treg och producerar en aktivering och utvidgning av CD56 NK-celler. Denna effekt medieras troligtvis av överskott av IL-2 som produceras av aktiverade T-celler som inte kan binda till högaffinitets IL-2-receptorer, men som finns tillgängliga att binda till intermediära IL-2-receptorer. Aktivering och utvidgning av NK-celler kan leda till ett högre cytotoxiskt svar som kan ingå i patogenesen för autoimmun hepatit och andra autoimmuna sjukdomar. Detta är potentiellt en trolig mekanism som behöver undersökas närmare.

Sammanfattningsvis rapporterades 12 fall av allvarliga och potentiellt dödliga immunmedierade händelser med CNS-påverkan, med symtom som inledningsvis var förenliga med MS-skov och senare förklarades av oväntade fynd i neuropatologin, med en främst inflammatorisk process och eosinofila granulocyter. Dessa fall kännetecknas av torpid progression och potentiellt dödlig eller funktionsnedsättande utgång. Denna biverkning verkar oförutsebar och ingen åtgärd har hittills identifierats som kan minimera risken.

Analysen av PSUR-data visade vidare att många olika immunmedierade sjukdomar rapporterats i andra organ än hjärnan och levern efter användning av Zinbryta. Även om det totala antalet är litet för varje sjukdom, väcker detta farhågor över att sjukdomarna kan induceras av immunmedierade effekter och kan ha ett orsakssamband med Zinbryta.

Det noterades att det för närvarande pågår tre kliniska studier:

EXTEND: utvidgningsstudie för att bedöma effekt och säkerhet hos patienterna från de pivotala studierna. Denna pågår i 9 länder med över 400 patienter. På grund av slutsatsen från den tidigare hänskjutningen och baserat på patienternas kliniska kännetecken beslutade innehavaren av godkännande för försäljning redan i januari 2018 att avbryta denna prövning till den 30 mars 2018.

SUSTAIN: En öppen fas 3b-studie för att bedöma effekt och säkerhet av daklizumab beta hos patienter som byter från natalizumab i 5 länder, 3 i EU (DE, IT och UK). Det finns inga aktiva patienter.

ZEUS: En icke-interventionell studie i Tyskland med 609 för närvarande deltagande patienter. Innehavaren av godkännandet för försäljning planerar att avsluta studien till följd av produktens tillfälliga upphävande i EU.

PRAC har noga övervägt de ovan beskrivna fallen, biverkningarnas troliga verkningsmekanism, tillsammans med potentialen för autoimmuna eller immunmedierade reaktioner som verkar vara förknippade med Zinbryta, produktens verkningsmekanism, den biologiska sannolikheten, och att inga åtgärder för riskminimering kan förutses som kan förhindra uppkomsten av dessa risker hos patienter som för närvarande behandlas med daklizumab beta. Mot bakgrund av allt detta och efter att noga ha bedömt alla tillgängliga uppgifter fann PRAC i detta skede att produktens nytta-riskförhållande inte längre är gynnsamt och att akuta åtgärder i enlighet med artikel 20.3 i förordning (EG) nr 726/2004, med beaktande av de skäl som fastställts i artiklarna 116 och 117 i direktiv 2001/83/EG, behövs för att skydda patienterna. Användningen och godkännandet för försäljning av Zinbryta ska tillfälligt upphävas och produkten ska återkallas från marknaden på sjukhus- och apoteksnivå.

Dessutom ska inga nya patienter påbörja behandling med Zinbryta. Hälso- och sjukvårdpersonal ska omgående kontakta de patienter som för närvarande behandlas med Zinbryta och avbryta deras behandling och överväga alternativ. Patienter som avbryter behandlingen måste följas upp under minst 6 månader, eftersom symtom kan uppstå efter att behandling med Zinbryta satts ut.

PRAC övervägde de alternativa behandlingsalternativen för sjukdomens olika stadier eller manifestationer. Vidare beaktade PRAC att skov kan induceras av avbruten behandling av patienter vars sjukdom är välkontrollerad med daklizumab beta, men fann att den allvarliga risken för autoimmuna eller immunmedierade reaktioner är större än de fördelar som daklizumab beta kan ge recidiverande patienter som bedöms som lämpliga för den godkända indikationen.

Det noterades att det pågår kliniska studier för vilka innehavaren av godkännande för försäljning informerat PRAC om att behandlingen med daklizumab beta kommer att avbrytas. Nationella behöriga myndigheter som är ansvariga för tillsynen av dessa kliniska studier ska handla i enlighet med detta.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är följande:

- PRAC beaktade förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 som var följden av farmakovigilansuppgifter för Zinbryta, i synnerhet behovet av tillfälliga åtgärder i enlighet med artikel 20.3 i förordning (EG) nr 726/2004, med beaktande av de skäl som fastställts i artiklarna 116 och 117 i direktiv 2001/83/EG.

- PRAC har granskat samtliga tillgängliga data, inräknat data som innehavaren av godkännande för försäljning inlämnat skriftligen och vid en muntlig förklaring om de 12 fallen av allvarlig encefalit och meningoencefalit (av vilka tre var dödliga) som rapporterats efter det första godkännandet för försäljning samt säkerhetsdata från kliniska prövningar, avseende den totala risken för immunmedierade sjukdomar med CNS-påverkan under behandling med Zinbryta. PRAC fann att dessa biverkningar kan ha ett orsakssamband med Zinbryta.
- Vidare har PRAC även beaktat den kända allvarliga immunmedierade levertoxiciteten i samband med Zinbryta liksom potentiellt andra immunmedierade sjukdomar i andra organ än hjärnan eller levern.
- Med tanke på detta fann PRAC att nytta-riskförhållandet för Zinbryta inte längre är gynnsamt och att akuta åtgärder måste sättas in för att skydda patienterna.
- PRAC rekommenderade att användningen och godkännandet för försäljning av Zinbryta tillfälligt upphävs och att tillverkningssatserna av läkemedlet återkallas från marknaden upp till apoteks- och sjukhusnivå.
- Vidare rekommenderade PRAC att direktinformation sprids till hälso- och sjukvårdspersonal för att informera hälso- och sjukvårdspersonalen om de risker som är förknippade med Zinbryta och att anvisningar tillhandahålls om utsättningen av behandlingen och uppföljningen av patienter som har fått Zinbryta.