

**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 regelmäßigen Bericht über die Sicherheit (PSUR) wurden weitere vier 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 verschiedene Maßnahmen zur Risikominimierung (RMM) umgesetzt, darunter die monatliche Überwachung 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 Befassungsverfahren gemäß Artikel 20 der Richtlinie 2001/726/EG 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 jeweiligen Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen. Darüber hinaus bat die Europäische Kommission die Agentur um eine Stellungnahme bezüglich der Frage, ob vorläufige Maßnahmen notwendig seien, um die öffentliche Gesundheit zu schützen. Die derzeitige Empfehlung bezieht sich nur auf die vorläufigen Maßnahmen, die vom PRAC für Daclizumab auf Grundlage der derzeit verfügbaren vorläufigen Daten empfohlen wurden.

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

Zinbryta (Daclizumab) ist ein zentral zugelassenes Arzneimittel zur Behandlung von schubförmiger Multipler Sklerose (RMS) bei Erwachsenen.

Der PRAC berücksichtigte die vorläufigen neuen Daten aus einem kürzlichen tödlichen Fall von fulminantem Leberversagen und aus Fällen von schweren Leberschäden, die seit der Genehmigung für das Inverkehrbringen im Kontext der Daten aufgetreten sind, die bei der klinischen Entwicklung von Daclizumab erzeugt wurden.

Die Wirksamkeit von Daclizumab war in zwei Zulassungsstudien an Patienten mit schubförmiger Multipler Sklerose demonstriert worden, die zur Indikation schubförmige Multiple Sklerose geführt hatten. Während der klinischen Entwicklung waren Erhöhungen von Transaminasen und schwere Leberschäden als wichtige identifizierte Risiken ermittelt worden. Bei der Mehrheit der Befunde handelte es sich um asymptomatische Erhöhungen von Transaminasen, aber eine geringe Inzidenz von schweren Leberschäden und ein seltener Fall von tödlichem Leberversagen (Autoimmunhepatitis) wurden als wichtige Risiken von Daclizumab anerkannt. Seit der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden weitere schwere Fälle von Leberschäden gemeldet, darunter trotz einer versuchten Lebertransplantation ein Todesfall. Auffallend an diesem Todesfall war das Auftreten von raschem fulminantem Leberversagen im Umfeld der empfohlenen Überwachung der Leberfunktion und der gleichzeitigen Anwendung eines anderen Arzneimittels, das bekanntermaßen mit Hepatoxizität in Verbindung gebracht wird.

Die durchgeführten RMM, darunter insbesondere die monatliche Kontrolle der Leber, waren nicht so wirksam, dass der tödliche Fall von fulminanter Leberinsuffizienz verhindert wurde. Auch wenn die Überwachung der Leberfunktion weiterhin eine wichtige Maßnahme zur Erkennung von Leberschäden darstellt und das Auftreten schwerer Fälle wahrscheinlich reduziert, ist in dieser Phase unklar, ob es ein

alternatives Überwachungsregime gibt, das weitere schwere Fälle notwendigerweise verhindern würde. Während deshalb Größe und Art des Risikos eingehend untersucht werden, gelangte der PRAC nach Erwägung der Größe des Risikos, und dass weitere RMM, deren Einführung neue schwere Fälle sicher verhindern würde, in dieser Phase nicht ermittelt werden können, zu der Auffassung, dass es erforderlich ist, die Anwendung von Daclizumab vorübergehend durch Einschränkung der Indikation und dadurch zu begrenzen, dass die Anwendung bei Patienten verhindert wird, die möglicherweise für Leberschäden prädisponiert sind, und für medizinische Fachleute und Patienten weitere Empfehlungen zum Umgang mit diesem Risiko auszusprechen.

Der PRAC berücksichtigte die alternativen Behandlungsoptionen für die unterschiedlichen Stadien oder Erscheinungsformen von RMS, und dass die Begrenzung des Zugangs zu Daclizumab einigen Patienten eine Behandlungsoption für diese Erkrankung verwehren kann. Außerdem zog der PRAC in Erwägung, dass eine Unterbrechung der Behandlung von Patienten, deren Erkrankung durch Daclizumab gut unter Kontrolle ist, zu Rückfällen führen kann. Nach Abwägung des ernsthaften Risikos einer Leberschädigung gegen den Nutzen, den Daclizumab RMS-Patienten bringen kann, empfahl der PRAC, die Anwendung von Daclizumab vorübergehend auf erwachsene Patienten mit trotz umfassendem und angemessenem Behandlungsverlauf durch mindestens eine krankheitsmodifizierende Therapie (DMT) hochaktiver RMS oder mit sich rasch entwickelnder schwerer schubförmiger Multipler Sklerose, die für eine Behandlung mit anderen DMT ungeeignet ist, zu beschränken.

Der PRAC stellte fest, dass die im klinischen Entwicklungsprogramm erhobenen hepatischen Befunde zum Zeitpunkt der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen dazu geführt hatten, eine Warnung in die Produktinformationen aufzunehmen, dass die Behandlung von Patienten mit bereits bestehender schwerer Leberinsuffizienz unangemessen ist, und dass Patienten mit bereits bestehender leichter und mittelschwerer Leberinsuffizienz überwacht werden sollten. Angesichts fehlender klinischer Daten von Patienten mit bereits bestehenden schweren Lebererkrankungen, da diese von klinischen Prüfungen ausgeschlossen wurden, der neuen schweren Leberstörungen und des Umstands, dass vor Behandlungsbeginn bei dem Patienten, der an fulminantem Leberversagen gestorben ist, eine leichte Erhöhung der Serumtransaminasen festgestellt wurde, empfahl der PRAC als vorläufige Maßnahme, dass Daclizumab bei allen Patienten mit einer bereits bestehenden Lebererkrankung oder Leberinsuffizienz kontraindiziert sein sollte, während die Struktur der Hepatoxizität und mögliche Wirkungsmechanismen weiter untersucht werden.

Angesichts der eingeschränkten Indikation und der Kontraindikation bei Patienten mit einer bereits bestehenden Lebererkrankung oder Leberinsuffizienz empfahl der PRAC, dass Ärzte unverzüglich erneut prüfen sollten, ob Daclizumab für jeden ihrer Patienten, der derzeit mit diesem Arzneimittel behandelt wird, unter Berücksichtigung der vom PRAC empfohlenen vorläufigen Maßnahmen weiterhin eine geeignete Behandlungsoption darstellt.

Im Todesfall, der Gegenstand der Untersuchung war, verhinderte der Befund eines normalen Transaminasenspiegels im Serum vor der Verabfolgung von Daclizumab nicht das Auftreten von Leberversagen. Deshalb sollte die Überwachung des Transaminasenspiegels im Serum mindestens monatlich und häufiger als klinisch indiziert erfolgen; außerdem sollte auch der Bilirubinspiegel geprüft werden. Ergänzend ist die unverzügliche Erkennung von Zeichen und Symptomen für einen Leberschaden ein wesentliches Element der Risikominderung für Leberschäden durch Daclizumab, und diese sollten bei allen Patienten überwacht werden. Patienten mit Zeichen und Symptomen, die auf einen Leberschaden hindeuten, sind unverzüglich an einen Hepatologen zu überweisen.

Im klinischen Entwicklungsprogramm durchgeführte Analysen, mit denen mögliche Wechselwirkungen zwischen Daclizumab und potenziell hepatotoxischen Medikamenten beurteilt werden sollten, haben keine deutlichen Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Leberschäden durch eine hepatotoxische Begleitmedikation ergeben. Allerdings kam es bei Patienten in Daclizumab-Gruppen bei der Einstellung

von Begleitmedikamenten mit bekanntem hepatotoxischem Potenzial zu einer Reihe von gravierenden Ereignissen, darunter eine tödliche Autoimmunhepatitis und eine nicht tödliche Leberinsuffizienz, die von einem Bewertungsausschuss als möglicher Fall von Hy's Law eingestuft wurde (Indikator für einen möglicherweise durch Arzneimittel induzierten Leberschaden). Dies wurde auch in schweren Fällen beobachtet, zu denen es nach der Genehmigung für das Inverkehrbringen kam, darunter der Todesfall; während die Rolle hepatotoxischer Begleitmedikation nicht völlig aufgeklärt werden konnte, ist deshalb bei der gleichzeitigen Anwendung mit Daclizumab Vorsicht geboten. Außerdem wurde darauf hingewiesen, dass in dem jüngsten Todesfall und in einem der als Hy's Law eingestuften Fälle Autoimmun-Thyreoiditis festgestellt wurde; die Einleitung der Behandlung wird deshalb bei Patienten mit früherer begleitender Autoimmunität nicht empfohlen. Schließlich sollten Ärzte den Abbruch der Daclizumab-Behandlung in Erwägung ziehen, wenn keine angemessene therapeutische Wirkung erzielt wurde.

Medizinische Fachleute und Patienten sollten über den tödlichen Fall von fulminantem Leberversagen nach der Markteinführung, das häufige Risiko von Hepatitis und die vor dem Hintergrund der neuen Fälle aktualisierte Häufigkeit schwerer Leberschädigungen informiert werden. Fälle von schweren Leberschädigungen traten zu jedem Zeitpunkt von bald nach Behandlungsbeginn bis mehrere Monate nach ihrem Abbruch auf, und aus den in den klinischen Versuchen beobachteten Fällen ließ sich kein Anfälligkeitsfenster festlegen. Die Schwelle der Erhöhung von Transaminasen bei Patienten, die an den klinischen Versuchen nicht teilnehmen, und bei denen die Einleitung der Behandlung deshalb nicht empfohlen wird, sollte von über dem Doppelten der üblichen Obergrenze auf über oder gleich dem Doppelten dieser Grenze korrigiert werden.

Die vorstehenden vorläufigen Maßnahmen sollten in die Produktinformationen zu Daclizumab aufgenommen und medizinischen Fachleuten durch ein diesbezügliches Schreiben mitgeteilt werden. Die Angemessenheit dieser vorläufigen Maßnahmen wird im Rahmen des laufenden Verfahrens nach Artikel 20 geprüft.

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

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC prüfte das Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) 726/2004, das aufgrund von Pharmakovigilanzdaten eingeleitet worden war, insbesondere im Hinblick auf die Erforderlichkeit vorläufiger Maßnahmen gemäß Artikel 20 Absatz 3 der Verordnung (EG) 726/2004 für Zinbryta (Daclizumab).
- Der PRAC untersuchte die vorläufigen Daten, die der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zu Fällen von nach der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen gemeldeten schweren Leberschädigungen bereitgestellt hatte, im Kontext der verfügbaren Sicherheitsdaten aus den klinischen Versuchen, die zur Unterstützung der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen in Bezug auf das Gesamtrisiko einer Leberschädigung durch Daclizumab übermittelt worden waren.
- Der PRAC stellte fest, dass es einen tödlichen Fall von fulminantem Leberversagen gegeben hatte, obwohl die Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen eingehalten und die empfohlenen Maßnahmen zur Risikominimierung einschließlich Überwachung der Leberfunktion durchgeführt worden waren. Angesichts dieser Umstände, und während Größe und Art des Risikos von Leberschäden weiter untersucht werden, hielt der PRAC vorläufige Maßnahmen für erforderlich, um die Anwendung von Daclizumab zu begrenzen.
- Der PRAC empfahl als vorläufige Maßnahme eine Änderung der Indikation für Daclizumab, die seine Anwendung auf erwachsene Patienten mit trotz vorhergehender Behandlung durch mindestens eine krankheitsmodifizierende Therapie (DMT) hochaktiver schubförmiger

Erkrankung oder mit sich rasch entwickelnder schwerer schubförmiger Multipler Sklerose, die für eine Behandlung mit anderen DMT ungeeignet ist, zu beschränken. Der PRAC war außerdem der Auffassung, dass Daclizumab bei Patienten mit einer bereits bestehenden Lebererkrankung oder Leberinsuffizienz kontraindiziert sein sollte.

- Des Weiteren empfahl der PRAC als vorläufige Maßnahmen zur weiteren Minimierung des Risikos einer Leberschädigung, die derzeitigen Warnhinweise durch die angemessene Berücksichtigung der Umstände zu ergänzen, dass alle Patienten auf Zeichen und Symptome für einen Leberschaden überwacht werden, dass die Leberfunktionen mindestens monatlich überprüft werden, dass Patienten mit Zeichen und Symptomen, die auf einen Leberschaden hindeuten, unverzüglich an einen Hepatologen überwiesen werden, und dass die Einleitung der Behandlung bei Patienten mit anderer Autoimmunität nicht empfohlen wird. Vorsichtig verfahren werden sollte auch, wenn Arzneimittel mit bekanntem hepatotoxischem Potenzial begleitend verabfolgt werden. Außerdem sollte der Abbruch der Behandlung in Erwägung gezogen werden, wenn keine angemessene therapeutische Wirkung erzielt wird.

gelangte der Ausschuss angesichts der oben genannten Punkte zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Zinbryta (Daclizumab) vorbehaltlich der vereinbarten vorläufigen Änderungen an den Produktinformationen weiterhin positiv ist. Daher spricht der Ausschuss eine Empfehlung für die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Zinbryta (Daclizumab) aus.

Diese Empfehlung hat keine Auswirkungen auf die endgültigen Schlussfolgerungen des derzeit laufenden Verfahrens gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) 726/2004.