

## **Bijlage IV**

### **Wetenschappelijke conclusies**

## **Wetenschappelijke conclusies**

Op 7 juni 2017 werd de Europese Commissie in kennis gesteld van een geval van fulminant leverfalen met dodelijke afloop bij een patiënt die met daclizumab werd behandeld in het kader van een lopend observatieonderzoek. Dit gebeurde ondanks maandelijks uitgevoerde leverfunctietests overeenkomstig de aanbevelingen in de productinformatie. Bovendien werden in het eerste periodieke veiligheidsverslag (PSUR) vier gevallen van ernstige leverschade bij klinische proeven gemeld.

Transaminaseverhogingen en ernstige hepatische schade zijn bekende risico's die met de behandeling met Zinbryta (daclizumab) zijn geassocieerd en er zijn diverse risicobeperkende maatregelen hiervoor vastgesteld, zoals het maandelijks controleren van de leverfunctie. Gezien de ernst van de gemelde reacties, waarbij één geval met fatale afloop ondanks het volgen van de aanbevolen risicobeperkende maatregelen, oordeelde de Europese Commissie dat de invloed van het risico van leverschade op de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel en de adequaatheid van de betrokken risicobeperkende maatregelen kritisch dienen te worden bekeken.

De Europese Commissie zette daarom op 9 juni 2017 een procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 in gang, op grond van gegevens over geneesmiddelenbewaking, en zij verzocht het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) de invloed van de bovenstaande bedenkingen ten aanzien van de baten-risicoverhouding van Zinbryta (daclizumab) te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of de relevante vergunningen voor het in de handel brengen van dit middel moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken. Daarnaast verzocht de Europese Commissie het Geneesmiddelenbureau advies uit te brengen over de noodzaak van voorlopige maatregelen ter bescherming van de volksgezondheid. De huidige aanbeveling heeft alleen betrekking op voorlopige maatregelen die het PRAC voor daclizumab aanbeveelt op basis van de op dit moment beschikbare voorlopige gegevens.

### **Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC**

Zinbryta (daclizumab) is een centraal toegelaten geneesmiddel dat geïndiceerd is voor de behandeling van volwassen patiënten met relapsing (recidiverende) vormen van multiple sclerose (RMS).

Het PRAC heeft de nieuwe voorlopige veiligheidsgegevens betreffende een recent geval van fulminant leverfalen met dodelijke afloop en gevallen van ernstige leverschade die zijn opgetreden na het verlenen van de vergunning voor het in de handel brengen, bestudeerd, naast de gegevens die tijdens de klinische ontwikkeling van daclizumab zijn gegenereerd.

De doeltreffendheid van daclizumab bij patiënten met relapsing-remittering multiple sclerose werd in twee hoofdstudies aangetoond, hetgeen leidde tot de indicatie voor relapsing multiple sclerose. Tijdens de klinische ontwikkeling werden transaminaseverhogingen en ernstige hepatische schade als belangrijke risico's vastgesteld. De meeste bevindingen behelsden asymptomatische transaminaseverhogingen; een lage incidentie van ernstige levervoorvallen en een zeldzame incidentie van fataal leverfalen (auto-immuunhepatitis) werden evenwel als belangrijke risico's bij de behandeling met daclizumab onderkend. Sinds de oorspronkelijke vergunning voor het in de handel brengen zijn er nog andere ernstige gevallen van leverschade gemeld, waaronder een geval met fatale afloop ondanks een gepoogde levertransplantatie. Opvallend voor dit geval met fatale afloop was het optreden van hyperfulminant leverfalen tegen de achtergrond van aanbevolen leverfunctiecontroles en gelijktijdig gebruik van een ander geneesmiddel waarvan bekend is dat dit met hepatotoxiciteit is geassocieerd.

De geïntroduceerde risicobeperkende maatregelen, met name de maandelijks leverfunctietests, zijn niet doeltreffend gebleken om het geval van fulminant leverfalen met fatale afloop te voorkomen. Hoewel de leverfunctiecontroles een belangrijke maatregel blijven om leverschade op te sporen en deze de incidentie van ernstige gevallen waarschijnlijk verlagen, is het in dit stadium niet duidelijk of

een alternatieve monitoringregeling noodzakelijkerwijs nieuwe ernstige gevallen zou voorkomen. Gezien het lopende diepgaande onderzoek naar de omvang en de aard van het risico, en na de ernst van het risico te hebben overwogen, evenals het feit dat in dit stadium niet kan worden vastgesteld of nieuwe risicobeperkende maatregelen met zekerheid nieuwe ernstige gevallen zouden voorkomen, oordeelde het PRAC dat het noodzakelijk is het gebruik van daclizumab voorlopig te limiteren door de indicatie te beperken en het gebruik van het middel voor patiënten met mogelijk aanleg voor leverschade te voorkomen, en beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten verdere aanbevelingen te doen voor het beheersen van dit risico.

Het PRAC keek naar alternatieve behandelingsopties voor de verschillende stadia of manifestaties van RMS en hield er rekening mee dat het beperken van de toegang tot daclizumab sommige patiënten een behandelingsoptie voor deze ziekte zou kunnen ontnemen. Het nam verder in aanmerking dat het onderbreken van de behandeling van patiënten bij wie de ziekte met daclizumab goed onder controle is, een terugval kan veroorzaken. Gezien de ernst van het risico van hepatische schade en het voordeel dat daclizumab patiënten met RMS kan geven, deed het PRAC de aanbeveling het gebruik van daclizumab voorlopig te beperken tot volwassen patiënten die lijden aan een zeer actieve RMS, ondanks een volledige en adequate behandeling met ten minste één ziektemodificerende therapie, of een zich snel ontwikkelende ernstige RMS en die ongeschikt zijn voor behandeling met andere ziektemodificerende therapieën.

Het PRAC stelde vast dat de leverbevindingen tijdens het klinische ontwikkelingsprogramma ten tijde van de oorspronkelijke vergunning voor het in de handel brengen hadden geleid tot vermelding van een waarschuwing in de productinformatie dat de behandeling van patiënten met een vooraf bestaande ernstige leverstoornis niet aangewezen is en dat patiënten met een vooraf bestaande milde of matige leverstoornis dienen te worden gecontroleerd. Gezien het gebrek aan klinische gegevens over patiënten met vooraf bestaande significante leveraandoeningen, aangezien zij van klinische proeven werden uitgesloten, de nieuwe ernstige levergevallen en het feit dat een milde verhoging van serumtransaminase werd gemeld vóór aanvang van de behandeling bij de patiënt die als gevolg van fulminant leverfalen overleed, deed het PRAC de aanbeveling om, als voorlopige maatregel, daclizumab te contra-indiceren voor alle patiënten met een vooraf bestaande leveraandoening of -stoornis, terwijl het patroon van hepatotoxiciteit en een mogelijke actiemechanisme nader worden onderzocht.

Gezien de indicatiebeperking en de contra-indicatie voor patiënten met een vooraf bestaande leveraandoening of -stoornis, deed het PRAC artsen de aanbeveling snel opnieuw te beoordelen of daclizumab een geschikte behandelingsoptie blijft voor elk van hun patiënten die momenteel met dit geneesmiddel worden behandeld, rekening houdend met de door het PRAC aanbevolen voorlopige maatregelen.

Bij het geval met fatale afloop dat kritisch wordt bekeken, trad er leverfalen op ondanks de vaststelling van normale serumtransaminaseniveaus vóór toediening van de dosis van daclizumab. Daarom dienen de serumtransaminaseniveaus minimaal maandelijks te worden gecontroleerd, of nog vaker, indien klinisch aangewezen; verder dienen ook de bilirubineniveaus te worden gecontroleerd. Daarnaast is de snelle herkenning van verschijnselen en symptomen van leverschade een belangrijk onderdeel van de beperking van het risico van leverschade bij de behandeling met daclizumab en alle patiënten dienen hierop te worden gecontroleerd. Patiënten die verschijnselen en symptomen vertonen die wijzen op leverschade, dienen snel verwezen te worden naar een hepatoloog.

De in het klinische ontwikkelingsprogramma uitgevoerde analyses om mogelijke wisselwerkingen van daclizumab met potentieel hepatotoxische geneesmiddelen te beoordelen, leverden geen duidelijk bewijs op voor een verhoogd risico van leverschade bij gelijktijdig gebruik van hepatotoxische geneesmiddelen. Er zijn echter enkele ernstige levervoorvallen opgetreden bij patiënten in de met daclizumab behandelde groep, bij een gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat

zij mogelijk hepatotoxisch zijn, zoals een fatale auto-immuunhepatitis en een niet-fataal leverfalen waarbij volgens de beoordeling van een arbitragecommissie mogelijk sprake was van de wet van Hy (indicatief voor het risico van ernstige leverschade veroorzaakt door geneesmiddelengebruik). Dit werd eveneens vastgesteld bij ernstige gevallen die zich voordeden na de vergunning voor het in de handel brengen, waaronder het geval met fatale afloop; hoewel de rol van het gelijktijdig gebruik van hepatotoxische geneesmiddelen niet geheel duidelijk is, is daarom voorzichtigheid geboden wanneer zij gelijktijdig worden gebruikt met daclizumab. Ook werd vastgesteld dat auto-immuunthyreoïditis werd gemeld bij het recente geval met fatale afloop, alsook bij een van de gevallen waarbij werd geoordeeld dat er sprake was van de wet van Hy; daarom wordt aanvang van de behandeling bij patiënten met een geschiedenis van gelijktijdige auto-immuunaandoeningen afgeraden. Tot slot zouden artsen moeten overwegen om de behandeling met daclizumab te staken indien geen adequate therapeutische respons wordt verkregen.

Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten dienen in kennis te worden gesteld van het geval van fulminant leverfalen met dodelijke afloop na de toelating op de markt, het veelvoorkomende risico van hepatitis en de bijgestelde frequentie van ernstige gevallen van hepatische schade naar aanleiding van de nieuwe gevallen. De gevallen van ernstige leverschade traden op kort na aanvang van de behandeling tot diverse maanden na stopzetting van de behandeling; er kon geen vatbaarheidsperiode worden vastgesteld op grond van de waargenomen gevallen in klinische proeven. De drempel van transaminaseverhoging voor patiënten die van klinische proeven werden uitgesloten en voor wie aanvang van de behandeling daarom wordt afgeraden, dient te worden gecorrigeerd van hoger dan tweemaal de bovengrens van de normaalwaarde in hoger dan of gelijk aan tweemaal die bovengrens.

Voor genoemde voorlopige maatregelen moeten in de productinformatie van daclizumab worden weergegeven en middels een gerichte brief aan beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden meegedeeld. In het kader van het geldende artikel 20 zal kritisch worden gekeken of deze voorlopige maatregelen adequaat zijn.

### **Redenen voor de aanbeveling van het PRAC**

Overwegende dat:

- het PRAC de procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004, op grond van gegevens over geneesmiddelenbewaking, voor Zinbryta (daclizumab) heeft bestudeerd, in het bijzonder voor de noodzaak van voorlopige maatregelen conform artikel 20, lid 3, van Verordening (EG) nr. 726/2004;
- het PRAC de voorlopige gegevens van de handelsvergunningshouder over gevallen van ernstige leverschade die sinds de oorspronkelijke vergunning voor het in de handel brengen zijn gemeld, kritisch heeft bekeken, naast beschikbare veiligheidsgegevens uit klinische proeven die ter ondersteuning van de oorspronkelijke vergunning voor het in de handel brengen zijn ingediend in verband met het algehele risico van leverschade bij behandeling met daclizumab;
- het PRAC heeft geconstateerd dat er een geval van fulminant leverfalen met dodelijke afloop is opgetreden, ondanks het feit dat de voorwaarden voor de vergunning voor het in de handel brengen en de aanbevolen risicobeperkende maatregelen, waaronder leverfunctiecontroles, in acht werden genomen; gezien het bovenstaande en het lopende nadere onderzoek naar de omvang en de aard van het risico van leverschade, het PRAC tot het oordeel kwam dat er voorlopige maatregelen nodig zijn om het gebruik van daclizumab te beperken;
- het PRAC de aanbeveling deed om, als voorlopige maatregel, de indicatie van daclizumab te wijzigen door het gebruik ervan te beperken tot volwassen patiënten die lijden aan een zeer

actieve RMS, ondanks een voorafgaande behandeling met ten minste één ziektemodificerende therapie, of een zich zeer snel ontwikkelende ernstige RMS en die ongeschikt zijn voor behandeling met andere ziektemodificerende therapieën; het PRAC eveneens oordeelde dat daclizumab gecontra-indiceerd dient te worden voor patiënten met een vooraf bestaande leveraandoening of -stoornis;

- het PRAC daarnaast de aanbeveling deed om, als voorlopige maatregelen het risico van leverschade verder terug te dringen; de huidige waarschuwingen om alle patiënten te controleren op verschijnselen en symptomen van hepatische schade en minimaal maandelijks leverfunctietests te verrichten, kracht bij te zetten; patiënten snel naar een hepatoloog door te verwijzen bij verschijnselen of symptomen die op een dergelijke schade wijzen; in acht te nemen dat aanvang van een behandeling bij patiënten met andere auto-immuunaandoeningen wordt afgeraden; ook is voorzichtigheid geboden bij een gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen waarvan bekend is dat zij mogelijk hepatotoxisch zijn; daarnaast moet er worden overwogen de behandeling stop te zetten indien er geen adequate therapeutische respons wordt verkregen,

concludeert het Comité, gezien het bovenstaande, dat de baten-risicoverhouding van Zinbryta (daclizumab) gunstig blijft, mits de overeengekomen voorlopige wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht. Het Comité beveelt derhalve de wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunningen voor Zinbryta (daclizumab) aan.

Deze aanbeveling laat de definitieve conclusies van de lopende procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 onverlet.