

## **Anhang I**

### **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Daclizumab beta ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, der die IL-2-Signalübertragung moduliert, indem er CD25-abhängige, hoch affine IL-2-Rezeptorsignale blockiert. Dies führt zu höheren IL-2-Spiegeln, die dann für die Signalübertragung durch den intermediär affinen IL-2-Rezeptor zur Verfügung stehen. Die Haupteffekte dieser Modulation des IL-2-Signalwegs, die potenziell im Zusammenhang mit den therapeutischen Wirkungen von Daclizumab beta bei Multipler Sklerose (MS) stehen, umfassen den selektiven Antagonismus von aktivierten T-Zell-Antworten und die Expansion der immunregulatorischen CD56<sup>bright</sup> natürlichen Killerzellen (NK), die nachweislich aktivierte T-Zellen selektiv reduzieren. Man geht davon aus, dass diese immunmodulatorischen Effekte von Daclizumab beta zusammen genommen die Pathologie des zentralen Nervensystems (ZNS) bei MS verringern und dadurch das Auftreten von Schüben und das Fortschreiten der Behinderung senken.

Zinbryta (Daclizumab beta) ist seit dem 1. Juli 2016 in der Europäischen Union (EU) zugelassen. Seit November 2017 haben 2 251 Patienten Zinbryta im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms erhalten. Die Exposition nach der Markteinführung im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) wird auf 3 290 Patienten (davon 2 890 in Deutschland) und weltweit auf 5 086 Patienten geschätzt. Ab dem 30. November wurde Daclizumab beta in Belgien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Irland, Italien, der Niederlande, Norwegen, Österreich, Polen, Schweden, Slowenien sowie im Vereinigten Königreich in Verkehr gebracht. Es war ursprünglich bei erwachsenen Patienten zur Behandlung von schubförmig verlaufenden Formen der multiplen Sklerose (RMS) angezeigt. Eine am 31. Oktober 2017 abgeschlossene Überprüfung durch den Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) (aufgrund von Fällen immunvermittelter Leberschädigung) führte zu der Beschränkung der Indikation auf die Behandlung von schubförmig verlaufenden Formen der Multiplen Sklerose bei erwachsenen Patienten, die auf mindestens zwei krankheitsmodifizierende Therapien (DMT) unzureichend angesprochen haben und bei denen eine Behandlung mit einer anderen DMT kontraindiziert oder anderweitig nicht geeignet ist. Zinbryta wird als 150 mg-Dosis einmal pro Monat unter die Haut gegeben.

Am 20. Februar 2018 informierte das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) die EMA über fünf Patienten, die in den Jahren 2016 und 2017 mit Daclizumab beta in Deutschland behandelt worden waren und bei denen es nach Einleitung der Therapie zu einer Exazerbation der Erkrankung gekommen war. Weder eine Verabreichung akuter Corticosteroide, noch eine Plasmapherese führte zu einer Verbesserung der klinischen Situation. Es wurden Hirnbiopsien genommen, die als unerwarteten Befund eine massive Entzündung mit eosinophilen Granulozyten (bei MS-Patienten unerwartet) ergaben. Bei vier der fünf Patienten traten außerdem Fieber, Leukozytose, Exanthem bzw. Hautreaktionen auf, so dass potenziell die Kriterien für ein DRESS erfüllt waren. Des Weiteren informierte das PEI am 22. Februar über 2 neue Fälle von immunvermittelter Erkrankung mit ZNS-Beteiligung.

In Anbetracht der Schwere der berichteten Reaktionen und der biologischen Plausibilität sollte das Risiko für eine immunvermittelte Enzephalitis und dessen Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels untersucht werden. Darüber hinaus muss die Angemessenheit der Maßnahmen zur Risikominimierung in Bezug auf eine immunvermittelte ZNS-Beteiligung (Enzephalitis) beurteilt werden.

Am 26. Februar 2018 ersuchte die Europäische Kommission gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 die Agentur um ein Gutachten bezüglich der Frage, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Zinbryta aufrecht erhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollte. Darüber hinaus ersuchte die Europäische Kommission die Agentur um eine möglichst baldige Stellungnahme bezüglich der Frage, ob vorläufige Maßnahmen notwendig seien, um die öffentliche Gesundheit zu schützen.

## Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

Es wird angenommen, dass die Wirkung von Daclizumab beta bei MS auf immunmodulatorischen Mechanismen beruht. Unter anderem wurden für immunvermittelte oder Autoimmunerkrankungen wie Typ-1-Diabetes, Colitis, Autoimmun-Thyroiditis, -Pankreatitis und -Glomerulonephritis geringe Fallzahlen berichtet. Ein Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Daclizumab beta und autoimmunhämolytischer Anämie ist bereits bekannt. Es ist plausibel, dass die immunmodulatorischen Wirkungen des Arzneimittels eine Rolle bei den immunvermittelten Nebenwirkungen, wie etwa Autoimmunhepatitis, spielen und mit den berichteten Fällen von Enzephalitis und/oder Meningoenzephalitis in Zusammenhang stehen könnten.

Im zweiten PSUR (Zeitraum 27. November 2016 - 26. Mai 2017) ergab die Überprüfung der Fälle von Autoimmunenzephalitis und der Fälle anderer immunologischer Erkrankungen ein breites Spektrum der berichteten immunvermittelten Erkrankungen (z. B. umfassende seronegative Arthritis, hämatologische Dyskrasien, Schilddrüsenerkrankungen, Glomerulonephritis sowie kutane und subkutane Erkrankungen). Auch wenn die absolute Zahl der jeweiligen Berichte über jede Erkrankung für sich genommen gering war, gab es kumulativ jedoch eine erhebliche Anzahl von Autoimmunereignissen, die möglicherweise mit der Behandlung mit Daclizumab beta in Zusammenhang stehen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurde um weitere Informationen über diese immunvermittelten Ereignisse ersucht, die im dritten PSUR vorgelegt wurden. Aus dem dritten PSUR (Zeitraum 27. Mai 2017 - 26. November 2017) gingen außerdem einige unerwartete Todesfälle hervor, die auf einen zerebrovaskulären Insult zurückgeführt wurden. Hierzu wurden jedoch keine ausführlichen Angaben vorgelegt, so dass eine Enzephalitis nicht endgültig ausgeschlossen werden kann.

Insgesamt wurden bei Patienten, die mit Daclizumab beta gegen Multiple Sklerose behandelt wurden, 12 Fälle von Enzephalitis oder Enzephalopathie ermittelt. Diese Fälle betrafen 10 Frauen, 1 Mann (und 1 Person mit unbekanntem Geschlecht) im Alter zwischen 30 und 69 Jahren; von diesen Fällen traten 9 in Deutschland, 2 in den USA und 1 in Spanien auf. In allen Fällen handelte es sich um Spontanmeldungen, mit Ausnahme des Falles in Spanien, der im Rahmen der Verlängerung einer klinischen Studie gemeldet wurde. Die Anzahl der vor dem Ereignis verabreichten Dosen wurde in allen außer zwei Fällen berichtet. Sie lag zwischen 1 und 8 Dosen, ausgenommen im Falle des spanischen Patienten, der Daclizumab beta über 4 Jahre erhalten hatte.

Bei einigen der betroffenen Patienten trat trotz einer Behandlung mit Corticosteroiden und/oder Plasmapherese keine Besserung ein. Bei diesen Patienten wurden Hirnbiopsien genommen, die als unerwarteten Befund eine massive Entzündung mit eosinophilen Granulozyten ergab. Mindestens 5 dieser Patienten zeigten klinische Symptome, die im Einklang mit einem Arzneimittellexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS-Syndrom) stehen. Bei einem der Patienten konnte dies durch eine Hautbiopsie bestätigt werden, bei einem weiteren Patienten bestand ein entsprechender dringender Verdacht.

Drei der Fälle verliefen letal, 2 Patienten sind weiterhin intubiert, 1 weist einen EDSS (*Expanded Disability Status Scale*)-Score von 9,5 auf, 1 erholte sich mit Folgeerscheinungen und 1 Patient erholte sich teilweise. In den übrigen Fällen ist der Ausgang unbekannt.

Der PRAC erörterte die Möglichkeit eines kausalen Zusammenhangs bei diesen unerwünschten Reaktionen sowie den potenziellen Mechanismus, durch den diese möglicherweise ausgelöst worden sein könnten. Es wurde darauf hingewiesen, dass der Wirkmechanismus von Daclizumab beta komplex ist. Daclizumab beta bindet an die Alpha-Untereinheit (CD25) des hoch affinen Interleukin-2 (IL-2)-Rezeptors. Daclizumab beta blockiert CD25 (Alpha-Untereinheit des hoch affinen IL-2-Rezeptors), verringert damit Anzahl und Funktion von CD4 + CD25 + FoxP3 + regulatorischen T-Zellen (TReg) und induziert eine Aktivierung und Expansion der CD56 NK-Zellen. Diese Wirkung wird wahrscheinlich

durch eine zu große Menge IL-2 vermittelt, die durch aktivierte T-Zellen produziert wird und nicht an hoch affine IL-2-Rezeptoren binden kann, aber für eine Bindung an intermediäre IL-2-Rezeptoren zur Verfügung steht. Die Aktivierung und Expansion von NK-Zellen führt möglicherweise zu einer stärkeren zytotoxischen Response, die unter Umständen bei der Pathogenese einer Autoimmunhepatitis und anderer Autoimmunerkrankungen eine Rolle spielt. Dies stellt potenziell einen plausiblen Mechanismus dar, den es näher zu untersuchen gilt.

Insgesamt wurden 12 Fälle schwerwiegender und potenziell letaler immunvermittelter Ereignisse mit ZNS-Beteiligung berichtet. Die beobachteten Symptome wurden initial auf einen MS-Schub zurückgeführt und ließen sich später durch unerwartete neuropathologische Befunde erklären, bei denen Entzündungsprozesse und eosinophile Granulozyten im Vordergrund standen. Diese Fälle zeichnen sich durch eine extrem langsame Progression sowie einen potenziell letalen Ausgang oder eine resultierende Behinderung aus. Diese unerwünschte Wirkung tritt unvorhersehbar auf, und bislang konnten keine Maßnahmen zur Minimierung des Risikos ermittelt werden.

Darüber hinaus ließ die Auswertung der PSUR-Daten darauf schließen, dass nach Anwendung von Zinbryta eine Reihe immunvermittelter Erkrankungen in anderen Organen als Hirn und Leber berichtet wurden. Auch wenn die absolute Fallzahl für jede einzelne Erkrankung gering ist, wirft dies doch Bedenken dahingehend auf, dass die Erkrankungen durch immunvermittelte Effekte induziert sein und in einem kausalen Zusammenhang mit Zinbryta stehen könnten.

Es wurde darauf hingewiesen, dass derzeit drei klinische Studien im Gange sind:

EXTEND: Verlängerungsstudie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten aus den Zulassungsstudien. Die Studie läuft noch in 9 Ländern mit mehr als 400 Patienten. Aufgrund der Schlussfolgerung des früheren Befassungsverfahrens und der klinischen Merkmale der Patienten beschloss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen bereits im Januar 2018, die Studie zum 30. März 2018 zu beenden;

SUSTAIN: Eine offene Phase-3b-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Sicherheit von Daclizumab beta bei Patienten, die von Natalizumab auf den Wirkstoff umgestellt wurden, in 5 Ländern, 3 davon in der EU (DE, IT und UK). Die Studie umfasst keine aktiven Patienten;

ZEUS: Nicht interventionelle Studie in Deutschland mit aktuell 609 eingeschlossenen Patienten. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen plant, die Studie aufgrund der Aussetzung der Genehmigung in der EU abzubrechen.

Der PRAC prüfte eingehend die oben beschriebenen Fälle, den wahrscheinlichen Wirkmechanismus bei den unerwünschten Ereignissen sowie das Potenzial für Autoimmun- oder immunvermittelte Reaktionen, das mit Zinbryta verbunden zu sein scheint, den Wirkmechanismus des Arzneimittels und die biologische Plausibilität. Er berücksichtigte, dass zum jetzigen Zeitpunkt keine Maßnahmen zur Risikominimierung (RMM) vorhersehbar sind, um ein Auftreten dieser Risiken bei Patienten unter Daclizumab beta zu verhindern. Vor dem Hintergrund aller vorstehenden Ausführungen und nach sorgfältiger Beurteilung sämtlicher vorliegenden Daten gelangte der PRAC zum gegenwärtigen Zeitpunkt zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels nicht länger günstig ist und dass gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) 726/2004 sowie unter Berücksichtigung der in Artikel 116 und 117 der Richtlinie 2001/83/EG dargelegten Gründe dringende Maßnahmen zum Schutz der Patienten erforderlich sind. Die Anwendung und Genehmigung für das Inverkehrbringen von Zinbryta ist auszusetzen, und das Arzneimittel ist auf Ebene der Apotheken und Krankenhäusern zurückzurufen und vom Markt zu nehmen.

Darüber hinaus sollten keine neuen Patienten eine Behandlung mit Zinbryta beginnen. Angehörige der Heilberufe sollten mit Patienten, die derzeit mit Zinbryta behandelt werden, Kontakt aufnehmen, deren Behandlung unverzüglich abbrechen und Alternativen in Erwägung ziehen. Patienten, bei denen die

Behandlung abgebrochen wird, sind mindestens 6 Monate lang nachzubeobachten, da auch nach dem Absetzen von Zinbryta noch Symptome auftreten können.

Der PRAC prüfte die alternativen Behandlungsoptionen für die verschiedenen Stadien bzw. Manifestationen der Erkrankung. Des Weiteren berücksichtigte der PRAC, dass eine Behandlungsunterbrechung bei Patienten, die unter Daclizumab beta gut eingestellt sind, neue Schübe auslösen kann. Seiner Auffassung nach überwiegt jedoch das schwerwiegende Risiko von Autoimmun- oder immunvermittelten Reaktionen gegenüber dem möglichen Nutzen von Daclizumab beta bei rezidierten Patienten, die für die zugelassene Indikation geeignet sind.

Es wurde darauf hingewiesen, dass der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen den PRAC davon in Kenntnis gesetzt hat, dass die Behandlung mit Daclizumab beta im Rahmen derzeit laufender klinischer Studien abgesetzt wird. Die zuständigen nationalen Behörden, die die Regulierungsaufsicht über diese klinischen Studien haben, sollten entsprechende Maßnahmen ergreifen.

### **Begründung für die Empfehlung des PRAC**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC prüfte das Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, das aufgrund von Pharmakovigilanzdaten für Zinbryta eingeleitet worden war, insbesondere im Hinblick auf die Erforderlichkeit vorläufiger Maßnahmen gemäß Artikel 20 Absatz 3 der Verordnung (EG) 726/2004 und unter Berücksichtigung der in Artikel 116 und 117 der Richtlinie 2001/83/EG dargelegten Gründe.
- Der PRAC prüfte sämtliche vorliegenden Daten, einschließlich der vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schriftlich vorgelegten Daten und den mündlich vorgetragenen Argumenten bezüglich der 12 Fälle von schwerwiegender Enzephalitis und Meningoenzephalitis (drei von diesen mit letalem Ausgang), die seit der Erstzulassung berichtet worden waren, sowie die Sicherheitsdaten aus klinischen Studien in Bezug auf das Gesamtrisiko für immunvermittelte Erkrankungen mit ZNS-Beteiligung unter der Behandlung mit Zinbryta. Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass diese unerwünschten Reaktionen in kausalem Zusammenhang mit Zinbryta stehen könnten.
- Des Weiteren berücksichtigte der PRAC auch die mit Zinbryta assoziierte bekannte schwerwiegende immunvermittelte Lebertoxizität sowie potenzielle andere immunvermittelte Erkrankungen anderer Organe als Hirn oder Leber.
- In Anbetracht der oben genannten Punkte vertrat der PRAC die Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Zinbryta nicht länger günstig ist und dass zum Schutz der Patienten dringende Maßnahmen erforderlich seien.
- Der PRAC empfahl, die Anwendung und Genehmigung für das Inverkehrbringen von Zinbryta auszusetzen und sämtliche Chargen des Arzneimittels bis zur Ebene von Apotheken und Krankenhäusern zurück zurufen und vom Markt zu nehmen.
- Darüber hinaus empfahl der PRAC die Verbreitung eines Schreibens an Angehörige der Heilberufe, um diese über die Risiken im Zusammenhang mit Zinbryta zu informieren und Anweisungen in Bezug auf das Absetzen der Behandlung sowie die Nachbeobachtung von Patienten, die Zinbryta erhalten haben, zu geben.