

## **Allegato IV**

### **Conclusioni scientifiche**

## **Conclusioni scientifiche**

Il 7 giugno 2017, la Commissione europea (CE) è stata informata di un caso mortale di insufficienza epatica fulminante in un paziente trattato con daclizumab in uno studio di osservazione in corso, nonostante i test di funzionalità epatica eseguiti mensilmente in conformità alle raccomandazioni contenute nelle informazioni sul prodotto. Inoltre, nel primo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) sono stati riportati 4 casi di gravi lesioni epatiche riscontrati in sperimentazioni cliniche.

Gli aumenti delle transaminasi e gravi lesioni epatiche sono rischi noti associati al trattamento con Zinbryta (daclizumab) e a tale riguardo sono state attuate diverse misure di minimizzazione del rischio, tra cui il monitoraggio mensile della funzionalità epatica. Tuttavia, in considerazione della gravità delle reazioni segnalate, che hanno portato in un caso a un esito mortale nonostante il rispetto delle misure di minimizzazione del rischio raccomandate, la CE ha ritenuto che dovessero essere riesaminati l'impatto del rischio di lesioni epatiche sul rapporto rischi/benefici del medicinale e l'adeguatezza delle misure di minimizzazione del rischio correlate.

Il 9 giugno 2017 la CE ha quindi avviato una procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 risultante dai dati di farmacovigilanza e ha chiesto al PRAC di valutare l'impatto delle suddette preoccupazioni sul rapporto rischi/benefici di Zinbryta (daclizumab) e di emanare una raccomandazione sul mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca delle autorizzazioni all'immissione in commercio pertinenti. Inoltre, la CE ha chiesto all'agenzia di formulare un parere riguardo la necessità di implementare misure provvisorie per proteggere la salute pubblica. La presente raccomandazione riguarda unicamente le misure provvisorie raccomandate dal PRAC per daclizumab in base ai dati preliminari disponibili attualmente.

### **Riassunto generale della valutazione scientifica del PRAC**

Zinbryta (daclizumab) è un medicinale autorizzato a livello centrale indicato nei pazienti adulti per il trattamento della sclerosi multipla nelle forme recidivanti (RMS).

Il PRAC ha preso in considerazione i nuovi dati di sicurezza preliminari provenienti da un recente caso mortale di insufficienza epatica fulminante e da casi di gravi lesioni epatiche verificatisi successivamente all'autorizzazione comunitaria all'immissione in commercio, nel contesto dei dati prodotti durante lo sviluppo clinico di daclizumab.

L'efficacia di daclizumab è stata dimostrata in due studi fondamentali svolti su soggetti con forme recidivanti-remittenti di sclerosi multipla che hanno portato all'indicazione nelle forme recidivanti di sclerosi multipla. Durante lo sviluppo clinico sono stati individuati, quali rischi gravi, aumenti delle transaminasi e gravi lesioni epatiche. La maggior parte dei risultati consisteva in aumenti delle transaminasi asintomatici, tuttavia sono stati riconosciuti come rischi importanti associati a daclizumab una bassa incidenza di eventi epatici gravi e una rara incidenza di insufficienza epatica mortale (epatite autoimmune). Successivamente all'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale sono stati segnalati ulteriori casi gravi di lesioni epatiche, tra cui un caso mortale, nonostante un tentativo di trapianto di fegato. Significativa per questo caso mortale è stata l'insorgenza rapida di insufficienza epatica fulminante nel contesto di un monitoraggio della funzionalità epatica raccomandato e dell'uso concomitante di un altro medicinale noto per essere associato ad epatotossicità.

Le misure di minimizzazione del rischio attuate, in particolare i test di funzionalità epatica mensili, non sono state efficaci nel prevenire il caso mortale di insufficienza epatica fulminante. Mentre il monitoraggio della funzionalità epatica continua a essere una misura importante per rilevare lesioni epatiche e ridurre probabilmente l'incidenza di casi gravi, non è chiaro in questo stadio se un regime alternativo di monitoraggio impedirebbe necessariamente ulteriori casi gravi. Pertanto, mentre

vengono esaminate approfonditamente la portata e la natura del rischio, dopo aver considerato la gravità del rischio e il fatto che non è possibile individuare in questa fase ulteriori misure di minimizzazione del rischio che potrebbero essere efficaci nel prevenire con certezza eventuali nuovi casi gravi, il PRAC ha ritenuto necessario limitare provvisoriamente l'uso di daclizumab attraverso la restrizione dell'indicazione e il divieto dell'uso nei pazienti potenzialmente predisposti a lesioni epatiche e fornire ulteriori raccomandazioni agli operatori sanitari e ai pazienti nella gestione di questo rischio.

Il PRAC ha preso in considerazione le opzioni di trattamento alternative per le diverse fasi o manifestazioni di forme recidivanti di sclerosi multipla e il fatto che la limitazione dell'accesso a daclizumab può negare ad alcuni pazienti un'opzione di trattamento per questa malattia. Inoltre, il PRAC ha considerato il fatto che l'interruzione del trattamento nei pazienti la cui malattia è ben controllata con daclizumab può indurre ricadute. Pertanto, considerando il grave rischio di lesioni epatiche e il beneficio che il daclizumab può portare ai pazienti con forme recidivanti di sclerosi multipla, il PRAC ha raccomandato che l'uso di daclizumab venga limitato provvisoriamente ai pazienti adulti con forme recidivanti di sclerosi multipla altamente attive, nonostante un ciclo di trattamento completo e adeguato con almeno una terapia in grado di modificare il decorso della malattia o in caso di gravi forme recidivanti di sclerosi multipla a rapida evoluzione, che non sono idonee al trattamento con altre terapie in grado di modificare il decorso della malattia.

Il PRAC ha rilevato che i risultati epatici osservati durante il programma di sviluppo clinico avevano portato al momento dell'autorizzazione iniziale all'immissione in commercio all'inclusione di un'avvertenza nelle informazioni sul prodotto secondo la quale il trattamento di pazienti con compromissione epatica severa preesistente non è appropriato e le persone con compromissione epatica lieve o moderata preesistente dovrebbero essere sottoposte a monitoraggio. Tenuto conto della mancanza di dati clinici nei pazienti con malattie epatiche preesistenti significative (essendo state escluse dalle sperimentazioni cliniche), dei nuovi casi epatici gravi e del fatto che è stato segnalato un lieve aumento delle transaminasi sieriche prima dell'inizio della terapia nel paziente deceduto a causa di un'insufficienza epatica fulminante, il PRAC ha raccomandato quale misura provvisoria che daclizumab fosse controindicato in tutti i pazienti con malattia epatica o compromissione epatica preesistente, mentre viene ulteriormente studiato il modello dell'epatotossicità e il possibile meccanismo d'azione.

In considerazione dell'indicazione limitata e della controindicazione nei pazienti con malattia epatica o compromissione epatica preesistente, il PRAC ha raccomandato ai medici di riesaminare prontamente se daclizumab continui a essere un'opportunità di trattamento appropriata per ciascuno dei loro pazienti attualmente trattati con questo medicinale, tenendo conto delle misure provvisorie raccomandate dal PRAC.

Nel caso mortale preso in esame, il risultato di livelli di transaminasi sieriche normali prima della somministrazione della dose di daclizumab non ha impedito la comparsa di insufficienza epatica. Pertanto, il monitoraggio dei livelli delle transaminasi sieriche dovrebbe continuare a essere eseguito almeno mensilmente, inoltre dovrebbero essere verificati più frequentemente di quanto indicato clinicamente anche i livelli di bilirubina. Infine, il rapido riconoscimento dei segni e sintomi di lesioni epatiche è un componente fondamentale della minimizzazione del rischio per le lesioni epatiche con daclizumab e tali segni devono essere monitorati in tutti i pazienti. I pazienti che presentano segni e sintomi suggestivi di lesioni epatiche devono essere tempestivamente indirizzati a un epatologo.

Le analisi eseguite nel programma di sviluppo clinico per valutare le potenziali interazioni di daclizumab con medicinali potenzialmente epatotossici non hanno evidenziato alcuna prova chiara di un aumento del rischio di lesioni epatiche con medicinali epatotossici concomitanti. Tuttavia, si sono verificati numerosi eventi epatici gravi nei pazienti appartenenti ai gruppi che assumevano daclizumab nel contesto di medicinali concomitanti con potenziale epatotossico noto, tra cui un'epatite autoimmune

mortale e un'insufficienza epatica non mortale valutata da una commissione giudicatrice come probabile legge di Hy (indicativa di un rischio di lesioni epatiche severe indotte da medicinali). Ciò è stato osservato anche in casi gravi verificatisi dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio, compreso il caso mortale; pertanto, sebbene non sia stato completamente chiarito il ruolo del medicinale epatotossico concomitante, l'uso concomitante con daclizumab dovrebbe avvenire con cautela. È stato osservato anche che è stata segnalata tiroidite autoimmune nel recente caso mortale e in uno dei casi giudicati come legge di Hy; pertanto, non è consigliato l'inizio del trattamento nei pazienti con anamnesi di condizioni autoimmuni concorrenti. Infine, i medici dovrebbero considerare l'interruzione del trattamento con daclizumab qualora non sia stata raggiunta una risposta terapeutica adeguata.

Gli operatori sanitari e i pazienti dovrebbero essere informati del caso mortale di insufficienza epatica fulminante post-immissione in commercio, del rischio comune di epatite e della frequenza aggiornata di casi severi di lesioni epatiche alla luce dei nuovi casi. I casi di lesioni epatiche severe si sono verificati in qualsiasi momento tra il periodo iniziale successivo all'inizio del trattamento e diversi mesi dopo la sospensione e non è stato possibile definire alcuna finestra di suscettibilità in base ai casi osservati nelle sperimentazioni cliniche. La soglia di aumento delle transaminasi per i pazienti non inclusi nelle sperimentazioni cliniche e pertanto in cui l'inizio del trattamento non è consigliato, dovrebbe essere corretto da due volte superiore al limite superiore dei valori normali a superiore o pari a due volte tale limite.

Le suddette misure provvisorie dovrebbero essere riportate nelle informazioni sul prodotto di daclizumab e comunicate agli operatori sanitari tramite lettera apposita. L'adeguatezza di tali misure provvisorie verrà riesaminata nell'ambito dell'attuale articolo 20.

### **Motivi della raccomandazione del PRAC**

Premesso che

- il PRAC ha esaminato la procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 derivante da dati relativi alla farmacovigilanza, in particolare per quanto riguarda la necessità di misure provvisorie a norma dell'articolo 20, paragrafo 3, del regolamento (CE) n. 726/2004 per Zinbryta (daclizumab).
- Il PRAC ha esaminato i dati preliminari forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sui casi di lesioni epatiche severe segnalate dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale, nell'ambito dei dati di sicurezza disponibili provenienti dalle sperimentazioni cliniche presentati a sostegno dell'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale in relazione al rischio globale di lesioni epatiche con daclizumab.
- Il PRAC ha osservato che si è verificato un caso mortale di insufficienza epatica fulminante nonostante il rispetto dei termini dell'autorizzazione all'immissione in commercio e delle misure di minimizzazione del rischio raccomandate, tra cui il monitoraggio della funzionalità epatica. In considerazione di ciò e mentre viene ulteriormente esaminata la portata e la natura del rischio di lesioni epatiche, il PRAC ha ritenuto necessarie misure provvisorie per limitare l'uso di daclizumab.
- Il PRAC ha raccomandato come misura provvisoria la modifica all'indicazione di daclizumab per limitarne l'uso ai pazienti adulti con malattia recidivante altamente attiva, nonostante un precedente trattamento con almeno una terapia in grado di modificare il decorso della malattia, o con gravi forme recidivanti di sclerosi multipla a rapida evoluzione, che non sono idonee al trattamento con altre terapie in grado di modificare il decorso della malattia. Il PRAC ha ritenuto inoltre che daclizumab dovrebbe essere controindicato nei pazienti con malattia o compromissione epatica preesistente.

- Inoltre, il PRAC ha raccomandato, come misure provvisorie per ridurre ulteriormente il rischio di lesioni epatiche, di rafforzare le attuali avvertenze in modo da tenere debitamente conto del fatto che tutti i pazienti dovrebbero essere monitorati per segni e sintomi di lesioni epatiche e che i test di funzionalità epatica dovrebbero essere eseguiti almeno mensilmente, per indirizzare tempestivamente i pazienti a un epatologo in caso di segni o sintomi che suggeriscano tale lesione e che l'inizio del trattamento non è raccomandato nei pazienti con altre condizioni autoimmuni. Occorre inoltre usare cautela quando si utilizzano medicinali con potenziale epatotossico noto in concomitanza. Infine, è opportuno considerare l'interruzione del trattamento qualora non sia stata raggiunta una risposta terapeutica adeguata.

Alla luce di quanto sopra, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici di Zinbryta (daclizumab) rimanga favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto. Il Comitato, di conseguenza, raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Zinbryta (daclizumab).

La presente raccomandazione non pregiudica le conclusioni finali della procedura in corso ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004.