

**Anhang IV**  
**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

## **Wissenschaftliche Schlussfolgerungen**

Am 7. Juni 2017 wurde die Europäische Kommission über einen tödlichen Fall von fulminantem Leberversagen bei einem Patienten unterrichtet, der in einer laufenden Beobachtungsstudie mit Daclizumab behandelt wurde; dies trotz monatlicher Kontrolle der Leberfunktion gemäß den Empfehlungen in den Produktinformationen. Im ersten regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsbericht (PSUR) wurden zudem vier weitere Fälle von schweren Leberschäden bei klinischen Prüfungen gemeldet.

Erhöhungen von Transaminasen und schwere Leberschäden sind bekannte Risiken, die mit der Behandlung mit Zinbryta (Daclizumab) verbunden sind, und im Hinblick darauf wurden zum Zeitpunkt der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen verschiedene Maßnahmen zur Risikominimierung (RMM) umgesetzt, darunter die monatliche Kontrolle der Leberfunktion. Angesichts der Schwere der gemeldeten Reaktionen, die in einem Fall trotz Befolgung der RMM zu einem tödlichen Ausgang führte, gelangte die Europäische Kommission zu der Auffassung, dass die Auswirkungen des Risikos einer Leberschädigung auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels und die Angemessenheit der einschlägigen RMM überprüft werden sollten.

Daher leitete die Europäische Kommission am 9. Juni 2017 ein Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 aufgrund von Pharmakovigilanzdaten ein und bat den PRAC, die Auswirkungen der oben genannten Bedenken auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Zinbryta (Daclizumab) zu bewerten und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob die Genehmigung für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen.

### **Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC**

Zinbryta (Daclizumab) ist ein zentral zugelassenes Arzneimittel, das zu Beginn dieser Überprüfung zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) bei Erwachsenen Patienten angezeigt war.

Der PRAC berücksichtigte alle vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten zu Fällen von Leberschäden, die seit der Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgetreten sind, einschließlich eines kürzlich aufgetretenen Falls von fulminantem Leberversagen, sowie Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit aus klinischen Prüfungen zu Daclizumab im Hinblick auf das allgemeine Risiko für Leberschäden im Zusammenhang mit Daclizumab. Der PRAC berücksichtigte außerdem die Ansichten, die durch die im Laufe des Verfahrens zurate gezogenen Experten (wissenschaftliche Beratungsgruppe (SAG) im Bereich Neurologie) geäußert wurden.

Die Wirksamkeit von Daclizumab war in zwei Zulassungsstudien bei Patienten mit schubförmig remittierender Multipler Sklerose (RRMS) demonstriert worden, die zur Indikation schubförmige Multiple Sklerose geführt hatten. Ergebnisse aus beiden Studien zeigten klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Reduzierungen der Schubrate, des primären Wirksamkeitseindpunkts in jeder Studie. Die Behandlung mit Daclizumab führte außerdem zu einer klinisch bedeutsamen Verlangsamung der Anhäufung neurologischer Behinderungen; dies wurde anhand von Ergebnismessgrößen ermittelt, die sowohl auf Bewertungen durch die Ärzte als auch auf Patienteneinschätzungen basierten. Gestützt wurden diese klinischen Wirkungen durch robuste und wesentliche Behandlungseffekte bei der Reduzierung aller wichtigen Parameter in MRT (Magnetresonanztomographie)-Untersuchungen des Gehirns, die sich auf akute und chronische entzündliche sowie destruktive Krankheitsaktivität im Zentralnervensystem beziehen. Wenngleich Analysen von Subgruppen dieser Studien nur bedingt belastbar waren, zeigten diese keine statistisch signifikanten Unterschiede im Hinblick auf die wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse bei MS-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität im Vergleich zu Patienten mit niedriger Krankheitsaktivität.

Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass Daclizumab mit einem potenziell tödlichen Risiko einer immunvermittelten Leberschädigung einhergeht. Es konnte kein Zeitfenster für ein höheres Risiko ermittelt werden, und Fälle von Leberschäden sind während der gesamten Behandlung sowie bis zu 6 Monate nach der letzten Daclizumab-Dosis aufgetreten. Es konnten vom PRAC oder der SAG keine Risiko- bzw. prädiktiven Faktoren, die eine Rolle beim Auftreten von Leberschäden spielen könnten (wie z. B. Begleiterkrankungen, Zusammenhang mit der Dosis, Zeitpunkt, genetische oder biochemische Marker), festgestellt werden. Im Allgemeinen wird das Auftreten einer durch Daclizumab induzierten Leberschädigung angesichts der verfügbaren Daten als unvorhersehbar eingestuft.

Das Auftreten eines tödlichen Falles von fulminantem Leberversagen trotz Einhaltung der vor diesem Verfahren umgesetzten Maßnahmen zur Risikominimierung, einschließlich monatlicher Kontrolle der Leber, gab besonderen Anlass zu Bedenken. Der PRAC war daher der Auffassung, dass zusätzlich zu den vorläufigen Maßnahmen weitere Maßnahmen gerechtfertigt seien, um dieses Risiko zu minimieren und angesichts seines unvorhersehbaren und potenziell tödlichen Wesens die Anwendung des Arzneimittels zu beschränken.

Unter Berücksichtigung der Schlussfolgerungen der SAG, dass die Anwendung des Arzneimittels auf Patienten beschränkt werden sollte, für die eine Behandlung mit anderen krankheitsmodifizierenden Therapien (DMT) nicht geeignet ist, war der PRAC der Auffassung, dass eine Ermittlung von Subgruppen innerhalb der Zielpopulation (d. h. mit hochaktiver Krankheit und mit schnell fortschreitender schwerer Erkrankung) nicht gerechtfertigt war und dass die Anwendungsbeschränkung für alle Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose gelten würde, bei denen eine Behandlung mit anderen DMT nicht geeignet ist. Daher empfahl der PRAC, die Indikation von Daclizumab auf die Behandlung der schubförmigen Multiplen Sklerose bei Erwachsenen zu beschränken, die unzureichend auf mindestens zwei DMT angesprochen haben und bei denen eine Behandlung mit einer anderen DMT kontraindiziert bzw. anderweitig nicht geeignet ist.

Darüber hinaus war der PRAC angesichts des Mangels an klinischen Daten zu Patienten mit vorbestehenden signifikanten Lebererkrankungen, der von einem Ausschluss dieser Patienten aus klinischen Prüfungen herrührt, der Schwere der die Leber betreffenden Nebenwirkung und der erhöhten Anfälligkeit von Patienten mit zugrunde liegender Lebererkrankung für eine Verschlechterung der Leberinsuffizienz der Ansicht, dass Daclizumab bei allen Patienten mit vorbestehenden Lebererkrankungen bzw. vorbestehender Leberinsuffizienz kontraindiziert sein sollte.

Man stellte außerdem fest, dass bei dem kürzlich aufgetretenen tödlichen Fall sowie bei einem der zuerkannten Fälle eine Autoimmunthyreoiditis berichtet wurde. Angesichts der Tatsache, dass in klinischen Prüfungen immunvermittelte Erkrankungen und Autoimmunerkrankungen berichtet wurden und dass die Auswirkungen von Daclizumab auf andere Autoimmunerkrankungen sowie die Rolle einer solchen Erkrankung auf eine durch Daclizumab induzierte Leberschädigung unbekannt sind (wie auch von der SAG betont wurde), war der PRAC der Auffassung, dass die Behandlung mit Daclizumab bei Patienten mit anderen gleichzeitig auftretenden Autoimmunerkrankungen als Multiple Sklerose in der Anamnese nicht empfohlen werden sollte.

Fälle von Leberschäden wurden sowohl über Anzeichen und Symptome als auch anhand von Laborwerten festgestellt; daher sollten die Transaminasen- und Gesamtbilirubinkonzentrationen im Serum des Patienten mindestens einmal monatlich und so kurz wie möglich vor jeder Verabreichung überwacht werden. Die Überwachung sollte häufiger erfolgen, wenn dies während der Behandlung klinisch angezeigt ist. Da gezeigt wurde, dass das Risiko nach der letzten Dosis Daclizumab bis zu sechs Monate lang anhält, sollte diese Überwachung nach Behandlungsende über eben diesen Zeitraum hinweg fortgesetzt werden. Zwar erkannte man an, dass diese Messgröße keinen prädiktiven Wert für das Risiko des Auftretens einer schweren und potenziell tödlichen

Leberschädigung hat, jedoch war die SAG der Auffassung, dass als Vorsichtsmaßnahme ein Absetzen der Therapie empfohlen werden sollte, wenn die ALT- bzw. AST-Konzentrationen der Patienten mehr als das 3-Fache der oberen Normgrenze erreichen. Der PRAC unterstützte diese Ansicht und empfahl die Anwendung dieses strengeren Kriteriums für das Absetzen der Behandlung unabhängig von den Bilirubinkonzentrationen. Zur Ergänzung der im Labor durchgeführten Nachkontrolle wurde es von der SAG und vom PRAC als essentiell angesehen, dass Patienten über das Risiko einer Leberschädigung zu informieren und im Hinblick auf die Anzeichen und Symptome, die auf eine Leberfunktionsstörung hinweisen, zu warnen sind. Wenn bei einem Patienten Anzeichen oder Symptome auftreten, die auf eine Leberschädigung hinweisen, sind sie unverzüglich an einen Hepatologen zu überweisen. Patienten sollte außerdem erklärt werden, dass es wichtig ist, die regelmäßige Leberkontrolle einzuhalten. Um das Gespräch zwischen Ärzten und Patienten zu diesem Thema zu erleichtern und um sicherzustellen, dass Patienten die zu den Risiken bereitgestellten Informationen verstanden haben, forderte der PRAC im Einklang mit der Ansicht der SAG, ein Bestätigungsformular einzuführen. Ärzte müssen das Bestätigungsformular allen Patienten aushändigen, auch jenen, die derzeit behandelt werden. Ärzte sollten das Absetzen der Therapie in Erwägung ziehen, wenn kein ausreichendes Ansprechen erzielt wurde oder wenn der Patient der Anforderung, die geplanten Leberfunktionstests durchführen zu lassen, nicht nachkommt.

Da nur in begrenztem Umfang Daten verfügbar sind, konnten etwaige synergistische hepatotoxische Wirkungen auf die durch Daclizumab verursachte Leberschädigung bei Patienten, die gleichzeitig hepatotoxische Arzneimittel einnehmen, nicht vollständig geklärt werden. Es ist nicht zu erwarten, dass Daclizumab von der Leber verstoffwechselt wird; darüber hinaus stellten die Experten fest, dass ein vollständiger Ausschluss hepatotoxischer Arzneimittel aus der klinischen Behandlung von MS-Patienten nicht möglich wäre. Der PRAC gelangte daher zu dem Schluss, dass bei der gleichzeitigen Anwendung solcher Arzneimittel mit Daclizumab Vorsicht geboten ist.

Patienten mit Hepatitis-C-Virus (HCV) oder Hepatitis-B-Virus (HBV) waren von klinischen Studien ausgeschlossen, und es wurde bis jetzt kein Zusammenhang zwischen vorbestehenden Infektionen mit diesen Viren und einer von Daclizumab induzierten schweren Leberschädigung festgestellt. Angesichts der Unsicherheiten bezüglich des exakten Wirkmechanismus der immunvermittelten Leberschädigung und da das Risiko einer Hepatitis-B-Reaktivierung durch Daclizumab nicht beschrieben wurde, empfahl der PRAC, vor Einleitung der Behandlung ein Screening der Patienten auf diese Viren durchzuführen. Positiv getesteten Patienten sollte empfohlen werden, einen Arzt mit Erfahrung in der Behandlung dieser Erkrankungen zurate zu ziehen.

Autoimmunhepatitis und fulminante Hepatitis sollten als unerwünschte Arzneimittelwirkungen zu den Produktinformationen mit den Häufigkeitsangaben „gelegentlich“ bzw. „nicht bekannt“ hinzugefügt werden. Darüber hinaus sollten die Häufigkeitsangaben für erhöhte Transaminasen und abnormale Ergebnisse in Leberfunktionstest auf „sehr häufig“ aktualisiert werden. Die Beschreibung der Leberschädigung in den Produktinformationen sollte gemäß dem aktuellen Kenntnisstand aktualisiert werden.

Und schließlich sollte die Schwelle der Erhöhung der Transaminasen bei Patienten, die an den klinischen Prüfungen nicht teilnahmen und bei denen die Einleitung der Behandlung deshalb nicht empfohlen wird, von über dem Doppelten der oberen Normgrenze auf über oder gleich dem Doppelten dieser Grenze korrigiert werden.

Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis weiterhin positiv ist, vorausgesetzt, dass Zinbryta nur zur Behandlung von schubförmig verlaufenden Formen der Multiplen Sklerose bei erwachsenen Patienten angewendet wird, die ein unzureichendes Ansprechen auf mindestens zwei krankheitsmodifizierende Therapien (DMT) gezeigt haben und bei denen eine Behandlung mit einer anderen DMT kontraindiziert oder anderweitig nicht geeignet ist, sowie unter der Voraussetzung, dass Änderungen an den Produktinformationen vorgenommen

werden, um das Risiko einer schweren Leberschädigung zu minimieren. Außerdem sollten die vorhandenen Schulungsmaterialien mit diesen Empfehlungen aktualisiert und durch ein Bestätigungsformular ergänzt werden.

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

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 aufgrund von Daten aus Pharmakovigilanz-Aktivitäten für Zinbryta (Daclizumab).
- Der PRAC überprüfte die Gesamtheit der Daten, die der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu Fällen von nach der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen gemeldeten schweren Leberschädigungen bereitgestellt hatte, sowie Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit aus klinischen Prüfungen im Hinblick auf das Gesamtrisiko einer Leberschädigung durch Daclizumab. Der PRAC berücksichtigte außerdem die von der wissenschaftlichen Beratungsgruppe im Bereich Neurologie ausgedrückten Ansichten.
- Der PRAC gelangte zu dem Schluss, dass Daclizumab während der Behandlung und über mehrere Monate nach Behandlungsende mit einem nicht vorhersehbaren und potenziell tödlichen Risiko einer immunvermittelten Leberschädigung assoziiert ist. Der PRAC stellte fest, dass trotz der bereits umgesetzten Maßnahmen zur Risikominimierung, einschließlich einer monatlichen Kontrolle der Leber, ein tödlicher Fall aufgetreten war. Der PRAC war daher der Auffassung, dass weitere Maßnahmen notwendig sind, um dieses Risiko zu minimieren, einschließlich der Beschränkung der Anwendung des Arzneimittels auf Situationen, in denen keine anderen therapeutischen Optionen geeignet sind.
- Daher empfahl der PRAC die Beschränkung der Indikation von Daclizumab auf die Behandlung von schubförmig verlaufenden Formen der Multiplen Sklerose bei erwachsenen Patienten, die unzureichend auf mindestens zwei krankheitsmodifizierende Therapien (DMT) angesprochen haben und bei denen eine Behandlung mit einer anderen DMT kontraindiziert oder anderweitig nicht geeignet ist. Der PRAC war außerdem der Auffassung, dass Daclizumab bei Patienten mit einer vorbestehenden Lebererkrankung oder Leberinsuffizienz kontraindiziert sein sollte.
- Der PRAC empfahl darüber hinaus die Verstärkung der aktuellen Warnhinweise, um der Tatsache, dass die Leberfunktion aller Patienten, einschließlich der Bilirubinkonzentrationen, mindestens einmal monatlich kurz vor jeder Verabreichung von Daclizumab sowie nach der Behandlung sechs Monate lang zu überwachen ist und nun strengere Kriterien für das Absetzen bei erhöhten Transaminasewerten anzuwenden sind, angemessene Rechnung zu tragen. Außerdem sollte ein Absetzen in Erwägung gezogen werden, wenn kein ausreichendes Ansprechen erreicht wurde oder wenn die Termine für Kontrollen der Leberfunktion nicht eingehalten werden. Des Weiteren empfahl der PRAC, dass alle Patienten über Anzeichen bzw. Symptome, die auf eine Leberfunktionsstörung hinweisen, informiert werden und bei Auftreten dieser Anzeichen und Symptome unverzüglich an einen Hepatologen zu überweisen sind.
- Darüber hinaus sollte vor Einleitung der Behandlung ein Screening der Patienten auf Hepatitis-B- und Hepatitis-C-Infektionen durchgeführt werden, und es wird nicht empfohlen, die Behandlung bei Patienten mit anderen Autoimmunerkrankungen einzuleiten. Bei Verabreichung von Daclizumab zusammen mit anderen Arzneimitteln, die bekanntermaßen ein hepatotoxisches Potenzial aufweisen, ist Vorsicht geboten.
- Der PRAC sah außerdem die Notwendigkeit, ein Bestätigungsformular einzuführen, um sicherzustellen, dass die Patienten angemessen über das mit Daclizumab einhergehende

Risiko einer Leberschädigung informiert wurden. Das vorhandene Schulungsmaterial sollte außerdem aktualisiert werden.

Angesichts des oben Genannten ist der Ausschuss der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Zinbryta (Daclizumab) vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformationen und der zusätzlichen Maßnahmen zur Risikominimierung weiterhin positiv ist.

Daher spricht der Ausschuss eine Empfehlung für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Zinbryta (Daclizumab) aus.

### **Gutachten des CHMP**

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der CHMP den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung des PRAC zu.

Der CHMP hat den empfohlenen Wortlaut der Indikation, insbesondere jenen, der die Behandlung mit Daclizumab auf Patienten beschränkt, bei denen eine andere krankheitsmodifizierende Therapie kontraindiziert oder anderweitig nicht geeignet ist, besprochen, und war der Auffassung, dass aus Gründen der Verständlichkeit angegeben werden sollte, dass sich dies auf jede andere krankheitsmodifizierende Therapie bezieht. Der CHMP gelangte zu dem Schluss, dass die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels entsprechend abzuändern ist.

### ***Gesamtschlussfolgerung***

Im Ergebnis erachtet der CHMP das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Zinbryta (Daclizumab) vorbehaltlich der oben genannten Änderungen der Produktinformationen als weiterhin positiv.

Daher empfiehlt der CHMP die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Zinbryta (Daclizumab).