

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 leverschade zijn bekende risico's die met de behandeling met Zinbryta (daclizumab) gepaard gaan en op het moment van de eerste vergunning voor het in de handel brengen werden in dit verband diverse risicobeperkende maatregelen (RMM's) ingesteld, waaronder het maandelijks controleren van de leverfunctie. Gezien de ernst van de gemelde reacties, waarbij één geval met fatale afloop ondanks naleving van de RMM's, oordeelde de Europese Commissie dat de invloed van het risico op leverschade op de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel en de adequaatheid van de betrokken RMM's 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 vergunning voor het in de handel brengen van dit middel moet worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

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

Het PRAC bestudeerde alle gegevens die door de houder van de handelsvergunning werden overgelegd over gevallen van leverschade die zich sinds de verlening van de handelsvergunning hadden voorgedaan, waaronder een recent geval van fulminant leverfalen met dodelijke afloop, alsook veiligheids- en werkzaamheidsgegevens uit klinische proeven met daclizumab, met betrekking tot het algehele risico op leverschade bij gebruik van daclizumab. Het PRAC nam ook de standpunten van deskundigen die gedurende de procedure werden geraadpleegd (wetenschappelijke adviesgroep (SAG) inzake neurologie) in aanmerking.

De werkzaamheid van daclizumab werd in twee hoofdstudies aangetoond bij patiënten met relapsing-remitting multipele sclerose (RRMS), hetgeen leidde tot de indicatie voor relapsing multipele sclerose. De resultaten van beide onderzoeken wezen op klinisch betekenisvolle en statistisch significante verminderingen van het recidiefpercentage, het primaire werkzaamheidseindpunt van elk onderzoek. Behandeling met daclizumab gaf ook een klinisch betekenisvolle vertraging van de groeiende verergering van neurologische invaliditeit, zoals gemeten door de arts beoordeelde en door de patiënt gemelde uitkomstmaten. Deze klinische effecten werden ondersteund door robuuste en substantiële behandelingseffecten wat betreft het verminderen van alle belangrijke hersen-MRI (magnetic resonance imaging)-parameters van acute en chronische inflammatoire en destructieve ziekteactiviteit in het centrale zenuwstelsel. Uit subgroepanalyses van deze onderzoeken, waarvan de robuustheid echter beperkt was, kwamen geen statistisch significante verschillen in de belangrijkste werkzaamheidsuitkomsten naar voren bij MS-patiënten met hoge ziekteactiviteit ten opzichte van patiënten met lage ziekteactiviteit.

Het PRAC concludeerde dat daclizumab gepaard gaat met een mogelijk fataal risico op immuungemedieerde leverschade. Er kon geen tijdvenster voor een hoger risico worden vastgesteld en de gevallen van leverschade zijn gedurende de hele behandeling en tot zes

maanden na de laatste dosis daclizumab opgetreden. Het PRAC of de SAG konden geen risico- of voorspellende factoren vaststellen die een rol kunnen spelen bij het optreden van leverschade zoals comorbiditeit, verband met de dosis, tijdstip, genetische of biochemische markers. Over het geheel genomen wordt, rekening houdend met de beschikbare gegevens, het optreden van daclizumab-geïnduceerde leverschade als onvoorspelbaar beschouwd.

Vooraf zorgwekkend was het optreden van een geval van fulminant leverfalen met dodelijke afloop ondanks naleving van de risicobeperkende maatregelen die voorafgaand aan deze procedure werden ingevoerd, waaronder maandelijkse controle van de lever. Het PRAC was daarom van oordeel dat verdere maatregelen naast die welke in het kader van de voorlopige maatregelen werden ingevoerd gerechtvaardigd waren om dit risico tot een minimum te beperken en, gezien de onvoorspelbare en mogelijk fatale aard van het risico, om het gebruik van dit geneesmiddel te beperken.

Rekening houdend met de conclusies van de SAG dat het gebruik van het geneesmiddel moet worden beperkt tot patiënten voor wie behandeling met andere ziektemodificerende therapie (DMT's) ongeschikt is, was het PRAC van oordeel dat het vaststellen van subgroepen binnen de doelpopulatie (d.w.z. met zeer actieve ziekte en met zich snel ontwikkelende ernstige ziekte) niet gerechtvaardigd was en dat de beperking van het gebruik zou gelden voor alle patiënten met RMS voor wie behandeling met een andere DMT ongeschikt is. Het PRAC adviseerde daarom dat de indicatie van daclizumab moet worden beperkt tot de behandeling van volwassen patiënten met RMS die een ontoereikende respons hebben gehad op ten minste twee DMT's of voor wie behandeling met een andere DMT gecontra-indiceerd is of anderszins ongeschikt is.

Daarnaast was het PRAC van oordeel dat, gezien het gebrek aan klinische gegevens over patiënten met reeds bestaande significante leveraandoeningen omdat zij van klinische proeven werden uitgesloten, de ernst van de bijwerking op de lever en de verhoogde gevoeligheid van patiënten met een basale leveraandoening voor verergering van leverstoornis, daclizumab moet worden gecontra-indiceerd voor alle patiënten met een reeds bestaande leveraandoening of leverstoornis.

Er werd ook opgemerkt dat auto-immuunthyreoïditis werd gemeld bij het recente fatale geval, alsook bij een van de gevallen waarover een uitspraak is gedaan. Gezien het feit dat immuungemedieerde aandoeningen en auto-immuunaandoeningen in klinische proeven zijn gemeld, dat het effect van daclizumab op andere auto-immuunaandoeningen en de rol van een dergelijke aandoening op daclizumab-geïnduceerde leverschade onbekend is, zoals ook benadrukt door de SAG, oordeelde het PRAC dat behandeling met daclizumab niet mag worden aanbevolen bij patiënten met een voorgeschiedenis van gelijktijdige auto-immuunaandoeningen anders dan multipelle sclerose.

De gevallen van leverschade werden vastgesteld op basis van klachten en symptomen en laboratoriumwaarden. Daarom moeten tijdens de behandeling de serumtransaminase- en totaalbilirubinespiegels van de patiënt ten minste maandelijks en zo kort mogelijk voor elke toediening worden gecontroleerd, en vaker indien klinisch geïndiceerd. Aangezien is gebleken dat het risico tot zes maanden na de laatste dosis daclizumab aanhoudt, moet na afloop van de behandeling de controle gedurende deze periode worden voortgezet. Hoewel werd erkend dat deze maatregel geen voorspellende waarde heeft voor het risico op ernstige en mogelijk fatale leverschade, was de SAG van oordeel dat uit voorzorg stopzetting van de behandeling moet worden aanbevolen als de ALT- of AST-spiegels van de patiënt stijgen tot meer dan drie maal de bovengrens van normaal. Dit standpunt werd door het PRAC ondersteund, dat adviseerde dat dit strengere criterium voor stopzetting, ongeacht bilirubinespiegels, moet worden gehanteerd. In aanvulling op controle middels laboratoriumonderzoek achtten de SAG en het PRAC het uiterst belangrijk patiënten te informeren over het risico op leverschade en hen te waarschuwen over klachten of symptomen die wijzen op leverinsufficiëntie. Als een patiënt de klachten of symptomen krijgt die wijzen op leverschade, dient hij snel verwezen te worden naar een hepatoloog. Patiënten

moeten ook worden gewezen op het belang van naleving van de periodieke levercontrole. Om de discussie hierover tussen artsen en patiënten te bevorderen en ervoor te zorgen dat patiënten de verstrekte informatie over het risico hebben begrepen, eiste het PRAC in aansluiting op het standpunt van de SAG de invoering van een bevestigingsformulier. Dit bevestigingsformulier moet door artsen aan alle patiënten worden verstrekt, ook aan hen die de behandeling momenteel krijgen. Artsen dienen stopzetting van de behandeling te overwegen als geen toereikende respons is verkregen of als de patiënt de verplichting van geplande leverfunctiecontroles niet nakomt.

Op basis van de beperkte beschikbare gegevens konden synergistische hepatotoxische effecten bij patiënten die gelijktijdige hepatotoxische geneesmiddelen gebruiken op de leverschade door daclizumab niet helemaal worden opgehelderd. Daclizumab wordt naar verwachting niet door de lever gemetaboliseerd en de deskundigen merkten op dat het niet haalbaar zou zijn hepatotoxische geneesmiddelen volledig uit de klinische behandeling van MS-patiënten te halen. Het PRAC concludeerde daarom dat voorzichtigheid moet worden betracht bij gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen met daclizumab.

Patiënten met hepatitis C-virus (HCV) of hepatitis B-virus (HBV) werden uitgesloten van klinische proeven en momenteel is er geen correlatie vastgesteld tussen reeds bestaande infecties met deze virussen en daclizumab-geïnduceerde ernstige leverschade. Gezien de onzekerheden over het precieze werkingsmechanisme van de immuungemedieerde leverschade en aangezien het risico op reactivering van hepatitis B bij gebruik van daclizumab niet is gekarakteriseerd, adviseerde het PRAC dat patiënten alvorens de behandeling te starten op deze virussen moeten worden gecontroleerd. Patiënten met een positieve testuitslag moet worden geadviseerd een arts met ervaring in de behandeling van deze aandoeningen te raadplegen.

Auto-immuunhepatitis en fulminante hepatitis moeten aan de productinformatie worden toegevoegd als bijwerking met de frequenties soms en niet bekend, respectievelijk. Daarnaast moet de frequentie van transaminaseverhogingen en afwijkende leverfunctietesten worden bijgewerkt tot zeer vaak. De beschrijving van leverschade in de productinformatie moet worden geactualiseerd in overeenstemming met de huidige kennis.

Ten slotte dient de drempel van transaminaseverhoging voor patiënten die niet deelnemen aan klinische proeven en waarbij aanvang van de behandeling daarom wordt afgeraden, te worden gecorrigeerd van hoger dan tweemaal de bovengrens van normaal in hoger dan of gelijk aan tweemaal die bovengrens.

Het PRAC concludeerde dat de baten-risicoverhouding positief bleef, mits Zinbryta alleen wordt gebruikt bij de behandeling van volwassen patiënten met relapsing (recidiverende) vormen van multipele sclerose (RMS) die een ontoereikende respons hebben gehad op ten minste twee ziektemodificerende therapieën (DMT's) of voor wie behandeling met een andere DMT gecontra-indiceerd is of anderszins ongeschikt is en dat veranderingen in de productinformatie worden doorgevoerd om het risico op ernstige leverschade tot een minimum te beperken. Het bestaande voorlichtingsmateriaal moet ook met deze aanbevelingen worden bijgewerkt en worden aangevuld met een bevestigingsformulier.

Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- het PRAC heeft de procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 naar aanleiding van gegevens over geneesmiddelenbewaking voor Zinbryta (daclizumab) in aanmerking genomen;
- het PRAC bestudeerde het geheel aan gegevens die door de houder van de handelsvergunning werden overgelegd over gevallen van ernstige leverschade die sinds de oorspronkelijke handelsvergunning werden gemeld en veiligheids- en

werkzaamheidsgegevens uit klinische proeven met betrekking tot het algehele risico op leverschade bij gebruik van daclizumab. Het PRAC nam ook de standpunten die door de wetenschappelijke adviesgroep inzake neurologie werden geuit in aanmerking;

- het PRAC concludeerde dat daclizumab tijdens de behandeling en gedurende enkele maanden na afloop van de behandeling gepaard gaat een onvoorspelbaar en mogelijk fataal risico op immuungemedieerde leverschade. Het PRAC merkte op dat ondanks de al ten uitvoer gelegde risicobeperkende maatregelen, waaronder maandelijkse levercontrole, zich een fataal geval had voorgedaan. Het PRAC was daarom van oordeel dat verdere maatregelen nodig zijn om dit risico tot een minimum te beperken, waaronder beperking van het gebruik van het middel tot situaties waarbij geen andere therapeutische opties geschikt zijn;
- het PRAC adviseerde daarom beperking van de indicatie van daclizumab tot de behandeling van volwassen patiënten met relapsing (recidiverende) vormen van multipele sclerose (RMS) die een ontoereikende respons hebben gehad op ten minste twee ziektemodificerende therapieën (DMT's) of voor wie behandeling met een andere DMT gecontra-indiceerd is of anderszins ongeschikt is. Het PRAC oordeelde tevens dat daclizumab gecontra-indiceerd dient te worden voor patiënten met een reeds bestaande leveraandoening of -stoornis;
- daarnaast adviseerde het PRAC aanscherping van de huidige waarschuwingen met de vermelding dat leverfuncties, met inbegrip van bilirubinespiegels, van alle patiënten ten minste maandelijks, vlak voor elke toediening van daclizumab, en gedurende zes maanden na afloop van de behandeling moeten worden gecontroleerd en dat nu strengere criteria voor stopzetting in geval van verhoogd transaminase moeten worden gehanteerd. Stopzetting moet ook worden overwogen als geen toereikende respons is verkregen of als de leverfunctiecontrole niet wordt nageleefd. Bovendien adviseerde het PRAC alle patiënten te informeren over klachten of symptomen die wijzen op leverinsufficiëntie en hen snel te verwijzen naar een hepatoloog in geval van deze klachten of symptomen;
- daarnaast moeten patiënten alvorens de behandeling te starten worden gecontroleerd op infectie met hepatitis B en C en wordt het starten met de behandeling bij patiënten met andere auto-immuunziekten niet aanbevolen. Toediening van daclizumab met andere geneesmiddelen met bekende hepatotoxiciteit moet met de nodige voorzichtigheid gebeuren;
- het PRAC achtte het ook nodig om een bevestigingsformulier in te voeren om ervoor te zorgen dat patiënten goed geïnformeerd zijn over de risico's op leverschade in verband met daclizumab. Het voorlichtingsmateriaal dat is gebruikt moet ook worden bijgewerkt;

is het Comité in het licht van het bovenstaande van oordeel dat de baten-risicoverhouding van Zinbryta (daclizumab) gunstig blijft, mits de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht en de extra risicobeperkende maatregelen worden genomen.

Het Comité beveelt derhalve de wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunningen voor Zinbryta (daclizumab) aan.

Het advies van het CHMP

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.

Het CHMP besprak de overeengekomen formulering van de indicatie, in het bijzonder de beperking van de behandeling met daclizumab tot patiënten voor wie een andere ziektemodificerende

therapie gecontra-indiceerd is of anderszins ongeschikt is, en was van oordeel dat voor de duidelijkheid moet worden vermeld dat dit betrekking heeft op elke andere ziektemodificerende therapie. Het CHMP concludeerde dat de samenvatting van de productkenmerken dienovereenkomstig dient te worden gewijzigd.

Algemene conclusie

Het CHMP is derhalve van oordeel dat de baten-risicoverhouding van Zinbryta (daclizumab) gunstig blijft, mits de wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht zoals hierboven beschreven.

Het CHMP beveelt daarom de wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunningen voor Zinbryta (daclizumab) aan.