

## **Anness I**

### **Konkluzjonijiet xjentifici**

## Konklużjonijiet xjentifiċi

Daclizumab beta huwa antikorp monoklonali IgG1 umanizzat li jimmmodula s-sinjalar ta' IL-2 billi jimblokka s-sinjalar ta' riċetturi ta' IL-2 b'affinità għolja, dipendenti fuq is-CD25, li jwassal għal livelli oħla ta' IL-2 disponibbli għal sinjalar permezz tar-riċettur ta' IL-2 b'affinità intermedja. L-effetti ewlenin ta' din il-modulazzjoni tal-passaġġ ta' IL-2 potenzjalment relatata mal-effetti terapewtiċi ta' daclizumab beta fl-isklerozi multipla (SM) jinkludu antagoniżmu selettiv tar-rispons taċ-ċelloli T attivati, u l-espansjoni ta' ġcelli qattila naturali (NK) CD56<sup>bright</sup> immunoregulatorji, li ntweri li jnaqqsu b'mod selettiv iċ-ċelloli T attivati. Flimkien, dawn l-effetti immunomodulatorji ta' daclizumab beta huma maħsuba li jnaqqsu l-patoloġija tas-sistema nervuża centrali (CNS) fl-SM u b'hekk inaqqsu l-okkorrenza ta' rikaduti u l-progressjoni tad-diżabilità.

Zinbryta (daclizumab beta) ilu awtorizzat fl-Unjoni Ewropea (UE) sa mill-1 ta' Lulju 2016. Minn Novembru 2017, 2,251 pazjent irċevew Zinbryta fil-programm ta' žvilupp kliniku. L-esponenti ta' wara t-tqegħid fis-suq fiż-Żona Ekonomika Ewropea (ŻEE) huwa stmat li hu ta' 3,290 pazjent (li minnhom madwar 2,890 pazjent fil-Ġermanja) u fid-dinja kollha 5,086 pazjent. Fl-Unjoni Ewropea, sa mit-30 ta' Novembru 2017, daclizumab beta ġie kkummerċjalizzat fl-Awstrija, fl-Belġju, fid-Danimarka, fil-Finlandja, fil-Ġermanja, fl-Irlanda, fl-Italja, fin-Netherlands, fin-Norveġja, fil-Polonja, fis-Slovenja, fl-Iż-żejt u fir-Renju Unit. Fil-bidu ġie indikat f'pazjenti adulti għall-kura ta' forom ta' rikaduta ta' sklerozi multipla (RMS). Reviżjoni tal-PRAC konkluża fil-31 ta' Ottubru 2017 (minħabba kažijiet ta' hsara fil-fwied medjata mis-sistema immunitarja) waslet għar-restrizzjoni tal-indikazzjoni għall-kura ta' pazjenti adulti b'forom ta' rikaduta ta' sklerozi multipla li fil-passat kellhom rispons inadegwat għal minn tal-inqas żewġ terapiji li jimmodifikaw il-marda (DMTs) u li għal min kura bi kwalunkwe DMT oħra hija kontraindikata jew inkella mhijiex adegwata. Jiġi amministrat bħala doža ta' 150 mg taħt il-ġilda darba fix-xahar.

Fl-20 ta' Frar 2018, il-Paul Ehrlich Institute (PEI) informa l-ill-EMA dwar ħames pazjenti li kienu ngħataw kura b'daclizumab beta fl-2016 u fl-2017 fil-Ġermanja, u li esperjenzaw aggravar tal-marda wara l-bidu tat-terapija. L-għoti ta' kortikosterojdi u/jew ta' plażmafereżi akuti ma tejbux is-sitwazzjoni klinika; inkisbu bijopsji tal-moħħi, li wrew sejba mhux mistennija ta' infjammazzjoni massiva bi granuloċċi oesofiniliċi (mhux mistennija f'pazjenti b'SM). Erba' mill-ħames pazjenti kellhom ukoll deni, lewkoċitożi, raxx/reazzjonijiet tal-ġilda, u b'hekk potenzjalment issodisfaw il-kriterji għal DRESS. Barra minn hekk fit-22 ta' Frar, il-PEI għarraf dwar żewġ kažijiet godda ta' mard medjat mis-sistema immunitarja bl-invoviment tas-CNS.

Minħabba l-gravità tar-reazzjonijiet irrapportati u l-plawsibilità bijoloġika, għandu jiġi investigat ir-riskju ta' enċefalite medjata mis-sistema immunitarja u l-impatt tagħha fuq il-bilanċ bejn ir-riskji u l-benefiċċċi tal-prodott mediciinali, u għandha tiġi vvalutata wkoll l-adegwatezza tal-miżuri tal-imminimizzar tar-riskju fir-rigward tal-invoviment tas-CNS medjat mis-sistema immunitarja (enċefalite).

Fis-26 ta' Frar 2018, skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, il-Kummissjoni Ewropea talbet l-opinjoni tal-Äġenzija dwar jekk l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Zinbryta għandhiex tinżamm, tinbidel, tiġi sospiża jew revokata. Barra minn hekk, il-Kummissjoni Ewropea talbet lill-Äġenzija sabiex, malajr kemm jista' jkun, tagħti l-opinjoni tagħha dwar jekk kienx hemm bżonn ta' miżuri proviżorji biex tiġi mħarsa s-saħħha pubblika.

## Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mill-PRAC

Daclizumab beta huwa maħsub li jeżerċita l-attività tiegħu fl-SM permezz ta' mekkaniżmi immunomodulatorji. Kien hemm għadd żgħir ta' rapporti ta' kundizzjonijiet awtoimmuni jew medjati

mis-sistema immunitarja bħal fost oħrajn, dijabete tat-tip I, kolite, tirojodite awtoimmuni, pankreatite u glomerulonefrite. L-anemija emolitika awtoimmuni digà hija magħrufa li hija relatata mal-kura b'daclizumab beta. Huwa plawsibbli li l-effetti immunomodulatorji tal-mediċina huma involuti fl-effetti negattivi medjati mis-sistema immunitarja, bħall-epatite awtoimmuni, u jistgħu jkunu relatati mal-kažijiet ta' enċefalite u/jew ta' meningoenċefalite rrapporati.

Fit-tieni PSUR (perjodu mis-27 ta' Novembru 2016 - 26 ta' Mejju 2017), ir-reviżjoni ta' kažijiet ta' enċefalite awtoimmuni u ta' kažijiet oħra ta' disturbi relatati mas-sistema immunitarja wrew li kien hemm varjetà wiesgħa ta' disturbi medjati mis-sistema immunitarja rrapporati (bħall-artrite seronegattiva, abnormalitajiet tad-demm, disturbi fit-tirojde, glomerulonefrite u disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda). Ghalkemm l-ġhadd assolut tar-rapporti individwali għal kull disturb kien wieħed baxx, b'mod kumulattiv kien hemm għadd sinifikanti ta' avvenimenti awtoimmuni possibbilment relatati mal-kura b'daclizumab beta. II-MAH kien intalab jipprovd aktar informazzjoni dwar dawn l-avvenimenti medjati mis-sistema immunitarja fit-tielet PSUR. Mit-tielet PSUR (perjodu mis-27 ta' Mejju 2017 - 26 ta' Novembru 2017), kien hemm ukoll xi kažijiet ta' mwiet mhux mistennija, attribwiti għal aċċidenti cerebrovaskulari, iżda ma kienx hemm informazzjoni dettaljata dwarhom li tippermetti l-eskluzjoni konkluusiva ta' enċefalite.

B'mod ġenerali, ġew identifikati 12-il kaž ta' enċefalite jew ta' enċefalopatija f'pazjenti li ngħataw kura b'daclizumab beta għal sklerozi multipla. Dawn il-kažijiet kienu jinkludu 10 nisa, raġel 1 (u kaž 1 mhux magħruf), ta' bejn it-30 u d-69 sena; 9 kažijiet seħħew fil-Ġermanja, 2 fl-Istati Uniti tal-Amerika u 1 fi Spanja. Il-kažijiet kollha kienu rapporti spontanji, ħlief għall-kaž Spanjol li ġie minn estensjoni ta' prova klinika. L-ġhadd ta' doži li ngħataw qabel l-avveniment kien irrapportat fil-kažijiet kollha ħlief f'żewġ kažijiet; kien ivarja bejn doža 1 u 8 doži, ħlief għall-pazjent Spanjol li kien irċieva daclizumab beta għal erba' snin.

Uħud minn dawn il-pazjenti ma marrux għall-aħjar minkejja l-kura b'kortikosterojdi u/jew bi plażmaferesi; f'dawn il-pazjenti nkisbu bijopsiji tal-moħħ, li wrew sejba mhux mistennija ta' infjammazzjoni massiva bi granuloċċi eosinofiliċi. Tal-anqas ħamsa minn dawn il-pazjenti kellhom sintomi kliniči kompatibbli ma' 'raxy minħabba l-mediċina b'eosinofilja u sintomi sistemiċi' (DRESS), u kaž minnhom kien ikkonfermat permezz ta' bijopsija tal-ġilda u f'kaž wieħed kien hemm suspett kbir ta' dan.

Tlieta minn dawn il-kažijiet kellhom eżitu fatali, 2 kažijiet għadhom intubati, 1 għandu punteggj ta' 9.5 fuq l-Iskala tal-Istat Mifrux tad-Diżabilità (EDSS), 1 irkupra b'sintomi bħala konsegwenza tal-marda, 1 irkupra parzjalment, u l-eżitu tal-kažijiet li fadal muwiex magħruf.

II-PRAC iddiskuta l-possibbiltà tar-relazzjoni kawżali ta' dawn ir-reazzjonijiet avversi, kif ukoll il-mekkaniżmu possibbli li permezz tiegħu setgħu ġew attivati. Ĝie rikonoxxut li l-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' daclizumab beta huwa kumpless. Daclizumab beta jingħaqad mas-subunità-alfa (CD25) tar-riċettur ta' interleukin-2 (IL-2) b'affinità għolja. Daclizumab beta jimblokka s-CD25 (subunità alfa tar-riċettur ta' IL-2 b'affinità għolja), u b'hekk inaqqs l-ġhadd u l-funzjoni ta' CD4+CD25+FoxP3+Treg u jiproduċi attivazzjoni u espansjoni ta' ċelloli NK CD56. Dan l-effett huwa probabbilment medjat permezz ta' IL-2 żejjed prodott minn ċelloli T attivati li ma jistgħu jeħlu ma' riċetturi ta' IL-2 b'affinità għolja, iżda huwa disponibbli biex jeħel ma' riċetturi ta' IL-2 b'affinità intermedja. L-attivazzjoni u l-espansjoni taċ-ċelloli NK jistgħu jwasslu għal respons čitotossiku oħla li jista' jkun involut fil-patoġenesis tal-epatite awtoimmuni u mard awtoimmuni ieħor. Dan huwa potenzjalment mekkaniżmu plawsibbli li jeħtieg investigazzjoni ulterjuri.

Fil-qosor, ġew irrapportati 12-il kaž ta' avvenimenti serji u potenzjalment fatali medjati mis-sistema immunitarja li jinvolvu s-CNS, b'sintomi inizjalment kompatibbli mar-rikaduta ta' SM u aktar tard spjegati minn sejbiet mhux mistennija fin-newropatoloġija, bi proċess predominant infjammatorju u granuloċċi oesofiniliċi. Dawn il-kažijiet huma karakterizzati minn progressjoni fit-tul u eżitu

potenzjalment fatali jew inkapaċitanti. Din ir-reazzjoni avversa tidher imprevedibbli u f'dan l-istadju ma' ġiet identifikata l-ebda miżura biex jitnaqqas ir-riskju.

Barra minn hekk, l-analizi tad-data tal-PSUR indikat li ġew rapportati firxa ta' disturbī medjati mis-sistema immunitarja f'organi oħra minbarra fil-moħħ u fil-fwied wara l-użu ta' Zinbryta. Filwaqt li l-ġħadd assolut għal kull disturb huwa wieħed baxx, dan iqajjem tkhassib li dawn id-disturbi jistgħu jkunu kkawżati minn effetti medjati mis-sistema immunitarja u jistgħu jkunu kawżalment assoċjati ma' Zinbryta.

Ġie nnotat li bħalissa għaddejjin tliet studji Kliniči:

**EXTEND:** studju ta' estensjoni biex tiġi vvalutata l-effikaċja u s-sigurtà f'pazjenti mill-istudji pivotali. Ghadu għaddej f'9 pajjiżi b'aktar minn 400 pazjent. Minħabba l-konklużjoni tar-riferiment preċedenti u abbaži tal-karatteristiċi kliniči tal-pazjenti, f'Jannar 2018 il-MAH kien digħi ddecieda li sat-30 ta' Marzu 2018 din il-prova titwaqqaf;

**SUSTAIN:** Studju bi prova miftuħa tal-faži 3b biex tiġi vvalutata l-effikaċja u s-sigurtà ta' daclizumab beta f'pazjenti li jaqilbu minn natalizumab f'ħames pajjiżi, tlieta fl-UE (DE, IT u r-Renju Unit). Ma hemmx pajjenti attivi;

**ZEUS:** studju mingħajr intervent fil-Ğermanja b'609 pazjenti attwalment reġistrati. Bħala riżultat tas-sospensjoni tal-prodott fl-UE l-MAH qed jippjana li jittemma l-istudju.

Il-PRAC qies bir-reqqa l-każijiet deskritti hawn fuq, il-mekkaniżmu ta' azzjoni probabbli għal dawn l-avvenimenti avversi, flimkien mal-potenzjal għal reazzjonijiet awtoimmuni jew medjati mis-sistema immunitarja li jidhru assoċjati ma' Zinbryta, il-mekkaniżmu ta' azzjoni tal-prodott, il-plawsibilità bijoloġika, u li f'dan l-istadju ma hemm prevista l-ebda attivitā tal-imminimizzar tar-riskju (RMMs) biex tiġi evitata l-okkorrenza ta' dawn ir-riskji f'pazjenti fuq kura b'daclizumab beta. Fid-dawl ta' dak kollu li ntqal hawn fuq u wara li vvaluta bir-reqqa d-data kollha disponibbli, il-PRAC qies li f'dan l-istadju l-bilanċ bejn ir-riskji u l-benefiċċji tal-prodott ma għadux aktar favorevoli u li hemm bżonn ta' miżuri urġenti skont l-Artikolu 20(3) tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, filwaqt li jitqiesu r-raġunijiet stabbiliti fl-Artikoli 116 u 117 tad-Direttiva 2001/83/KE, biex jiġu mħarsa l-pazjenti. L-użu u l-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Zinbryta għandhom jiġu sospiżi u l-prodott għandu jiġi rtirat mis-suq fil-livell ta' spiżeriji u ta' sptarrijiet.

Barra minn hekk, ebda pazjent ġdid ma għandu jibda kura b'Zinbryta. Il-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħha għandhom jikkuntattjaw lill-pazjenti li bħalissa qed jingħataw kura b'Zinbryta u għandhom iwaqqfu l-kura tagħhom u jikkunsidraw alternattivi bħala kwistjoni ta' urġenza. Il-pazjenti li jwaqqfu l-kura għandhom jiġu segwiti għal mill-inqas 6 xhur, minħabba li s-sintomi jistgħu jfeġġu wara t-twaqqif tal-kura b'Zinbryta.

Il-PRAC qies l-għażiż ta' kura alternattivi għall-istadji jew għall-manifestazzjonijiet differenti tal-marda. Barra minn hekk, il-PRAC qies li l-interruzzjoni tal-kura f'pazjenti li l-marda tagħhom tkun ikkontrollata tajjeb b'daclizumab beta tista' tikkawża rikaduta, iżda qies li r-riskju serju ta' reazzjonijiet awtoimmuni jew medjati mis-sistema immunitarja jegħleb il-benefiċċju li daclizumab beta jista' jkollu għal pazjenti li jkunu rkadew eligibbli għall-indikazzjoni awtorizzata.

Ġie nnotat li għad hemm studji kliniči għaddejjin li dwarhom il-MAH għarraf lill-PRAC li l-kura b'daclizumab beta sejra titwaqqaf. L-awtoritajiet nazzjonali kompetenti responsabbli għas-sorveljanza regolatorja ta' dawn l-istudji kliniči għandhom jaġixxu skont dan.

## Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC

Billi

- II-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 bħala riżultat ta' data dwar il-farmakoviġilanza għal Zinbryta, b'mod partikolari rigward il-ħtieġa għal mżuri proviżorji skont l-Artikolu 20(3) tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, filwaqt li jitqiesu r-raġunijiet stabbiliti fl-Artikoli 116 u 117 tad-Direttiva 2001/83/KE.
- II-PRAC irreveda t-tatalit-tad-data disponibbli, inkluża d-data pprovduta mid-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq bil-miktub u fi spjegazzjoni orali dwar it-12-il kaž ta' encefalite serja u ta' meningoencefalite (li tlieta minnhom kienu fatali) irrapportati mill-awtorizzazzjoni inizjali għat-tqegħid fis-suq kif ukoll data dwar is-sigurtà minn provi kliniči, fir-rigward tar-riskju globali ta' disturbi medjati mis-sistema immunitarja b'involviment tas-CNS waqt il-kura b'Zinbryta. II-PRAC ikkonkluda li dawn ir-reazzjonijiet avversi jistgħu jkunu kawżjalment assoċjati ma' Zinbryta.
- Barra minn hekk, il-PRAC qies ukoll it-tossiċità serja magħrufa fil-fwied medjata mis-sistema immunitarja b'Zinbryta kif ukoll disturbi oħra potenzjalment medjati mis-sistema immunitarja li jaftettaw organi oħra minbarra lill-moħħ jew lill-fwied.
- Fid-dawl ta' dan li ntqal hawn fuq, il-PRAC iqis li l-bilanċ bejn ir-riskji u l-benefiċċji ta' Zinbryta ma għadux favorevoli u li hemm bżonn ta' mżuri urġenti għall-ħarsien tal-pazjenti.
- II-PRAC irrakkomanda s-sospensjoni tal-użu u tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Zinbryta, u għall-irtirar tal-lottijiet kollha tal-prodott medicinali mis-suq fil-livell ta' spiżeriji u ta' sptarrijiet.
- Barra minn hekk, il-PRAC irrakkomanda t-tixrid ta' komunikazzjoni għall-professjonal fil-qasam tal-kura tas-saħħha biex dawn jiġu mgħarrfa dwar ir-riskji relatati ma' Zinbryta u sabiex jingħataw struzzjonijiet relatati mal-waqfien tal-kura u mas-segwitu tal-pazjenti li jkunu rċeveli Zinbryta.