

Anexo I

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

El daclizumab beta es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado que modula la señalización de la IL-2 mediante el bloqueo de la señalización del receptor de la IL-2 de alta afinidad dependiente de CD25, lo que da lugar a la disponibilidad de concentraciones más altas de IL-2 para la señalización a través del receptor de la IL-2 de afinidad intermedia. Los efectos fundamentales de esta modulación de la vía de la IL-2 posiblemente relacionada con los efectos terapéuticos del daclizumab beta en la esclerosis múltiple (EM) son el antagonismo selectivo de las respuestas de linfocitos T activados y la expansión de linfocitos citolíticos naturales (células NK) CD56^{bright} inmunorreguladores, que se ha demostrado que reducen selectivamente los linfocitos T activados. Se cree que, en conjunto, estos efectos inmunomoduladores del daclizumab beta reducen la patología del sistema nervioso central (SNC) en la EM y, por tanto, reducen la aparición de recidivas y la progresión de la discapacidad.

Zinbryta (daclizumab beta) se ha autorizado en la Unión Europea (UE) desde el 1 de julio de 2016. Desde noviembre de 2017, 2 251 pacientes recibieron Zinbryta en el programa de desarrollo clínico. La exposición tras la comercialización en el Espacio Económico Europeo (EEE) se estima en 3 290 pacientes (de los que aproximadamente 2 890 pacientes están en Alemania) y en el mundo se estima en 5 086 pacientes. En la Unión Europea, desde el 30 de noviembre de 2017, daclizumab beta ha sido comercializado en Austria, Bélgica, Dinamarca, Finlandia, Alemania, Irlanda, Italia, Países Bajos, Noruega, Polonia, Eslovenia, Suecia y Reino Unido. Estaba indicado inicialmente en pacientes adultos para el tratamiento de esclerosis múltiple recidivante. Una revisión del PRAC concluida el 31 de octubre de 2017 (debido a casos de lesión hepática de mediación inmunitaria) llevó a la restricción de la indicación al tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple recidivante que habían tenido una respuesta inadecuada a al menos dos tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) y para los que el tratamiento con otros TME está contraindicado o no es conveniente. Se administra en dosis de 150 mg 150 mg por vía subcutánea una vez al mes.

El 20 de febrero de 2018, el Instituto Paul Ehrlich (IPE) informó a la EMA de cinco pacientes que fueron tratados en 2016 y 2017 con daclizumab beta en Alemania y que experimentaron un empeoramiento de la enfermedad después del inicio del tratamiento. La administración aguda de corticosteroides y/o plasmaféresis no mejoró la situación clínica; se obtuvieron biopsias cerebrales, que mostraron un hallazgo inesperado de inflamación masiva con granulocitos eosinófilos (inesperado en pacientes con EM). Cuatro de los cinco pacientes presentaron también fiebre, leucocitosis y exantema/reacciones cutáneas, lo que podría cumplir los criterios de exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS). Además, el 22 de febrero el IPE informó de dos nuevos casos de enfermedad inmunitaria con afectación del SNC.

Dada la gravedad de las reacciones notificadas y la verosimilitud biológica, debe investigarse el riesgo de encefalitis inmunitaria y su repercusión en la relación beneficio-riesgo del medicamento, así como la idoneidad de las medidas de minimización de riesgos en lo que respecta a la afectación inmunitaria del SNC (encefalitis).

El 26 de febrero de 2018, en virtud del artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004, la Comisión Europea solicitó el dictamen de la Agencia sobre si debía mantenerse, modificarse, suspenderse o revocarse la autorización de la comercialización de Zinbryta. Además, la Comisión Europea solicitó a la Agencia que emitiese su dictamen lo antes posible sobre si hacían falta medidas provisionales para proteger la salud pública.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

Se ha propuesto que el daclizumab beta ejerce su actividad en la EM a través de mecanismos inmunomoduladores. Se notificaron en cifras bajas trastornos inmunitarios o autoinmunitarios tales como diabetes de tipo I, colitis, tiroiditis autoinmunitaria, pancreatitis y glomerulonefritis, entre otros. Ya se sabe que la anemia hemolítica autoinmunitaria está relacionada con el tratamiento con daclizumab beta. Es verosímil que los efectos inmunomoduladores del fármaco estén implicados en los efectos adversos inmunitarios, como la hepatitis autoinmunitaria, y podrían estar relacionados con los casos notificados de encefalitis y/o meningoencefalitis.

En el segundo IPS (período del 27 de noviembre de 2016 al 26 de mayo de 2017), la revisión de los casos de encefalitis autoinmunitaria y de otros casos de trastornos relacionados con la inmunidad reveló que había una amplia variedad de trastornos inmunitarios (tales como artritis seronegativa, discrasias sanguíneas, trastornos tiroideos, glomerulonefritis y trastornos cutáneos y subcutáneos). Aunque el número absoluto de informes individuales de cada trastorno fue bajo, hubo un número acumulado significativo de episodios autoinmunitarios posiblemente relacionados con el tratamiento con daclizumab beta. Se había solicitado al TAC más información sobre estos episodios inmunitarios para presentarlos en el tercer IPS. Desde el tercer IPS (período del 27 de mayo de 2017 al 26 de noviembre de 2017), también se han producido algunos casos de muertes inesperadas, atribuidas a accidentes cerebrovasculares, pero sin información detallada sobre ellos que permita descartar de forma concluyente una encefalitis.

En conjunto se han identificado doce casos de encefalitis o encefalopatía en pacientes tratados con daclizumab beta para la esclerosis múltiple. Estos casos correspondieron a diez mujeres y un hombre (y un paciente de sexo desconocido), de 30 a 69 años de edad; nueve casos se produjeron en Alemania, dos tuvieron lugar en Estados Unidos y uno se produjo en España. Todos los casos fueron notificaciones espontáneas, excepto el caso español que procedía de una ampliación de un ensayo clínico. El número de dosis recibidas antes del episodio se notificó en todos los casos excepto en dos; osciló entre una y ocho dosis, excepto en el caso del paciente español que había recibido daclizumab beta durante cuatro años.

Algunos de estos pacientes no mejoraron a pesar del tratamiento con corticosteroides y/o plasmaféresis; en estos pacientes se obtuvieron biopsias cerebrales que mostraron un hallazgo inesperado de inflamación masiva con granulocitos eosinófilos. Al menos cinco de estos pacientes presentaban síntomas clínicos compatibles con «exantema medicamentoso con eosinofilia y síntomas sistémicos» (DRESS), uno de los cuales se confirmó mediante biopsia cutánea y otro era muy sospechoso.

Tres de estos casos tuvieron un desenlace mortal, dos pacientes siguen intubados, uno tiene una puntuación en la Escala ampliada del estado de discapacidad (EDSS, por sus siglas en inglés) de 9,5, uno se recuperó con secuelas, uno se recuperó parcialmente y los demás casos tuvieron un desenlace desconocido.

El PRAC discutió la posibilidad de la relación causal de estas reacciones adversas, así como el posible mecanismo por el que podían haberse desencadenado. Se reconoció que el mecanismo de acción del daclizumab beta es complejo. El daclizumab beta se une a la subunidad alfa (CD25) del receptor de la interleucina 2 (IL-2) de alta afinidad. El daclizumab beta bloquea el CD25 (subunidad alfa del receptor de la IL-2 de alta afinidad), lo que disminuye el número y la función de los linfocitos T reguladores CD4+/CD25+/FoxP3+ y produce la activación y expansión de las células NK CD56. Este efecto está probablemente mediado por un exceso de IL-2 producida por los linfocitos T activados que no se puede unir a los receptores de la IL-2 de alta afinidad, pero que se encuentra disponible para unirse a los receptores de la IL-2 de afinidad intermedia. La activación y la expansión de las células NK pueden dar lugar a una mayor respuesta citotóxica que podría intervenir en la patogenia de la hepatitis

autoinmunitaria y de otras enfermedades autoinmunitarias. Este es un mecanismo potencialmente verosímil que debe investigarse más a fondo.

En resumen, se notificaron doce casos de episodios inmunitarios graves y potencialmente mortales relacionados con el SNC, con síntomas inicialmente compatibles con recidiva de la EM y posteriormente explicados por hallazgos inesperados en el examen neuroanatomopatológico, con un proceso predominantemente inflamatorio y granulocitos eosinófilos. Estos casos se caracterizan por progresión tórpida y desenlaces potencialmente mortales o incapacitantes. Esta reacción adversa parece imprevisible y no se ha identificado ninguna medida para minimizar el riesgo en esta fase.

Además, el análisis de los datos del IPS indicó que se notificaron diversos trastornos inmunitarios en órganos distintos del cerebro y del hígado después del uso de Zinbryta. Aunque las cifras absolutas de cada trastorno son bajas, esto suscita preocupación por la posibilidad de que estos trastornos puedan estar inducidos por efectos inmunitarios y puedan estar asociados causalmente a Zinbryta.

Se señaló que actualmente hay tres estudios clínicos en curso:

EXTEND: estudio de ampliación para evaluar la eficacia y la seguridad en pacientes de los estudios fundamentales. Está en curso en nueve países con más de 400 pacientes. Debido a la conclusión del procedimiento de arbitraje previo y teniendo en cuenta las características clínicas de los pacientes, el TAC ya ha decidido en enero de 2018 interrumpir este ensayo antes del 30 de marzo de 2018;

SUSTAIN: estudio de fase 3b sin enmascaramiento para evaluar la eficacia y la seguridad del daclizumab beta en pacientes en los que se reemplazó el natalizumab por daclizumab beta en cinco países, tres de ellos de la UE (Alemania, Italia y Reino Unido). No hay pacientes activos;

ZEUS: estudio observacional realizado en Alemania con 609 pacientes incluidos actualmente. El TAC tiene previsto terminar el estudio como consecuencia de la suspensión del producto en la UE.

El PRAC ha considerado detenidamente los casos descritos anteriormente, el mecanismo de acción probable de estas reacciones adversas, junto con la posibilidad de reacciones autoinmunitarias o inmunitarias que parecen asociarse a Zinbryta, el mecanismo de acción del producto, la verosimilitud biológica y el hecho de que no pueden preverse medidas de minimización de riesgos (MMR) para evitar la aparición de estos riesgos en los pacientes tratados con daclizumab beta en esta fase. Teniendo en cuenta todo lo anterior y tras examinar detenidamente todos los datos disponibles, el PRAC consideró en esta fase que la relación beneficio-riesgo del producto ya no es favorable y que se necesitan medidas urgentes en virtud del artículo 20, apartado 3, del Reglamento (CE) n.º 726/2004, teniendo en cuenta los motivos establecidos en los artículos 116 y 117 de la Directiva 2001/83/CE, para proteger a los pacientes. Debe suspenderse el uso y la autorización de comercialización de Zinbryta y debe retirarse el producto del mercado a nivel de farmacias y hospitales.

Además, ningún paciente nuevo debe iniciar el tratamiento con Zinbryta. Los profesionales sanitarios deben ponerse en contacto con los pacientes que estén siendo tratados actualmente con Zinbryta y deben interrumpir su tratamiento y considerar alternativas urgentemente. Los pacientes que interrumpan el tratamiento deben ser objeto de seguimiento durante al menos 6 meses, ya que pueden aparecer síntomas tras la interrupción del tratamiento con Zinbryta.

El PRAC consideró las opciones terapéuticas alternativas para las diferentes fases o manifestaciones de la enfermedad. Además, el PRAC tuvo en cuenta que la interrupción del tratamiento en pacientes cuya enfermedad está bien controlada con daclizumab beta puede inducir recidivas, pero consideró que el riesgo grave de reacciones autoinmunitarias o inmunitarias es mayor que el efecto beneficioso que el daclizumab beta puede tener en pacientes con recidiva aptos para la indicación autorizada.

Se señaló que existen estudios clínicos en curso en los que el TAC informó al PRAC que iba a interrumpirse el tratamiento con daclizumab beta. Las autoridades nacionales competentes para la supervisión reglamentaria de estos estudios clínicos deben actuar en consecuencia.

Motivos de la recomendación del PRAC

Considerando que:

- El PRAC examinó el procedimiento de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 a partir de los datos de farmacovigilancia de Zinbryta, en concreto la necesidad de adoptar medidas provisionales en virtud del artículo 20, apartado 3, del Reglamento (CE) n.º 726/2004, teniendo en cuenta los motivos establecidos en los artículos 116 y 117 de la Directiva 2001/83/CE.
- El PRAC revisó la totalidad de los datos disponibles, incluidos los datos facilitados por el titular de la autorización de comercialización por escrito y en una explicación oral sobre los doce casos de encefalitis y meningoencefalitis graves (de los cuales tres fueron mortales) notificados desde la autorización de comercialización inicial y los datos de seguridad de los ensayos clínicos, en relación con el riesgo global de trastornos inmunitarios con afectación del SNC durante el tratamiento con Zinbryta. El PRAC concluyó que estas reacciones adversas podrían estar asociadas causalmente a Zinbryta.
- Además, el PRAC consideró también la toxicidad hepática inmunitaria grave conocida asociada a Zinbryta, así como otros posibles trastornos inmunitarios que afectan a órganos distintos del cerebro y del hígado.
- En vista de lo anterior, el PRAC consideró que la relación beneficio-riesgo de Zinbryta ya no es favorable y que se necesitan medidas urgentes para proteger a los pacientes.
- El PRAC recomendó suspender el uso y la autorización de comercialización de Zinbryta y retirar del mercado todos los lotes del medicamento hasta el nivel de las farmacias y hospitales.
- Además, el PRAC recomendó que se difundiera una comunicación a los profesionales sanitarios para informarles de los riesgos relacionados con Zinbryta y proporcionarles instrucciones relativas a la interrupción del tratamiento y al seguimiento de los pacientes que han recibido Zinbryta.