

## **Bilag IV**

### **Videnskabelige konklusioner**

## Videnskabelige konklusioner

Den 7. juni 2017 blev Europa-Kommissionen (herefter "Kommissionen") underrettet om et tilfælde af fulminant leversvigt med dødelig udgang hos en patient, der blev behandlet med daclizumab i en igangværende observationsundersøgelse, til trods for at der hver måned blev udført leverfunktionstest i overensstemmelse med anbefalingerne i produktinformationen. Derudover blev der rapporteret om 4 tilfælde af alvorlig leverskade fra kliniske undersøgelser i den første periodiske opdaterede sikkerhedsindberetning.

Forhøjede transaminaser og alvorlig leverskade er kendte risici ved behandling med Zinbryta (daclizumab), og der blev gennemført en lang række risikominimerende foranstaltninger på tidspunktet for den oprindelige markedsføringstilladelse, herunder månedlig overvågning af leverfunktionen. I betragtning af de alvorlige bivirkninger, der blev indberettet, og som i et tilfælde havde dødelig udgang til trods for, at de risikominimerende foranstaltninger blev overholdt, vurderede Kommissionen, at der bør foretages en gennemgang af, hvilken indvirkning risikoen for leverskade har på lægemidlets benefit/risk-forhold, og af, om de tilknyttede risikominimerende foranstaltninger er tilstrækkelige.

På baggrund af disse lægemiddelovervågningsdata indledte Europa-Kommissionen derfor den 9. juni 2017 en procedure i henhold til forordning (EF) nr. 726/2004, artikel 20, og bad PRAC om at vurdere ovenstående problemstillings betydning for benefit/risk-forholdet for Zinbryta (daclizumab) og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt markedsføringstilladelsen bør opretholdes, ændres, suspenderes eller tilbagekaldes.

### Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

Zinbryta (daclizumab) er et centralt godkendt lægemiddel, der inden denne gennemgang var indiceret til behandling af recidiverende multipel sklerose (RMS) hos voksne patienter.

PRAC gennemgik alle de data om tilfælde af leversvigt opstået efter markedsføringstilladelsen, som indehaveren af markedsføringstilladelsen havde indsendt, herunder et nyligt tilfælde af fulminant leverskade, samt sikkerheds- og effektdata fra kliniske undersøgelser af daclizumab, hvad angår den samlede risiko for leverskade ved brug af daclizumab. PRAC gennemgik også udtalelserne fra de eksperter, der blev hørt under proceduren (den videnskabelige rådgivende gruppe (SAG) for neurologi).

Effekten af daclizumab blev påvist i to hovedundersøgelser af patienter med recidiverende remitterende multipel sklerose (RRMS), og det førte til indikationen recidiverende multipel sklerose. Resultaterne fra de to undersøgelser udviste klinisk betydningsfulde og statistisk signifikante reduktioner i recidivraten, der var det primære effektmål i begge undersøgelser. Behandling med daclizumab gav også klinisk betydningsfulde resultater i form af en langsommere akkumulering af neurologiske funktionsnedsættelser i henhold til både klinikernes vurdering og patienternes egen oplevelse. Disse kliniske effekter blev understøttet af solide og betydelige behandlingseffekter i form af en reduktion af alle væsentlige parametre for akut og kronisk inflammatorisk og destruktiv sygdomsaktivitet i centralnervesystemet som målt ved MR-scanning af hjernen. I delgruppeanalyser af disse undersøgelser, der ganske vist er af begrænset soliditet, blev der ikke identificeret statistisk signifikante forskelle i de vigtigste effektresultater hos MS-patienter med høj sygdomsaktivitet sammenholdt med MS-patienter med lav sygdomsaktivitet.

PRAC konkluderede, at daclizumab er forbundet med en potentielt dødelig risiko for immunmedieret leverskade. Der kunne ikke identificeres et tidsvindue for, hvornår en højere risiko indtræder; der er set tilfælde af leverskade under selve behandlingen og op til 6 måneder efter den sidste dosis daclizumab. Hverken PRAC eller den rådgivende gruppe kunne identificere risikofaktorer eller prædiktive faktorer, der kan spille en rolle for forekomsten af leverskade,

herunder komorbiditeter, dosis, timing og genetiske eller biokemiske markører. Ud fra de samlede data vurderes det at være uforudsigeligt, hvor ofte der forekommer daclizumab-induceret leverskade.

Det er navnlig bekymrende, at der forekom et dødeligt tilfælde af fulminant leversvigt, selvom man overholdt de risikominimerende foranstaltninger, der var iværksat før denne procedure, herunder månedlig overvågning af leverfunktionen. Derfor vurderer PRAC, at det er relevant at gennemføre yderligere tiltag som supplement til dem, der allerede er gennemført som led i de foreløbige foranstaltninger, for at minimere risikoen for leverskade, samt at begrænse anvendelsen af lægemidlet, da denne risiko er uforudsigelig og potentielt dødelig.

På baggrund af den rådgivende gruppes konklusioner om, at anvendelsen af lægemidlet bør begrænses til patienter, der ikke er egnede til behandling med andre sygdomsmodificerende midler, vurderer PRAC, at det ikke er relevant at identificere delgrupper i målpopulationen (dvs. patienter med højaktiv sygdom og patienter med svær sygdom, der udvikler sig hurtigt), og at den begrænsede anvendelse bør gælde alle patienter med recidiverende multipel sklerose, der ikke er egnede til behandling med andre sygdomsmodificerende midler. Derfor anbefaler PRAC, at indikationen for daclizumab bør begrænses til behandling af voksne patienter med recidiverende multipel sklerose, der udviser utilstrækkelig respons på mindst to sygdomsmodificerende midler, og hos hvem behandling med et andet sygdomsmodificerende middel er kontraindiceret eller på anden måde uhensigtsmæssigt.

Da der mangler kliniske data fra patienter med eksisterende signifikant leversygdom, fordi disse patienter har været udelukket fra kliniske undersøgelser, og i betragtning af de alvorlige hepatiske bivirkninger og det faktum, at den nedsatte leverfunktion hos patienter med primær leversygdom forværres yderligere, vurderer PRAC desuden, at daclizumab bør være kontraindiceret hos alle patienter med eksisterende leversygdom eller nedsat leverfunktion.

Det bemærkes også, at der er rapporteret om autoimmun tyroiditis i det nylige dødelige tilfælde samt i et af de henførte tilfælde. I betragtning af, at der er rapporteret om immunmedierede tilstande og autoimmune tilstande i kliniske undersøgelser, og af, at man ikke kender daclizumabs indvirkning på andre autoimmune forstyrrelser, herunder disse forstyrrelses betydning for daclizumab-induceret leverskade, jf. den rådgivende gruppes betæneligheder, vurderer PRAC, at daclizumab-behandling ikke bør anbefales hos patienter med samtidige autoimmune tilstande i anamnesen, ud over multipel sklerose.

Der er identificeret tilfælde af leverskade både ud fra tegn og symptomer og ud fra laboratorieværdier, og derfor bør patienternes serumtransaminase og totale bilirubin overvåges mindst en gang om måneden og så tæt som muligt på hver administration, og oftere, hvis det er klinisk indiceret under behandlingen. Da det er påvist, at risikoen vedvarer i op til seks måneder efter den sidste dosis daclizumab, bør overvågningen af patienten fortsætte i en periode på seks måneder efter behandlingens afslutning. Selvom det anerkendes, at denne foranstaltning ikke har nogen prædiktiv værdi, hvad angår risikoen for at udvikle svær og potentielt dødelig leverskade, vurderer den rådgivende gruppe, at seponering bør anbefales som forsigtighedsforanstaltning, hvis patienternes ALAT- eller ASAT-niveauer ligger over 3 gange den øvre normalgrænse. PRAC er enig i dette synspunkt og anbefaler, at dette strengere kriterie for seponering bør gøres gældende, uanset bilirubin-niveau. Som supplement til laboratorieopfølgningen anser den rådgivende gruppe og PRAC det for meget væsentligt, at patienterne informeres om risikoen for leverskade og orienteres om tegn og symptomer, der tyder på nedsat leverfunktion. Hvis en patient udvikler sådanne tegn eller symptomer, der peger på leverskade, bør han/hun henvises til en leverspecialist med det samme. Patienterne bør også have at vide, at det er vigtigt, at de får kontrolleret deres leverfunktion med regelmæssige mellemrum. For at fremme samtalen mellem læger og patienter på dette punkt og sikre, at patienterne forstår oplysningerne om risikoen, deler PRAC den rådgivende gruppes synspunkt og ønsker, at der

indføres en erklæringsblanket. Lægerne bør udlevere en erklæringsblanket til alle patienter, herunder patienter, der aktuelt er i behandling. Lægerne bør overveje at seponere behandlingen, hvis der ikke ses tilstrækkeligt respons, eller hvis patienten ikke kommer til de planlagte leverkontroller.

Med de begrænsede tilgængelige data er det ikke fuldt belyst, i hvilket omfang samtidige levertoksiske lægemidler har synergistisk levertoksisk indvirkning hos patienter med daclizumab-induceret leverskade. Det forventes ikke, at daclizumab metaboliseres i leveren, og eksperterne bemærker, at man ikke fuldstændigt kan udelukke levertoksiske lægemidler fra den kliniske behandling af patienter med multipel sklerose. PRAC konkluderer derfor, at der bør udvises forsigtighed, når sådanne lægemidler anvendes samtidigt med daclizumab.

Patienter med hepatitis C-virus (HCV) eller hepatitis B-virus (HBV) blev udelukket fra kliniske undersøgelser, og for nuværende er der ikke klarlagt nogen korrelation mellem eksisterende infektioner med disse virusser og alvorlig daclizumab-induceret leverskade. Da der hersker usikkerhed om den nøjagtige virkningsmekanisme, hvad angår immunmedieret leverskade, og da risikoen for reaktivering af hepatitis B ved brug af daclizumab ikke er beskrevet, anbefaler PRAC, at patienterne bør screenes for disse virusser inden behandlingsstart. Patienter, der testes positive, bør rådes til at konsultere en speciallæge med erfaring i behandling af disse sygdomme.

Autoimmun hepatitis og fulminant hepatitis bør tilføjes som bivirkninger i produktinformationen med hyppigheden ikke almindelig henholdsvis ikke kendt. Desuden bør hyppigheden af forhøjede transaminaser og unormale leverfunktionstest ændres til meget almindelig. Beskrivelsen af leverskade i produktinformationen bør opdateres, så den stemmer overens med den nyeste viden.

Endelig skal det bemærkes, at tærsklen for forhøjede transaminaser hos patienter, der ikke er omfattet af kliniske undersøgelser, og hos hvem det derfor ikke anbefales at påbegynde behandling, bør korrigeres fra over to gange den øvre normalgrænse til over eller lig med to gange den øvre normalgrænse.

PRAC konkluderer, at benefit/risk-forholdet stadig er positivt, forudsat at Zinbryta kun anvendes til behandling af voksne patienter med recidiverende multipel sklerose, der har udvist utilstrækkeligt respons på mindst to sygdomsmodificerende midler, og hos hvem behandling med et andet sygdomsmodificerende middel er kontraindiceret eller på anden måde uhensigtsmæssigt, og forudsat at der foretages ændringer i produktinformationen med henblik på minimering af risikoen for alvorlig leverskade. Det eksisterende oplysningsmateriale bør også opdateres med disse anbefalinger og suppleres med en erklæringsblanket.

### **Begrundelser for PRAC's anbefaling**

Begrundelserne fremsættes ud fra følgende betragtninger:

- PRAC har behandlet sagen, jf. artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004, foranlediget af lægemiddelovervågningsdata for Zinbryta (daclizumab).
- PRAC gennemgik alle markedsføringstilladelsesindehaverens indsendte data om tilfælde af alvorlig leverskade, der var indberettet siden den første markedsføringstilladelse, samt sikkerheds- og effektdata fra kliniske undersøgelser, hvad angår den samlede risiko for leverskade ved brug af daclizumab. PRAC har også taget højde for udtalelserne fra den videnskabelige rådgivende gruppe for neurologi.
- PRAC vurderer, at daclizumab under selve behandlingen og i flere måneder efter behandlingens afslutning er forbundet med en uforudsigelig og potentielt dødelig risiko for immunmedieret leverskade. PRAC bemærker, at der er set et tilfælde med dødelig udgang på trods af de risikominimerende foranstaltninger, der allerede er iværksat, herunder månedlig leverkontrol. PRAC vurderer derfor, at det er nødvendigt med flere

foranstaltninger til minimering af denne risiko, herunder begrænset anvendelse af lægemidlet til situationer, hvor andre behandlinger er uhensigtsmæssige.

- På den baggrund anbefaler PRAC at begrænse indikationen for daclizumab til behandling af voksne patienter med recidiverende multipel sklerose (RMS), der har udvist utilstrækkeligt respons på mindst to sygdomsmodificerende midler, og hos hvem behandling med andre sygdomsmodificerende midler er kontraindiceret eller på anden måde uhensigtsmæssigt. PRAC vurderer også, at daclizumab bør være kontraindiceret hos patienter med eksisterende leversygdom eller nedsat leverfunktion.
- Desuden anbefaler PRAC at skærpe de aktuelle advarsler for at tage tilstrækkeligt højde for, at alle patienters leverfunktion, herunder bilirubin-niveauet, bør overvåges mindst en gang om måneden, tæt på indgivelsen af daclizumab, samt i seks måneder efter behandlingens afslutning, ligesom der bør anvendes strengere kriterier for seponering ved forhøjede transaminaser. Seponering bør også overvejes, hvis der ikke opnås tilstrækkeligt respons, eller hvis patienten ikke kommer til de planlagte leverkontroller. PRAC anbefaler derudover, at alle patienter orienteres om, hvilke tegn og symptomer der tyder på nedsat leverfunktion, og omgående henvises til en leverspecialist ved sådanne tegn og symptomer.
- Inden behandlingsstart bør patienterne desuden screenes for hepatitis B og C; behandling med daclizumab anbefales ikke hos patienter med andre autoimmune sygdomme. Der bør udvises forsigtighed ved samtidig administration af daclizumab og andre lægemidler med kendt levertoksisk potentiale.
- PRAC vurderer desuden, at det er nødvendigt at anvende en erklæringsblanket for at sikre, at patienterne er tilstrækkeligt informeret om risikoen for leverskade ved anvendelse af daclizumab. Det eksisterende oplysningsmateriale bør også opdateres.

På grundlag af ovenstående konkluderer PRAC, at benefit/risk-forholdet for Zinbryta (daclizumab) fortsat er positivt under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen, og at de yderligere risikominimerende foranstaltninger gennemføres.

Udvalget anbefaler derfor, at betingelserne for markedsføringstilladelse for Zinbryta (daclizumab) ændres.

### **CHMP's udtalelse**

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilslutter CHMP sig anbefalingens overordnede konklusioner og begrundelser.

CHMP har drøftet den anbefalede formulering af indikationen, navnlig hvad angår begrænsningen af daclizumab-behandling til patienter, hos hvem behandling med andre sygdomsmodificerende midler er kontraindiceret eller på anden måde uhensigtsmæssigt, og vurderer, at det af hensyn til klarheden bør anføres, at dette henviser til alle andre sygdomsmodificerende midler. CHMP konkluderer, at produktresuméet bør ændres tilsvarende.

### **Samlet konklusion**

På baggrund af ovenstående vurderer CHMP, at benefit/risk-forholdet for Zinbryta (daclizumab) fortsat er positivt under forudsætning af, at de nævnte ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler derfor, at betingelserne for markedsføringstilladelse for Zinbryta (daclizumab) ændres.