

Annexe IV
Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Le 7 juin 2017, la Commission européenne (CE) a été informée d'un cas d'insuffisance hépatique fulminante fatale chez un patient traité avec du daclizumab dans une étude d'observation en cours, malgré les tests de la fonction hépatique effectués tous les mois conformément aux recommandations figurant dans les informations sur le produit. En outre, quatre cas de lésions hépatiques graves ont été signalés au cours des essais cliniques, dans le premier rapport périodique actualisé de sécurité (PSUR).

L'élévation du taux de transaminases ainsi que des lésions hépatiques graves sont des risques connus associés au traitement par Zinbryta (daclizumab) et plusieurs mesures de réduction des risques (MRR) ont été mises en œuvre à cet égard, y compris la surveillance mensuelle de la fonction hépatique. Toutefois, compte tenu de la gravité des réactions signalées, dont l'issue a été mortelle dans un cas malgré le respect des MRR recommandées, la CE a considéré qu'il convenait de réévaluer l'impact du risque de lésions hépatiques sur le rapport bénéfice/risque du médicament ainsi que l'adéquation des MRR correspondantes.

Le 9 juin 2017, la CE a donc lancé, en vertu de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004, une procédure résultant des données de pharmacovigilance et a demandé au comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC) d'évaluer l'impact des préoccupations susmentionnées sur le rapport bénéfice/risque de Zinbryta (daclizumab) et de publier une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait des autorisations de mise sur le marché concernées. De plus, la CE a demandé à l'agence de donner son avis sur l'éventuelle nécessité de mesures provisoires destinées à protéger la santé publique. La présente recommandation porte uniquement sur les mesures provisoires recommandées par le PRAC pour le daclizumab sur la base des données préliminaires alors disponibles.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Zinbryta (daclizumab) est un médicament autorisé conformément à la procédure centralisée, indiqué dans le traitement de la sclérose en plaques avec poussées (SEP avec poussées) chez les patients adultes.

Le PRAC a examiné les nouveaux résultats préliminaires de sécurité concernant un cas récent d'insuffisance hépatique fulminante fatale et des cas de lésions hépatiques graves, survenus depuis l'autorisation de mise sur le marché, dans le contexte des données générées durant le développement clinique du daclizumab.

L'efficacité du daclizumab a été démontrée dans deux études pivots chez des sujets souffrant de sclérose en plaques récurrente-rémittente, conduisant à son indication dans le traitement de la SEP avec poussées. Lors du développement clinique, une élévation des transaminases et des lésions hépatiques graves ont été identifiées comme des risques importants. Les résultats concernaient, pour la plupart, une élévation asymptomatique des transaminases; toutefois la faible incidence de lésions hépatiques graves et une incidence rare d'insuffisance hépatique fatale (hépatite auto-immune) ont été reconnues comme des risques importants associés au daclizumab. Depuis l'autorisation de mise sur le marché (AMM) initiale, d'autres cas de lésions hépatiques graves ont été rapportés, y compris un cas mortel malgré une tentative de transplantation. S'agissant de ce cas mortel, il convient de noter l'occurrence d'une insuffisance hépatique fulminante dans le cadre de la surveillance recommandée de la fonction hépatique et de l'utilisation concomitante d'un autre médicament dont l'hépatotoxicité est connue.

Les MRR mises en œuvre, notamment le test mensuel de la fonction hépatique, ne se sont pas avérées efficaces pour prévenir la survenue d'une insuffisance hépatique fulminante fatale. Si la surveillance de la fonction hépatique demeure une mesure importante pour détecter des lésions du foie, susceptible de

réduire l'incidence des cas graves, il n'est pas encore clairement établi, à ce stade, si un système de suivi alternatif préviendrait nécessairement la survenue d'autres cas graves. Par conséquent, tandis que l'ampleur et la nature du risque sont actuellement réexaminées de manière approfondie, le PRAC - au vu de la gravité du risque et de l'impossibilité d'identifier à ce stade d'autres MRR permettant de prévenir avec certitude l'apparition de tout nouveau cas grave - a considéré qu'il est nécessaire de limiter provisoirement l'utilisation du daclizumab en restreignant son indication et en évitant son utilisation chez les patients potentiellement prédisposés à des troubles hépatiques, et de fournir des recommandations complémentaires aux professionnels des soins de santé et aux patients en ce qui concerne la gestion de ce risque.

Le PRAC a examiné les options thérapeutiques alternatives pour les différents stades ou manifestations de la SEP avec poussées et considéré que la limitation de l'accès au daclizumab pourrait empêcher certains patients d'avoir accès à une option thérapeutique pour cette maladie. En outre, le PRAC a considéré que chez les patients pour lesquels la maladie est bien contrôlée grâce au daclizumab, l'interruption du traitement pourrait induire des poussées. Ainsi, considérant le risque grave de lésions hépatiques ainsi que le bénéfice que le daclizumab peut apporter aux patients souffrant de SEP avec poussées, le PRAC a recommandé que l'utilisation du daclizumab soit provisoirement limitée aux patients adultes présentant une SEP avec poussées très active, et ce en dépit d'un traitement complet et approprié avec au moins un traitement modificateur de la maladie (TMM), ou aux patients présentant une forme sévère de SEP avec poussées à évolution rapide et pour lesquels d'autres TMM ne sont pas appropriés.

Le PRAC a noté que les résultats hépatiques observés durant le programme de développement clinique avaient conduit, au moment de l'AMM initiale, à l'inclusion d'une mise en garde dans les informations sur le produit selon laquelle le traitement ne convient pas aux patients présentant une insuffisance hépatique sévère préexistante et nécessite une surveillance des patients présentant une insuffisance hépatique préexistante, légère ou modérée. Considérant (i) le manque de données cliniques concernant les patients souffrant de maladies hépatiques graves préexistantes, étant donné que ceux-ci avaient été exclus des essais cliniques; (ii) les nouveaux cas d'atteintes hépatiques sévères et (iii) le fait qu'une légère élévation de la concentration sérique des transaminases avait été signalée avant le début du traitement chez le patient qui a succombé à une insuffisance hépatique fulminante, le PRAC a recommandé, à titre de mesure provisoire, que le daclizumab soit contre-indiqué chez tous les patients présentant une maladie ou une insuffisance hépatique préexistante, tandis que les études sur l'hépatotoxicité et son possible mécanisme d'action se poursuivent.

Au vu de la restriction de l'indication et à la contre-indication chez les patients atteints d'une maladie ou insuffisance hépatique préexistante, le PRAC a recommandé que les praticiens réexaminent rapidement si le daclizumab demeure une option thérapeutique appropriée pour chacun de leurs patients actuellement traités avec ce médicament, en tenant compte des mesures provisoires recommandées par le PRAC.

Pour ce qui est du cas fatal considéré, l'insuffisance hépatique est survenue malgré l'observation de valeurs normales de l'activité sérique des transaminases avant la prise du daclizumab. Par conséquent, la surveillance des taux de transaminases sériques doit être poursuivie au moins sur une base mensuelle, et plus fréquemment si le tableau clinique le justifie; par ailleurs, les taux de bilirubine devraient également être contrôlés. De surcroît, la reconnaissance précoce des signes et symptômes de lésions hépatiques est une composante essentielle de la minimisation du risque de lésions hépatiques lié au daclizumab, raison pour laquelle ces signes et symptômes devraient être surveillés chez tous les patients. Les patients présentant des signes et symptômes évoquant des lésions hépatiques devraient être rapidement orientés vers un hépatologue.

Les analyses effectuées dans le programme de développement clinique en vue d'évaluer les interactions possibles du daclizumab avec des médicaments potentiellement hépatotoxiques n'ont pas révélé de risque accru de lésions hépatiques avec l'administration concomitante de ces médicaments. Toutefois, un certain nombre d'événements hépatiques graves sont survenus chez les patients des groupes traités par le daclizumab lors de la prise de médicaments concomitants ayant un potentiel hépatotoxique connu, y compris une hépatite auto-immune fatale et une insuffisance hépatique non fatale évaluée par un comité d'arbitrage comme un cas probable selon la loi de Hy (indiquant un risque de lésion hépatique grave induite par un médicament). Cela a également été observé dans les cas graves qui se sont produits depuis l'AMM, y compris le cas fatal, de sorte que si le rôle du médicament hépatotoxique concomitant n'est pas pleinement élucidé, l'utilisation concomitante du daclizumab devrait se faire avec prudence. Une thyroïdite auto-immune a également été signalée dans le récent cas de décès ainsi que dans l'un des cas considérés comme relevant de la loi de Hy; par conséquent il n'est pas recommandé d'instaurer un traitement chez des patients présentant des antécédents de pathologies auto-immunes concurrentes. Enfin, les praticiens doivent envisager de suspendre le traitement par daclizumab si une réponse thérapeutique adéquate n'est pas obtenue.

Les professionnels des soins de santé et les patients doivent être informés du cas d'insuffisance hépatique fulminante fatale survenu après la mise sur le marché, du risque courant d'hépatite et de la fréquence actualisée des lésions hépatiques graves à la lumière des nouveaux cas constatés. Les cas de lésions hépatiques graves se sont produits de manière variable au début, au cours ou après l'arrêt du traitement sans qu'aucune fenêtre de sensibilité n'ait pu être définie à partir des cas observés dans le cadre des essais cliniques. Le seuil d'élévation des transaminases pour les patients qui ne sont pas inclus dans des essais cliniques et, partant, chez lesquels l'instauration du traitement n'est pas recommandée, devrait être modifié et ainsi passer de plus de deux fois supérieur la limite normale supérieure à supérieur ou égal à deux fois cette limite.

Les mesures provisoires susmentionnées doivent figurer dans les informations sur le produit relatives au daclizumab et être communiquées aux professionnels des soins de santé dans un courrier spécifique. L'adéquation de ces mesures provisoires sera examinée dans le cadre de la procédure en cours au titre de l'article 20.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant ce qui suit:

- le PRAC a pris en considération la procédure relevant de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 pour faire suite à des données de pharmacovigilance, notamment en ce qui concerne la nécessité de mesures provisoires conformément à l'article 20, paragraphe 3, dudit règlement pour Zinbryta (daclizumab);
- le PRAC a examiné les données préliminaires fournies par le titulaire de l'AMM concernant les cas de lésions hépatiques graves signalés depuis l'AMM initiale, dans le contexte des données de sécurité disponibles provenant des essais cliniques, soumises à l'appui de l'AMM initiale, en rapport avec le risque global de lésions hépatiques associé au daclizumab;
- le PRAC a noté qu'un cas d'insuffisance hépatique fulminante fatale s'est produit malgré le respect des termes de l'AMM et les mesures de minimisation des risques recommandées, y compris la surveillance de la fonction hépatique. À cet égard et alors que la nature et l'ampleur du risque de lésions hépatiques font l'objet de nouvelles études, le PRAC a considéré que des mesures provisoires sont nécessaires afin de limiter l'utilisation du daclizumab;
- le PRAC a recommandé, en tant que mesure provisoire, de modifier l'indication du daclizumab afin de limiter son utilisation aux patients adultes présentant une SEP avec poussées très active en dépit d'un traitement antérieur avec au moins un traitement modificateur de la

maladie (TMM), ou aux patients présentant une SEP avec poussées d'évolution rapide et pour lesquels d'autres TMM ne sont pas appropriés. Le PRAC a également considéré que le daclizumab devrait être contre-indiqué chez les patients présentant une maladie ou insuffisance hépatique préexistante;

- en outre, le PRAC a recommandé, à titre de mesures provisoires destinées à minimiser davantage le risque de lésions hépatiques, de renforcer les mises en garde actuelles afin de tenir dûment compte du fait que tous les patients devraient faire l'objet d'une surveillance en vue de détecter les signes et symptômes de lésions hépatiques et que des tests de la fonction hépatique devraient être effectués au moins chaque mois, et d'orienter rapidement les patients vers un hépatologue s'ils présentent des signes ou des symptômes évoquant une telle lésion; enfin le PRAC a estimé que l'instauration du traitement n'est pas recommandée chez les patients présentant d'autres maladies auto-immunes. La prudence est également de mise lorsque des médicaments au potentiel hépatotoxique connu sont utilisés de manière concomitante. En outre, il convient d'envisager l'arrêt du traitement si une réponse thérapeutique adéquate n'est pas obtenue.

Au vu des considérations qui précèdent, le comité considère que le rapport bénéfice/risque de Zinbryta (daclizumab) reste favorable, sous réserve des modifications provisoires convenues concernant les informations sur le produit. Par conséquent, le comité recommande la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour Zinbryta (daclizumab).

La présente recommandation est sans préjudice des conclusions finales de la procédure en cours au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004.