

**Bilaga IV**  
**Vetenskapliga slutsatser**

## Vetenskapliga slutsatser

Den 7 juni 2017 informerades Europeiska kommissionen om ett fall av fulminant leversvikt med dödlig utgång hos en patient som behandlats med daklizumab i en pågående observationsstudie, trots att leverfunktionen testats varje månad i enlighet med rekommendationerna i produktinformationen. Dessutom rapporterades fyra fall av allvarlig leverskada från kliniska prövningar i den första periodiska säkerhetsrapporten.

Förhöjda transaminaser och allvarlig leverskada är kända risker kopplade till behandling med Zinbryta (daklizumab) och flera riskminimeringsåtgärder genomfördes med detta i åtanke, inklusive månatlig övervakning av leverfunktionen. Med tanke på allvaret i de rapporterade biverkningarna, som i ett fall ledde till döden trots att de rekommenderade riskåtgärderna hade vidtagits, ansåg kommissionen att det bör granskas hur risken för leverskada påverkar nytta-riskförhållandet för läkemedlet och om riskhanteringsåtgärderna är tillräckliga.

Den 9 juni 2017 inledde därför Europeiska kommissionen ett förfarande i enlighet med artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 till följd av farmakovigilansuppgifter och uppmanade PRAC att bedöma de ovanstående betänkligheternas påverkan på nytta-riskförhållandet för Zinbryta (daklizumab), samt att utfärda en rekommendation om huruvida de relevanta godkännandena för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas. Dessutom begärde kommissionen att myndigheten skulle avge ett yttrande om huruvida tillfälliga åtgärder är nödvändiga för att skydda folkhälsan. Den nuvarande rekommendationen avser endast tillfälliga åtgärder som PRAC rekommenderar för daklizumab baserat på de preliminära data som för närvarande finns tillgängliga.

### Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

Zinbryta (daklizumab) är ett centralt godkänt läkemedel som är indicerat för behandling av vuxna patienter med skovvisa former av multipel skleros (ms).

PRAC beaktade preliminära nya säkerhetsdata från ett aktuellt fall av fulminant leversvikt med dödlig utgång och från fall av allvarlig leverskada som uppstått efter godkännande för försäljning mot bakgrund av de data som framkommit under den kliniska utvecklingen av daklizumab.

Effekten av daklizumab påvisades i två pivotala studier av personer med skovvis multipel skleros, vilket ledde till indikationen för skovvis multipel skleros. Under den kliniska utvecklingen identifierades transaminashöjningar och allvarlig leverskada som betydelsefulla konstaterade risker. De flesta fynd utgjordes av asymtomatiska transaminashöjningar, men låg incidens av allvarliga leverhändelser och sällsynt incidens av leversvikt med dödlig utgång (autoimmun hepatit) konstaterades vara betydelsefulla risker med daklizumab. Sedan det första godkännandet för försäljning utfärdades har ytterligare allvarliga fall av leverskada rapporterats, inklusive ett fall med dödlig utgång trots försök till levertransplantation. Det anmärkningsvärda med detta fall var att akut fulminant leversvikt uppstod mot bakgrund av rekommenderad övervakning av leverfunktionen och samtidig användning av ett annat läkemedel med känd koppling till levertoxicitet.

De riskhanteringsåtgärder som vidtagits, särskilt den månatliga testningen av levern, hade inte varit effektiva för att förhindra fallet av fulminant leversvikt med dödlig utgång. Även om övervakningen av leverfunktionen fortfarande är en viktig åtgärd för att upptäcka leverskada och sannolikt minska incidensen av svåra fall är det i detta skede oklart om alternativa former av övervakning nödvändigtvis skulle förhindra ytterligare svåra fall. Samtidigt som riskens omfattning och art granskas på djupet ansåg därför PRAC att det är nödvändigt att tillfälligt begränsa användningen av daklizumab, med beaktande av riskens allvarlighetsgrad och av att ytterligare riskhanteringsåtgärder som skulle vara effektiva för att med säkerhet förhindra nya svåra fall inte kan fastställas i detta skede. PRAC ansåg att detta ska ske genom att begränsa indikationen och förhindra att läkemedlet ges till patienter som är

potentiellt mottagliga för leverskada, samt genom att ge ytterligare rekommendationer till hälso- och sjukvårdspersonal och patienter om hantering av denna risk.

PRAC tog hänsyn till behandlingsalternativen för de olika skedena och uttrycken av skovvis ms och till att en begränsning av tillgången till daklizumab kan innebära att vissa patienter nekats ett behandlingsalternativ för denna sjukdom. Vidare tog PRAC hänsyn till att ett behandlingsavbrott kan leda till skov hos patienter vars sjukdom kontrolleras väl med daklizumab. Med hänsyn till den allvarliga risken för leverskada tillsammans med den nytta som daklizumab kan innebära för patienter med skovvis ms rekommenderade PRAC att användningen av daklizumab tillfälligt bör begränsas för vuxna patienter med högaktiv skovvis ms trots minst en fullständig och adekvat sjukdomsmodifierande behandling, eller för dem med snabbt fortskridande skovvis multipel skleros för vilka andra sjukdomsmodifierande behandlingar inte är lämpliga.

PRAC noterade att de leverfynd som observerats under det kliniska utvecklingsprogrammet vid tidpunkten för det första godkännandet för försäljning lett till att en varning tagits med i produktinformationen om att behandling av patienter med tidigare känd svår leversvikt inte är lämplig och att patienter med tidigare känd lindrig eller måttlig leversvikt bör övervakas. Med hänsyn till att det saknades kliniska data för patienter med tidigare kända signifikanta leversjukdomar eftersom dessa hade uteslutits från kliniska prövningar, de nya allvarliga fallen av leversvikt och att en lätt förhöjning av serumtransaminaser rapporterats innan behandlingen av patienten som avled av fulminant leversvikt påbörjades, rekommenderade PRAC som tillfällig åtgärd att daklizumab kontraindiceras för alla patienter med tidigare känd leversjukdom eller leversvikt, medan mönstret av levertoxicitet och möjliga verkningsmekanismer utreds ytterligare.

Mot bakgrund av den begränsade indikationen och kontraindikationen hos patienter med tidigare känd leversjukdom eller leversvikt rekommenderade PRAC att läkare omgående på nytt bör utvärdera om daklizumab fortfarande är ett lämpligt behandlingsalternativ för var och en av deras patienter som för närvarande behandlas med detta läkemedel, och ta hänsyn till de tillfälliga åtgärder som PRAC rekommenderar.

I det granskade fallet med dödlig utgång uppstod leversvikten trots att normala nivåer av serumtransaminaser konstaterats innan dosen av daklizumab gavs. Nivåerna av serumtransaminaser bör därför även i fortsättningen övervakas minst en gång i månaden och oftare vid klinisk indikation. Dessutom bör nivåerna av bilirubin testas. För att minimera risken för leverskada är det också viktigt att snabbt känna igen tecken och symtom på leverskada, och dessa ska övervakas hos alla patienter. Patienter som uppvisar tecken och symtom på leverskada ska omgående remitteras till hepatolog.

Analyser som gjorts inom det kliniska utvecklingsprogrammet för att bedöma potentiella interaktioner mellan daklizumab och potentiellt levertoxiska läkemedel visade inget tydligt belägg för förhöjd risk för leverskada när levertoxiska läkemedel gavs samtidigt. Ett antal allvarliga leverhändelser hos patienter i daklizumab-grupperna inträffade dock när läkemedel med levertoxisk potential gavs samtidigt, däribland ett fall av autoimmun hepatit med dödlig utgång och ett fall av leversvikt utan dödlig utgång. Enligt en bedömningskommitté var det sannolikt fråga om Hys lag (som visar på risk för läkemedelsinducerad svår leverskada). Detta noterades också i allvarliga fall som uppkommit efter godkännandet för försäljning, däribland fallet med dödlig utgång. Därför bör samtidig användning med daklizumab ske med försiktighet så länge betydelsen av samtidig användning av levertoxiska läkemedel inte är helt klarlagd. Det noterades också att autoimmun tyreoidit rapporterats i det aktuella fallet med dödlig utgång, liksom i ett av de fall som bedömts vara kopplat till Hys lag. Insättning av behandling för patienter som tidigare haft samtida autoimmuna tillstånd avråds därför. Läkare bör slutligen avbryta behandling med daklizumab om ett tillräckligt behandlingssvar inte har uppnåtts.

Hälso- och sjukvårdspersonal och patienter ska informeras om det fall av leversvikt med dödlig utgång som inträffat efter godkännandet för försäljning, den allmänna risken för hepatit och den uppdaterade

frekvensen av allvarliga fall av leverskada mot bakgrund av de nya fallen. Fallen av allvarlig leverskada uppstod från en kort tid efter att behandlingen påbörjats till flera månader efter att den avbrutits och inget mottaglighetsfönster kunde fastställas utifrån fall som observerats i kliniska prövningar. Tröskeln för transaminasförhöjningar för patienter som inte ingått i kliniska prövningar, och för vilka det därför inte rekommenderas att påbörja behandling, bör justeras från över två gånger övre normalgränsen till över eller lika med två gånger denna gräns.

Ovannämnda tillfälliga åtgärder bör speglas i produktinformationen för daklizumab och meddelas till hälso- och sjukvårdspersonalen i ett särskilt brev. Dessa tillfälliga åtgärders lämplighet kommer att granskas som en del av det pågående förfarandet enligt artikel 20.

### **Skäl till PRAC:s rekommendation**

Skälen är följande:

- PRAC beaktade förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 till följd av farmakovigilansuppgifter, särskilt vad gäller behovet av tillfälliga åtgärder i enlighet med artikel 20.3 i förordning (EG) nr 726/2004 för Zinbryta (daklizumab).
- PRAC granskade de preliminära data som innehavaren av godkännande för försäljning lämnat om fall av allvarlig leverskada som rapporterats efter det första godkännandet för försäljning, mot bakgrund av tillgängliga säkerhetsdata från kliniska prövningar som lämnats till stöd för det första godkännandet för försäljning avseende den totala risken för leverskada med daklizumab.
- PRAC noterade att ett fall av fulminant leversvikt med dödlig utgång inträffat trots att villkoren i godkännandet för försäljning uppfyllts och de rekommenderade riskminimeringsåtgärderna vidtagits, inklusive övervakningen av leverfunktionen. Med beaktande av detta och medan omfattningen och arten av risken för leverskada utreds ytterligare ansåg PRAC att tillfälliga åtgärder behövs för att begränsa användningen av daklizumab.
- Som tillfällig åtgärd rekommenderade PRAC att indikationen för daklizumab ändras så att dess användning begränsas till vuxna patienter med högaktiv skovvis sjukdom trots minst en tidigare sjukdomsmodifierande behandling, eller till dem med snabbt fortskridande svår skovvis multipel skleros för vilka andra sjukdomsmodifierande behandlingar inte är lämpliga. PRAC ansåg också att daklizumab bör kontraindiceras för patienter med tidigare känd leversjukdom eller nedsatt leverfunktion.
- Som tillfälliga åtgärder för att ytterligare minska risken för leverskada rekommenderade PRAC vidare att förstärka de aktuella varningarna för att ta vederbörlig hänsyn till att alla patienter bör övervakas för tecken och symtom på leverskada och till att leverfunktionerna bör testas minst en gång i månaden. Patienterna bör omgående remitteras till hepatolog vid tecken eller symtom på sådan skada. Insättning av behandling för patienter med andra autoimmuna tillstånd avråds. Försiktighet ska också iakttas när läkemedel med känd levertoxisk potential används samtidigt. Dessutom bör man överväga att avbryta behandlingen om tillräckligt behandlingsvar inte uppnås.

Mot bakgrund av detta anser kommittén att nytta-riskförhållandet för Zinbryta (daklizumab) är fortsatt gynnsamt under förutsättning att de överenskomna preliminära ändringarna görs i produktinformationen. Kommittén rekommenderar därför att villkoren för godkännandena för försäljning av Zinbryta (daklizumab) ändras.

Denna rekommendation påverkar inte de slutgiltiga slutsatserna av det pågående förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004.