

## **I. melléklet**

### **Tudományos következtetések**

## Tudományos következtetések

A daklizumab béta egy humanizált IgG1 monoklonális antitest, amely az IL-2 jelátvitelt befolyásolja azáltal, hogy a CD25-függő, nagy affinitású IL-2 receptort gátolja, és ezáltal a közepes affinitású IL-2 receptoron keresztüli jelátvitel számára magasabb IL-2 szintet eredményez. A daklizumab béta szklerózis multiplexre (SM) gyakorolt terápiás hatásaihoz lehetségesen hozzájáruló IL-2 jelút moduláció kulcslépései közé tartoztak a aktivált T-sejt szelektív antagonistá válaszok, valamint az immunrendszert szabályozó CD56<sup>bright</sup> természetes ölő (NK) sejtek számának emelkedése, amelyekről igazolták, hogy szelektíven csökkentik az aktivált T-sejtek számát. A daklizumab béta ezen immunmoduláló hatásai együtt feltehetően csökkentik az SM központi idegrendszeri patológiás elváltozásait, és ezáltal csökkentik a relapszusok gyakoriságát és a fogyatékoság romlását.

A Zybrita (daklizumab-béta) forgalmazása 2006. július 1-je óta engedélyezett az Európai Unióban (EU). 2017 novemberétől kezdve 2251 beteg kapott Zybrita-t a klinikai fejlesztési program keretében. A kitétséget az Európai Gazdasági Térségben (EGT) 3290 (ebből 2890 beteg Németországban van), míg a világon 5086 betegre becsülik. 2017. november 30. óta a daklizumab-bétát az Európai Unión belül Ausztriában, Belgiumban, Dániában, az Egyesült Királyságban, Finnországban, Hollandiában, Írországon, Lengyelországban, Németországban, Norvégiában, Olaszországban Szlovéniában és Svédországban hozták forgalomba. Az eredeti indikáció a szklerózis multiplex relapszáló (RMS) formájában szenvedő felnőttek kezelése volt. A PRAC 2017. október 31-i (immun-mediált májsérülések miatti) felülvizsgálatának az eredményeképpen az indikáció azon szklerózis multiplex relapszáló (RMS) formájában szenvedő felnőttek kezelésére korlátozódott, akiknél legalább két betegségmódosító terápia (DMT) sikertelen volt, és akiknél további DMT ellenjavallt vagy nem megfelelő. A gyógyszer havi egyszeri, 150 mg-os adagokban alkalmazandó.

2018. február 20-án a Paul Ehrlich Institute (PEI) arról tájékoztatta az EMA-t, hogy 2016-ban illetve 2017-ben Németországban daklizumab bétával kezeltek öt beteget, és a terápia megkezdését követően a betegség romlását tapasztalták. Az akut kortikoszteroidok és/vagy a plazmaferezis nem javítottak a klinikai állapotot; agyi biopsziát vettek, amely masszív gyulladás nem várt leletét igazolta eozinofil granulociták jelenlétében (nem várt lelet SM-ben). Négy betegnél láz, leukocitózis, exantéma/bőrreakciók is jelentkeztek, amely megfelelhet az eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS) kritériumainak. Ezt követően február 22-én a PEI központi idegrendszeri érintettséggel járó immunmediált betegség két új esetéről számolt be.

A jelentett reakciók súlyossága és a biológiai valószínűség tekintetében az immunmediált encefalitisz kockázata és annak hatása a gyógyszer előny-kockázat egyensúlyára további vizsgálat tárgya, emellett a kockázatminimalizáló intézkedések az immunmediált központi idegrendszeri érintettség (encefalitisz) vonatkozásában további értékelés tárgya kell legyen.

2018. február 26-án a 726/2004/EK rendelet 20. cikke értelmében az Európai Bizottság véleményt kért az Ügynökségtől arra vonatkozóan, hogy a Zinbryta forgalombahozatali engedélyét fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e. Ezenfelül az Európai Bizottság felkérte az Ügynökséget, hogy véleményezze, amilyen hamar lehetséges, hogy szükség van-e átmeneti intézkedésekre a közegészség védelme érdekében.

### A PRAC tudományos értékelésének átfogó összegzése

A daklizumab béta feltételezhetően immunmodulációs mechanizmusok által fejti ki hatását SM-ben. Beszámoltak immunmediált vagy autoimmun betegségekről, többek között 1-es típusú diabétesz, kolitisz, autoimmun tireoiditisz, pankreatitisz, glomerulonefritisz előfordulásáról alacsony számban. Az autoimmun hemolitikus anémia összefüggését a daklizumab béta-kezeléssel már korábban igazolták.

Valószínű, hogy a gyógyszer immunmoduláns hatásai játszanak szerepet az immunmediált mellékhatások, például az autoimmun hepatitisz kialakulásában, és összefüggésben állhatnak a jelentett encefalitisz és/vagy meningoencefalitisz esetekkel.

A második időszakos biztonsági jelentésben (2016. november 27-től 2017. május 26-ig terjedő időszak) az autoimmun encefalitisz esetek és az egyéb immunmediált betegségek eseteinek áttekintése a jelentett immunmediált betegségek széles választékát mutatta (például szeronegatív artritisz, vér és vércépző szervek betegségei, pajzsmirigybetegségek, glomerulonefritisz, valamint bőr- és szubkután rendellenességek). Bár az egyes betegségekre vonatkozó egyedi jelentések abszolút száma alacsony volt, kumulatíván a daklizumab béta kezeléssel lehetséges összefüggésben álló autoimmun események száma szignifikáns volt. A forgalombahozatali engedély jogosultját megkérték, hogy további információt nyújtson be az ezen immunmediált események vonatkozásában a harmadik időszakos biztonsági jelentés számára. A harmadik időszakos biztonsági jelentésben (2017. május 27-től 2017. november 26-ig terjedő időszak) szintén előfordultak nem várt halálesetek, amelyek agyi érkatasztrófákhoz társultak, de nem állt rendelkezésre részletes információ, amely meggyőzően kizárta volna az encefalitisz lehetőségét.

Összesen 12 encefalitisz vagy encefalopátia esetet azonosítottak a szklerózis multiplex miatt daklizumab bétával kezelt betegek körében. Ezen esetek közül 10 nő, 1 férfi (és egy ismeretlen) volt, az életkorok 30 és 69 év között voltak; 9 eset Németországban, 2 az USA-ban és 1 Spanyolországban fordult elő. Minden eset spontán jelentésből származott, kivéve a spanyol esetet, amely egy klinikai vizsgálat kiterjesztéséből származott. Az esemény előtt alkalmazott adagok számáról két eset kivételével mindenhol beszámoltak: ez 1 és 8 adag között mozgott, kivéve a spanyol beteget, aki 4 éven keresztül kapott daklizumab bétát.

Néhány betegnek nem javult az állapota a kortikoszteroid-kezelés és/vagy a plazmaferézis ellenére, ezeknél a betegeknél agyi biopsziát vettek, amely masszív gyulladás nem várt leletét igazolta eozinofil granulocitákkal. Legalább 5 betegnek voltak az eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciónak (DRESS) megfelelő klinikai tünetei, közülük egyet bőrbopsziával megerősítettek, egy pedig nagyon valószínű volt.

Három eset fatális kimenetelű volt, ketten jelenleg is intubáltak, egynek 9,5 pontszáma van a kibővített rokkantsági status skálán (EDSS), egy felépült késői szövődmények jelentkezése mellett, 1 részben felépült, a megmaradt esetek pedig ismeretlen kimenetelűek.

A PRAC megvitatta az ezen nemkívánt reakciók ok-okozati kapcsolatának lehetőségét, valamint a lehetséges mechanizmust, amelyen keresztül ezek aktiválódhattak. Elismerték, hogy a daklizumab béta hatásmechanizmusa összetett. A daklizumab béta a nagy affinitású interleukin-2 (IL-2) receptor alfa-alegységéhez (CD25) kötődik. A daklizumab béta gátolja a CD25-öt (a nagy affinitású IL-2 receptor alfa-alegysége), ezáltal csökkenti a CD4+CD25+FoxP3+Treg számát és működését, és a CD56 NK-sejtek aktiválódását és növekedését idézi elő. Ezen hatás hátterében valószínűleg az aktivált T-sejtek által termelt túlzott mennyiségű IL-2 áll, amely nem tud a nagy affinitású IL-2 receptorhoz kötődni, de szabadon hozzákötődhet a közepes affinitású IL-2 receptorokhoz. A NK-sejtek aktiválódása és számának növekedése nagyobb citotoxikus válaszhoz vezet, ami szerepet játszhat az autoimmun hepatitisz vagy egyéb autoimmun betegségek patogenezisében. Ez egy valószínűsíthető mechanizmus, amely további vizsgálatot igényel.

Összefoglalva, 12 súlyos és potenciálisan fatális kimenetelű immunmediált esemény előfordulását jelentették központi idegrendszeri érintettséggel, amely kezdetben megfelel az SM relapszusának, és a későbbiekben nem várt neuropatológiai leletekkel magyarázható, főként gyulladásos folyamatokkal és eozinofil granulocitákkal a háttérben. Ezeket az eseteket renyhe progresszió és potenciálisan fatális kimenetel vagy fogyatékoság jellemzi. Ezen nemkívánt reakciók jelentkezése megjósolhatatlan, és ebben a stádiumban még semmilyen kockázatminimalizáló intézkedést nem azonosítottak.

Továbbá az időszakos biztonsági jelentés elemzése azt jelezte, hogy az immunmediált betegségek egy része a Zinbryta alkalmazását követően az agyon és a májon kívül egyéb szervnél jelentkezett. Bár az egyes betegségekre vonatkoztatott abszolút számok alacsonyak, ez aggályokat vet fel azzal kapcsolatban, hogy ezeket a betegségeket immunmediált hatások válthatják ki, és ok-okozati összefüggésben állhatnak a Zinbryta-val.

Megjegyezték, hogy három klinikai vizsgálat jelenleg is tart:

EXTEND: kiterjesztett vizsgálat a hatékonyság és a biztonságosság értékelésére a pivotál vizsgálatokban részt vett betegek körében. Ezt a vizsgálatot 9 országban végzik több mint 400 beteg részvételével. Az előző betérésztés következtetései miatt és a betegek klinikai jellemzői alapján a forgalombahozatali engedély jogosultja már 2018. januárban úgy döntött, hogy 2018. március 30-án leállítja a vizsgálatot.

SUSTAIN: Egy 3b fázisú nyílt vizsgálat a daklizumab béta hatékonyságának és biztonságosságának értékelésére a natalizumabról áttérő betegek körében 5 országban, közülük 3 az EU-ban (Németország, Olaszország és Nagy-Britannia). Jelenleg nincs aktív beteg;

ZEUS: nem intervenciós vizsgálat Németországban jelenleg 609 beteg bevonásával. A forgalombahozatali engedély jogosultja a vizsgálat befejezését tervezi a termék felfüggesztése miatt az EU-ban.

A PRAC gondosan mérlegelte a fent leírt eseteket, a nemkívánt események valószínű hatásmechanizmusát a Zinbryta-val kapcsolatba hozható lehetséges autoimmun vagy immunmediált reakciókkal együtt, a termék hatásmechanizmusát, a biológiai valószínűséget, és azt, hogy semmilyen kockázatminimalizáló intézkedésről nem mondható meg előre, hogy megelőzné a kockázatok előfordulását a daklizumab bétával kezelt betegek körében ebben a stádiumban. A fentiek fényében valamint a rendelkezésre álló adatok gondos mérlegelése után a PRAC ebben a stádiumban azon a véleményen volt, hogy a készítmény előny-kockázat profilja a továbbiakban nem kedvező, és sürgős intézkedések szükségesek a 726/2004/EK rendelet 20. cikke (3) bekezdésének megfelelően, a 2001/83/EK irányelv 116. és 117. cikkeiben megfogalmazott elvek figyelembevételével. A Zinbryta alkalmazását és forgalombahozatali engedélyét fel kell függeszteni, és a gyógyszer gyártási tételét be kell vonni a piacról a gyógyszerügyi és a kórházi szintig.

Továbbá ne kezdje el új beteg a Zinbryta alkalmazását. Az egészségügyi szakemberek lépjenek kapcsolatba a jelenleg Zinbryta-val kezelt betegekkel, és sürgősen állítsák le a kezelést, valamint mérlegeljék az alternatívákat. A kezelést abbahagyó betegeket legalább 6 hónapon keresztül után kell követni, mivel a tünetek jelentkezhetnek a Zinbryta-kezelés megszakítása után.

A PRAC mérlegelte az alternatív kezelési lehetőségeket a betegség különböző stádiumaira vagy megjelenési formáira vonatkozóan. Továbbá a PRAC mérlegelte, hogy azoknál a betegeknél, akiknek a betegsége jól kontrollált daklizumab bétával, a kezelés megszakítása relapsushoz vezethet, de azon a véleményen volt, hogy az autoimmun vagy immunmediált reakciók súlyos kockázata meghaladja azt előnyt, amelyet a daklizumab béta a relapszusos betegek számára hozhat az engedélyezett javallatokban.

Megjegyezték, hogy jelenleg folyamatban vannak klinikai vizsgálatok, amellyel kapcsolatban a forgalombahozatali engedély jogosultja tájékoztatta a PRAC-t, hogy a daklizumab bétával való kezelést le fogják állítani. Az ezen klinikai vizsgálatok ellenőrzési felügyeletéért felelős nemzeti illetékes hatóságok ennek megfelelően kell eljárjanak.

## A PRAC ajánlásának indoklása

mivel:

- A PRAC megvizsgálta a Zinbryta-ra (daklizumab) vonatkozóan a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerint indított, a farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást, különösen az átmeneti intézkedések szükségével kapcsolatosan a 726/2004/EK rendelet 20. cikke (3) bekezdésének megfelelően, a 2001/83/EK irányelv 116. és 117. cikkeiben megfogalmazott elvek figyelembevételével.
- A PRAC áttekintette a rendelkezésre álló adatok egészét a Zinbryta-kezelés során fellépő, központi idegrendszeri érintettséggel járó immunmediált betegségek teljes kockázatával kapcsolatban, beleértve a forgalombahozatali engedély jogosultja által írásban és szóbeli magyarázat formájában közölt adatokat a súlyos encefalitisz és meningoencefalitisz 12 esetére vonatkozóan (amelyek közül három fatális kimenetelű volt), amelyekről a kezdeti forgalombahozatali engedélyezés és klinikai vizsgálatokból származó biztonságossági adatok óta számoltak be. A PRAC megállapította, hogy ezek a nemkívánt reakciók ok-okozati összefüggésben állhatnak a Zinbryta-val.
- Ezenfelül a PRAC értékelte a Zinbryta-val összefüggő ismert súlyos immunmediált májtoxicitást, valamint az agyon és a májon kívül egyéb szerveket érintő lehetséges immunmediált károsodásokat is.
- A fentiek tekintetében a PRAC megállapította, hogy a Zinbryta előny-kockázat egyensúlya a továbbiakban nem kedvező és sürgős intézkedések szükségesek a betegek védelme érdekében.
- A PRAC javasolta a Zinbryta alkalmazásának és a forgalombahozatali engedélyének felfüggesztését, illetve a gyógyszer gyártási tételeinek piacról való bevonását a gyógyszerári és a kórházi szintig.
- Továbbá a PRAC javasolta, hogy küldjenek ki egy tájékoztatót az egészségügyi szakemberek számára, amelyben az egészségügyi szakembereket információval látják el a Zinbryta-val kapcsolatos kockázatokra vonatkozóan, valamint utasításokat adnak a kezelés befejezésével és a Zinbryta-val kezelt betegek utánkövetésével kapcsolatban.