

**Anexa IV**  
**Concluzii științifice**

## Concluzii științifice

La 7 iunie 2017, Comisia Europeană (CE) a fost informată cu privire la un caz fatal de insuficiență hepatică fulminantă, la un pacient tratat cu daclizumab într-un studiu observațional, în ciuda testării lunare a funcției hepatice efectuate conform recomandărilor din informațiile referitoare la produs. În plus, din studiile clinice s-au raportat 4 cazuri de afectare hepatică gravă, în primul raport periodic actualizat privind siguranța (RPAS).

Creșterea transaminazelor și afectarea hepatică gravă reprezintă riscuri cunoscute asociate tratamentului cu Zinbryta (daclizumab) și în această privință au fost implementate mai multe măsuri de reducere la minimum a riscurilor, inclusiv monitorizarea lunară a funcției hepatice. Cu toate acestea, având în vedere gravitatea reacțiilor raportate, care într-un caz au dus la consecințe fatale, în ciuda respectării măsurilor recomandate pentru reducerea la minimum a riscurilor, CE a considerat că impactul riscului de afectare hepatică asupra raportului beneficiu-risc al medicamentului și adecvarea măsurilor respective de reducere la minimum a riscurilor trebuie revizuite.

Prin urmare, la 9 iunie 2017 CE a declanșat o procedură în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, pe baza datelor de farmacovigilență, și a solicitat ca PRAC să evalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc pentru Zinbryta (daclizumab) și să emită o recomandare prin care să indice dacă autorizațiile de punere pe piață relevante trebuie menținute, modificate, suspendate sau revocate. În plus, CE a solicitat agenției să emită un aviz cu privire la necesitatea unor măsuri provizorii pentru protejarea sănătății publice. Recomandările actuale se referă doar la măsurile provizorii recomandate de PRAC pentru daclizumab, pe baza datelor preliminare disponibile în acest moment.

### Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Zinbryta (daclizumab) este un medicament autorizat prin procedura centralizată, indicat la pacienții adulți pentru tratamentul formelor recurente de scleroză multiplă.

PRAC a luat în considerare noile date preliminare privind siguranța provenite de la un caz fatal de insuficiență hepatică fulminantă și de la cazuri de afectare hepatică gravă care au apărut după acordarea autorizației de punere pe piață, în contextul datelor generate pe parcursul dezvoltării clinice a daclizumabului.

Eficacitatea daclizumabului a fost demonstrată în două studii pivotale la subiecți cu scleroză multiplă recurent-remisivă, ceea ce a condus la indicația pentru scleroza multiplă recurentă. Pe parcursul dezvoltării clinice, creșterea transaminazelor și afectarea hepatică gravă au fost identificate ca riscuri importante identificate. Majoritatea rezultatelor au prezentat creșterea asimptomatică a transaminazelor; totuși, s-au identificat o incidență redusă a reacțiilor hepatice severe și o incidență rară a insuficienței hepatice fatale (hepatită autoimună), ca riscuri importante asociate cu daclizumabul. După acordarea autorizației inițiale de punere pe piață, au fost raportate cazuri ulterioare grave de afectare hepatică, inclusiv un caz fatal, în ciuda încercării unui transplant de ficat. Pentru acest caz fatal, este de remarcat apariția insuficienței hepatice fulminante, în contextul monitorizării recomandate a funcției hepatice și al utilizării concomitente a unui alt medicament cunoscut pentru asocierea cu hepatotoxicitatea.

Măsurile implementate pentru reducerea la minimum a riscurilor, în special testarea lunară a ficatului, nu au fost eficiente pentru a preveni cazul fatal de insuficiență hepatică fulminantă. Deși monitorizarea funcției hepatice continuă să fie o măsură importantă pentru detectarea afectării ficatului și este probabil ca aceasta să reducă incidența cazurilor grave, în acest moment nu este clar dacă o schemă alternativă de monitorizare ar preveni cu siguranță cazurile grave ulterioare. Prin urmare, deși amploarea și natura riscului sunt verificate în mod aprofundat, având în vedere gravitatea riscului și

faptul că, în acest moment, nu pot fi identificate măsuri ulterioare de reducere la minimum a riscurilor, care să fie eficiente pentru prevenirea cu certitudine a tuturor cazurilor severe noi, PRAC a considerat că este necesar să limiteze provizoriu utilizarea daclizumabului printr-o restricție a indicațiilor și prin prevenirea utilizării acestuia la pacienții posibil predispuși la afectare hepatică și să ofere recomandări ulterioare pentru profesioniștii din domeniul sănătății și pacienți în vederea gestionării acestui risc.

PRAC a luat în considerare opțiunile alternative de tratament pentru stadiile sau manifestările diferite ale sclerozei multiple recurente și faptul că limitarea accesului la daclizumab îi poate priva pe unii pacienți de o opțiune de tratament pentru această boală. În plus, PRAC a luat în considerare faptul că întreruperea tratamentului la pacienții la care boala este bine controlată cu daclizumab poate induce recidive. Astfel, luând în considerare riscul sever de afectare hepatică, cât și beneficiul pe care daclizumabul îl poate aduce pacienților cu scleroză multiplă recurentă, PRAC a recomandat ca utilizarea daclizumabului să fie limitată provizoriu la pacienții adulți cu scleroză multiplă recurentă foarte activă, în ciuda unui ciclu de tratament complet și adecvat cu cel puțin un medicament modificator de boală, sau cu scleroză multiplă recurentă severă cu evoluție rapidă, la care nu este adecvat tratamentul cu alte medicamente modificatoare de boală.

PRAC a observat că rezultatele hepatice observate pe parcursul programului de dezvoltare clinică au dus, în momentul autorizăției inițiale de punere pe piață, la includerea în informațiile referitoare la produs a unui avertisment referitor la faptul că tratarea pacienților cu insuficiență hepatică severă preexistentă nu este adecvată și că insuficiența hepatică preexistentă ușoară sau moderată trebuie monitorizată. Având în vedere lipsa datelor clinice pentru pacienții cu boli hepatice semnificative preexistente, deoarece aceștia au fost excluși din studiile clinice, cazurile hepatice severe noi și faptul că s-a raportat o ușoară creștere a transaminazelor serice înainte de inițierea tratamentului la pacientul decedat din cauza insuficienței hepatice fulminante, PRAC a recomandat ca măsură provizorie ca daclizumabul să fie contraindicat pentru toți pacienții cu boală hepatică sau insuficiență hepatică preexistentă, în timp ce modelul de hepatotoxicitate și mecanismul posibil de acțiune sunt investigate în continuare.

Având în vedere indicația restricționată și contraindicația pentru pacienții cu boală hepatică sau insuficiență hepatică preexistentă, PRAC a recomandat ca medicii să reevalueze cu promptitudine dacă daclizumabul continuă să fie o opțiune adecvată de tratament pentru fiecare dintre pacienții lor tratați în prezent cu acest medicament, luând în calcul măsurile provizorii recomandate de PRAC.

În cazul fatal aflat în investigație, rezultatele care arătau niveluri normale de transaminaze serice înainte de administrarea dozei de daclizumab nu au prevenit apariția insuficienței hepatice. Prin urmare, monitorizarea nivelului transaminazelor serice trebuie efectuată în continuare cel puțin lunar și mai frecvent, conform indicației clinice, iar nivelul bilirubinei trebuie de asemenea testat. În plus, identificarea promptă a semnelor și simptomelor afectării hepatice reprezintă o componentă-cheie pentru reducerea la minimum a riscului de afectare hepatică din cauza daclizumabului, iar acestea trebuie monitorizate la toți pacienții. Pacienții care prezintă semne și simptome sugestive de afectare hepatică trebuie trimiși imediat la un hepatolog.

Analizele efectuate în cadrul programului de dezvoltare clinică pentru evaluarea interacțiunilor posibile dintre daclizumab și medicamente potențial hepatotoxice nu au oferit dovezi clare ale unui risc crescut de afectare hepatică, asociat cu administrarea concomitentă de medicamente hepatotoxice. Cu toate acestea, în contextul medicamentelor concomitente cu potențial hepatotoxic cunoscut, au apărut o serie de reacții hepatice severe la pacienții din grupurile daclizumab, inclusiv o hepatită autoimună fatală și o insuficiență hepatică nefatală, evaluată de o comisie de evaluare ca Legea lui Hy (indicator de risc pentru insuficiență hepatică severă indusă de un medicament). Acest lucru a fost observat și în cazurile grave care au apărut după acordarea autorizăției de punere pe piață, inclusiv în cazul fatal; prin urmare, până când rolul medicației hepatotoxice concomitente nu este complet elucidat, utilizarea

concomitentă cu daclizumab trebuie efectuată cu precauție. De asemenea, s-a observat că în cazul fatal recent, ca și în unul dintre cazurile evaluate ca Legea lui Hy, a fost raportată tiroidită autoimună; prin urmare, inițierea tratamentului nu este recomandată la pacienții cu istoric de afecțiuni autoimune concomitente. În ultimul rând, medicii trebuie să ia în considerare întreruperea tratamentului cu daclizumab dacă nu s-a obținut un răspuns terapeutic adecvat.

Profesioniștii din domeniul sănătății și pacienții trebuie informați în legătură cu cazul fatal ulterior introducerii pe piață, din cauza insuficienței hepatice fulminante, riscul frecvent de hepatită și frecvența actualizată a cazurilor severe de afectare hepatică, având în vedere cazurile noi. Cazurile de afectare hepatică severă au apărut în orice moment începând la scurt timp de la inițierea tratamentului și la câteva luni după întrerupere și, pe baza cazurilor observate în studiile clinice, nu s-a putut defini nicio marjă de susceptibilitate. Pragul de creștere a transaminazelor pentru pacienții neincluși în studiile clinice, prin urmare pacienții pentru care nu este recomandată inițierea tratamentului, trebuie corectat de la mai mult de două ori limita normală superioară la mai mult sau egal cu de două ori această limită.

Măsurile provizorii de mai sus trebuie să se reflecte în informațiile referitoare la produs pentru daclizumab și trebuie comunicate profesioniștilor din domeniul sănătății printr-o scrisoare dedicată. Adecvarea acestor măsuri provizorii va fi verificată în cadrul procedurii aflate în curs în temeiul articolului 20.

### **Motive pentru recomandarea PRAC**

Întrucât

- PRAC a considerat că procedura intră sub incidența articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, pe baza datelor de farmacovigilență, în special având în vedere necesitatea măsurilor provizorii în conformitate cu articolul 20 alineatul (3) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 pentru Zinbryta (daclizumab).
- PRAC a revizuit datele preliminare furnizate de deținătorul autorizației de punere pe piață referitoare la cazurile de afectare hepatică gravă raportate după acordarea autorizației inițiale de punere pe piață, în contextul datelor privind siguranța disponibile din studiile clinice depuse pentru susținerea autorizației inițiale de punere pe piață, în legătură cu riscul general de afectare hepatică asociat cu daclizumabul.
- PRAC a constatat apariția unui caz fatal de insuficiență hepatică fulminantă, în ciuda respectării condițiilor din autorizația de punere pe piață și a măsurilor recomandate pentru reducerea la minimum a riscurilor, inclusiv monitorizarea funcției hepatice. Având în vedere aceste aspecte și atât timp cât amploarea și natura riscului de afectare hepatică continuă să fie investigate, PRAC a considerat că sunt necesare măsuri provizorii pentru limitarea utilizării daclizumabului.
- PRAC a recomandat ca măsură provizorie modificarea indicației daclizumabului, pentru a limita utilizarea acestuia la pacienții adulți cu boală recurentă foarte activă, în ciuda unui tratament anterior cu cel puțin un medicament modificador de boală, sau cu scleroză multiplă recurentă severă cu evoluție rapidă, care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu alte medicamente modificatoare de boală. De asemenea, PRAC a considerat că daclizumabul trebuie contraindicat pentru pacienții cu boală sau insuficiență hepatică preexistentă.
- În plus, PRAC a recomandat, ca măsuri provizorii pentru reducerea ulterioară la minimum a riscului de afectare hepatică, înăsprirea avertismentelor actuale pentru a ține seama de faptul că toți pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome ale afectării hepatice și că testarea funcției hepatice trebuie efectuată cel puțin lunar, că este necesară trimiterea imediată a pacienților la un hepatolog în caz de semne sau simptome sugestive ale unei astfel

de afectări și că inițierea tratamentului nu este recomandată la pacienții cu alte afecțiuni autoimune. De asemenea, trebuie manifestată precauție în cazul utilizării concomitente a medicamentelor cu potențial hepatotoxic cunoscut. În plus, trebuie luată în considerare întreruperea tratamentului dacă nu s-a obținut un răspuns terapeutic adecvat.

Având în vedere cele de mai sus, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Zinbryta (daclizumab) rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor provizorii convenite pentru informațiile referitoare la produs. În consecință, comitetul recomandă modificarea condițiilor din autorizațiile de punere pe piață pentru Zinbryta (daclizumab).

Această recomandare nu aduce atingere concluziilor finale ale procedurii aflate în curs în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.