

Anexo IV
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

El 7 de junio de 2017, se informó a la Comisión Europea (CE) de un caso mortal de insuficiencia hepática fulminante en un paciente tratado con daclizumab dentro de un estudio observacional en curso, a pesar de que, siguiendo las recomendaciones contenidas en la información sobre el producto, se hicieron pruebas funcionales hepáticas todos los meses. Además, en el primer informe periódico de seguridad (IPS) se notificaron 4 casos de lesión hepática grave detectados en ensayos clínicos.

Las elevaciones de las transaminasas y la lesión hepática grave son riesgos conocidos que se asocian al tratamiento con Zinbryta (daclizumab) y, en este sentido, en el momento de la autorización de comercialización inicial, se implantaron diversas medidas de minimización del riesgo (MMR), incluidos los controles mensuales de la función hepática. Sin embargo, a la vista de la gravedad de las reacciones notificadas, que en un caso tuvieron un desenlace mortal a pesar del cumplimiento de las MMR, la CE consideró que debían revisarse la repercusión del riesgo de lesión hepática en la relación riesgo/beneficio del medicamento así como la idoneidad de las MMR relacionadas.

Por lo tanto, el 9 de junio de 2017, la CE activó un procedimiento en virtud del artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 a partir de los datos de farmacovigilancia y solicitó que el PRAC evaluase la repercusión de las cuestiones anteriores en la relación riesgo/beneficio de Zinbryta (daclizumab) y que emitiese una recomendación sobre si se debía mantener, modificar, suspender o revocar la autorización de comercialización.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

Zinbryta (daclizumab) es un medicamento autorizado por el procedimiento centralizado que estaba indicado al comienzo de esta revisión en pacientes adultos para el tratamiento de las formas recidivantes de la esclerosis múltiple (EMR).

El PRAC examinó todos los datos proporcionados por el TAC sobre los casos de lesión hepática ocurridos desde la autorización de comercialización, incluido un caso reciente de insuficiencia hepática fulminante con desenlace mortal, así como los datos de seguridad y eficacia obtenidos en los ensayos clínicos con daclizumab, en relación con el riesgo general de lesión hepática con dicho fármaco. El PRAC también tomó en consideración las opiniones expresadas por los expertos consultados en el transcurso del procedimiento (grupo de asesoramiento científico [SAG] sobre neurología).

La eficacia del daclizumab quedó demostrada en dos estudios fundamentales realizados en sujetos con esclerosis múltiple remitente recidivante (EMRR) que dieron lugar a su indicación en la esclerosis múltiple recidivante. Los resultados de ambos estudios mostraron reducciones clínicas y estadísticamente significativas de la tasa de recidivas, el principal criterio de valoración de la eficacia utilizado en cada estudio. El tratamiento con daclizumab también ralentizó de forma clínicamente relevante la progresión de la discapacidad neurológica, determinada mediante los resultados evaluados por el médico y los resultados comunicados por el paciente. Estos efectos clínicos estuvieron respaldados por los sólidos y notables efectos del tratamiento en la reducción de todos los parámetros fundamentales de la actividad de la enfermedad en la resonancia magnética (RM) cerebral, es decir, actividad inflamatoria aguda y crónica y destrucción del sistema nervioso central. En los análisis de subgrupos de estos estudios, si bien de solidez limitada, no se identificaron diferencias estadísticamente significativas en los principales criterios de valoración de la eficacia en los pacientes con EM muy activa, en comparación con los pacientes con enfermedad poco activa.

El PRAC concluyó que el daclizumab se asocia a un riesgo potencialmente mortal de lesión hepática de mediación inmunitaria. No se pudo identificar un intervalo de tiempo en el que el riesgo fuese

mayor; los casos de lesión hepática se produjeron a lo largo del tratamiento y hasta 6 meses después de la última dosis de daclizumab. Ni el PRAC ni el SAG pudieron identificar factores de riesgo ni factores predictivos que estuvieran implicados en la aparición de lesiones hepáticas, por ejemplo, enfermedades concomitantes, relación con la dosis, cronología o marcadores genéticos o bioquímicos. En general, teniendo en cuenta los datos disponibles, la aparición de una lesión hepática inducida por el daclizumab se considera impredecible.

Suscitó especial preocupación un caso mortal de insuficiencia hepática fulminante que se produjo a pesar del cumplimiento de las medidas de minimización del riesgo implementadas antes de este procedimiento, que incluían controles mensuales de la función hepática. Por tanto, el PRAC consideró pertinente aplicar medidas adicionales a las medidas provisionales ya existentes con el fin de minimizar este riesgo y, dado su carácter impredecible y potencialmente mortal, limitar el uso del medicamento.

En vista de las conclusiones del SAG relativas a la restricción del uso del medicamento a pacientes que no son aptos para recibir otros tratamientos modificadores de la enfermedad (TME), el PRAC juzgó que la identificación de subgrupos dentro de la población diana (es decir, con enfermedad muy activa y con enfermedad grave de progresión rápida) no estaba justificada y que la restricción de uso sería aplicable a todos los pacientes con EMR que no son aptos para recibir otro TME. Por consiguiente, el PRAC recomendó restringir la indicación de daclizumab al tratamiento de pacientes adultos con EMR que han tenido una respuesta insuficiente, como mínimo, a dos TME y para los que otro TME está contraindicado o no es adecuado.

Además, teniendo en cuenta la falta de datos clínicos en pacientes con enfermedades hepáticas importantes preexistentes (ya que fueron excluidos de los ensayos clínicos), la gravedad de la reacción adversa hepática y la mayor propensión de los pacientes con hepatopatía basal a experimentar un empeoramiento de la insuficiencia hepática, el PRAC consideró que el daclizumab debería estar contraindicado en todos los pacientes con enfermedad hepática o con insuficiencia hepática preexistentes.

Se señaló asimismo que se notificó tiroiditis autoinmunitaria en el reciente caso mortal, así como en uno de los casos confirmados. Al igual que destacó el SAG, sabiendo que se han notificado trastornos inmunomediados y enfermedades autoinmunitarias en ensayos clínicos y que se desconoce el efecto del daclizumab en otros trastornos autoinmunitarios, así como el papel de dichos trastornos en la lesión hepática inducida por el daclizumab, el PRAC estimó que no debe recomendarse el tratamiento con daclizumab en pacientes con antecedentes de enfermedades autoinmunitarias concurrentes distintas de la esclerosis múltiple.

Los casos de lesión hepática se detectaron tanto a través de los signos y síntomas como de los valores analíticos; por tanto, se debe vigilar la concentración sérica de transaminasas y de bilirrubina total de los pacientes como mínimo una vez al mes y lo más cerca posible antes de cada administración, y con mayor frecuencia si está clínicamente indicado durante el tratamiento. Puesto que se ha demostrado que el riesgo persiste hasta seis meses después de la última dosis de daclizumab, esta vigilancia debe continuar durante el mismo período una vez finalizado el tratamiento. Aunque se reconoció que esta medida no tiene un valor predictivo sobre el riesgo de lesión hepática grave y potencialmente mortal, el SAG consideró que, como medida de precaución, se debe recomendar la interrupción del tratamiento cuando la concentración de ALT o AST del paciente supere en 3 veces el límite superior de la normalidad. Esta opinión fue respaldada por el PRAC, que recomendó aplicar este criterio de interrupción más estricto independientemente de la concentración de bilirrubina. Con el fin de complementar el seguimiento analítico, el SAG y el PRAC juzgaron fundamental que los pacientes sean informados del riesgo de lesión hepática y advertidos acerca de los signos o síntomas indicativos de disfunción hepática. Si un paciente presenta dichos signos o síntomas indicativos de lesión hepática, deberán ser remitidos de inmediato a un hepatólogo. Asimismo, se debe explicar a los pacientes la importancia de cumplir los controles

periódicos de la función hepática. Para facilitar la comunicación entre médicos y pacientes sobre este tema y garantizar que estos últimos hayan entendido la información facilitada acerca del riesgo, y de conformidad con el criterio del SAG, el PRAC solicitó la introducción de un formulario de reconocimiento. Los médicos deben entregar este formulario de reconocimiento a todos los pacientes, incluidos los que estén actualmente en tratamiento. Asimismo, deben considerar la posibilidad de interrumpir el tratamiento si no se ha logrado una respuesta adecuada o si el paciente no cumple los requisitos para el control programado de la función hepática.

Sobre la base de los escasos datos disponibles, no se han podido dilucidar los efectos hepatotóxicos sinérgicos sobre la lesión hepática causada por daclizumab en pacientes que reciben medicamentos hepatotóxicos concomitantes. No se espera que el daclizumab sea metabolizado por el hígado y los expertos señalaron que sería inviable excluir por completo los medicamentos hepatotóxicos del tratamiento clínico de los pacientes con EM. Por tanto, el PRAC concluyó que se debe proceder con precaución cuando se utilicen dichos medicamentos de forma concomitante con daclizumab.

Los pacientes con infección por el virus de la hepatitis C (VHC) o por el virus de la hepatitis B (VHB) se excluyeron de los ensayos clínicos y, por el momento, no se ha establecido una relación entre las infecciones preexistentes por estos virus y la lesión hepática grave inducida por daclizumab. A la luz de las incertidumbres acerca del mecanismo de acción exacto de la lesión hepática de mediación inmunitaria, y dado que no se ha caracterizado el riesgo de reactivación del virus de la hepatitis B con daclizumab, la recomendación del PRAC es hacer a los pacientes un análisis de detección de estos virus antes de iniciar el tratamiento. Se debe recomendar a los pacientes con un resultado positivo que consulten a un médico con experiencia en el tratamiento de estas afecciones.

En la información sobre el producto, se deben añadir la hepatitis fulminante y la hepatitis autoinmunitaria como reacciones adversas en la categoría de «frecuencia no conocida» y «poco frecuentes», respectivamente. Además, la frecuencia de las elevaciones de las transaminasas y las anomalías en las pruebas funcionales hepáticas se debe actualizar a «muy frecuentes». La descripción de la lesión hepática en la información sobre el producto se debe actualizar conforme a la información actual.

Por último, se debe corregir el umbral de elevación de las transaminasas para los pacientes no incluidos en ensayos clínicos y, por consiguiente, a los que no se les recomienda iniciar el tratamiento. Dicha corrección se debe hacer sustituyendo el límite superior de la normalidad: de mayor de dos veces a mayor o igual a dos veces dicho límite.

El PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio sigue siendo positiva, siempre que Zinbryta se utilice exclusivamente en el tratamiento de pacientes adultos con formas recidivantes de esclerosis múltiple (EMR) que hayan tenido una respuesta insuficiente a, como mínimo, dos tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) y para los que el tratamiento con otro TME esté contraindicado o no sea adecuado, y que se introduzcan cambios en la información sobre el producto para minimizar el riesgo de una lesión hepática grave. Los materiales didácticos existentes también deben actualizarse con estas recomendaciones y complementarse con un formulario de reconocimiento.

Motivos de la recomendación del PRAC

Considerando que:

- El PRAC evaluó el procedimiento de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 a partir de los datos de farmacovigilancia de Zinbryta (daclizumab).
- El PRAC analizó la totalidad de los datos presentados por el titular de la autorización de comercialización sobre los casos de lesión hepática grave notificados desde la autorización

de comercialización inicial, así como los datos de seguridad y eficacia obtenidos en los ensayos clínicos, en relación con el riesgo global de lesión hepática con daclizumab. El PRAC también tuvo en cuenta los puntos de vista expresados por el grupo de asesoramiento científico sobre neurología.

- El PRAC concluyó que el daclizumab se asocia a un riesgo impredecible y potencialmente mortal de lesión hepática de mediación inmunitaria, durante el tratamiento y varios meses después de su finalización. El PRAC señaló que se produjo un caso mortal a pesar de las medidas de minimización del riesgo ya implantadas, incluida la vigilancia mensual de la función hepática. Por tanto, el PRAC consideró que se necesitan medidas adicionales para minimizar este riesgo, por ejemplo, la limitación del uso del medicamento a situaciones en las que no son adecuadas otras opciones de tratamiento.
- En consecuencia, el PRAC recomendó restringir la indicación de daclizumab al tratamiento de pacientes adultos con formas recidivantes de esclerosis múltiple (EMR) que han tenido una respuesta insuficiente, como mínimo, a dos tratamientos modificadores de la enfermedad (TME) y para los que otro TME está contraindicado o no es adecuado. El PRAC también juzgó necesario contraindicar el uso de daclizumab en pacientes con enfermedad o insuficiencia hepática preexistentes.
- Asimismo, el PRAC recomendó reforzar las advertencias vigentes para tener muy presente la necesidad de controlar la función hepática, incluida la concentración de bilirrubina, en todos los pacientes como mínimo una vez al mes, cerca de cada administración de daclizumab, y durante seis meses después del final del tratamiento; y la necesidad de aplicar a partir de ahora criterios de interrupción del tratamiento más estrictos en caso de elevación de las transaminasas. También se debe plantear la interrupción del tratamiento si no se ha logrado una respuesta suficiente o si no se está cumpliendo el control de la función hepática. Además, el PRAC recomendó que se informe a todos los pacientes de los signos y síntomas indicativos de disfunción hepática, y que sean derivados rápidamente a un hepatólogo en caso de que apareciesen dichos signos o síntomas.
- Como medida adicional, antes de iniciar el tratamiento se debe hacer un análisis de detección de infecciones por el virus de la hepatitis B o C, y no se recomienda iniciar el tratamiento en los pacientes con otros trastornos autoinmunitarios. El daclizumab se debe administrar con precaución cuando se utilice junto con otros medicamentos con potencial hepatotóxico conocido.
- El PRAC estimó necesario asimismo introducir un formulario de reconocimiento para garantizar que los pacientes hayan sido debidamente informados sobre los riesgos de lesión hepática asociados al daclizumab. El material didáctico existente también se debe actualizar.

A la vista de lo anterior, el Comité considera que la relación riesgo/beneficio de Zinbryta (daclizumab) sigue siendo favorable, pendiente de las modificaciones acordadas de la información sobre el producto y las medidas de minimización del riesgo adicionales.

En consecuencia, el Comité recomienda la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización de Zinbryta (daclizumab).

Dictamen del CHMP

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP mostró su acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos para la recomendación.

El CHMP examinó el texto recomendado de la indicación, en concreto, la restricción del tratamiento con daclizumab a los pacientes para los que otro tratamiento modificador de la enfermedad está contraindicado o no es adecuado, y consideró que, por motivos de claridad, se debe indicar que esto hace referencia a cualquier otro tratamiento modificador de la enfermedad. El CHMP concluyó que la ficha técnica o resumen de las características del producto se debe modificar en consecuencia.

Conclusiones generales

En consecuencia, el CHMP considera que la relación riesgo/beneficio de Zinbryta (daclizumab) sigue siendo favorable, pendiente de las modificaciones de la información sobre el producto descritas anteriormente.

El CHMP recomienda, por tanto, la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización de Zinbryta (daclizumab).