

## **Allegato IV**

### **Conclusioni scientifiche**

## Conclusioni scientifiche

Il 7 giugno 2017, la Commissione europea (CE) è stata informata di un caso con esito mortale di insufficienza epatica fulminante in un paziente trattato con daclizumab nel corso di uno studio di osservazione, nonostante i test di funzionalità epatica eseguiti mensilmente in conformità alle raccomandazioni di cui alle informazioni sul prodotto. Inoltre, nel primo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) sono stati riferiti 4 casi di danno epatico grave 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, al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio 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 in un caso hanno avuto esito mortale nonostante il rispetto delle misure di minimizzazione del rischio, la CE ha ritenuto che dovessero essere riesaminati l'impatto del rischio di danno epatico 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, chiedendo 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 dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

### Riassunto generale della valutazione scientifica del PRAC

Zinbryta (daclizumab) è un medicinale autorizzato a livello centrale indicato, all'inizio della presente revisione, nei pazienti adulti per il trattamento delle forme recidivanti di sclerosi multipla (RMS).

Il PRAC ha preso in considerazione tutti i dati forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio su casi di danno epatico verificatisi successivamente al rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio, compreso un caso recente di insufficienza epatica fulminante, nonché i dati di sicurezza e di efficacia provenienti dalle sperimentazioni cliniche con daclizumab relativamente al rischio complessivo di danno epatico con il medicinale. Inoltre, il PRAC ha considerato i pareri espressi dagli esperti consultati nel corso della procedura (gruppo consultivo scientifico, SAG) in materia di neurologia.

L'efficacia di daclizumab è stata dimostrata in due studi principali svolti su soggetti con forme recidivanti-remittenti di sclerosi multipla che hanno portato ad avvalorare l'indicazione nelle forme recidivanti di sclerosi multipla. I risultati di entrambi gli studi hanno dimostrato riduzioni clinicamente significative e statisticamente rilevanti del tasso di recidiva (l'endpoint primario di efficacia di ciascun studio). Il trattamento con daclizumab ha determinato anche un rallentamento clinicamente significativo dell'accumulo di disabilità neurologica, quantificato tramite misurazioni dei risultati sia valutate dal medico sia riferite dal paziente. Tali effetti clinici erano avvalorati da effetti di trattamento marcati e sostanziali nel ridurre tutti i principali parametri, rilevati dalla risonanza magnetica per immagini (RMI) sul cervello, dell'attività infiammatoria e distruttiva del sistema nervoso centrale della malattia acuta e cronica. Le analisi per sottogruppi di questi studi, sebbene di solidità limitata, non hanno individuato differenze statisticamente significative nei principali risultati di efficacia in pazienti affetti da sclerosi multipla (SM) con elevata attività della malattia rispetto a pazienti con bassa attività della stessa.

Il PRAC ha concluso che daclizumab è associato a un rischio potenzialmente fatale di danno epatico immuno-mediato. Non è stato possibile identificare un intervallo di tempo di rischio più elevato: si

sono verificati casi di danno epatico sia durante il trattamento sia fino a 6 mesi dopo l'ultima dose di daclizumab. Né PRAC né il SAG sono riusciti a individuare il rischio o i fattori predittivi che possono incidere sull'insorgenza di danno epatico, quali comorbidità, relazione dose-reazione, tempistica, marcatori genetici o biochimici. Nel complesso, tenendo conto dei dati disponibili, l'insorgenza di danno epatico indotto da daclizumab è considerata imprevedibile.

Il verificarsi di un caso con esito mortale di insufficienza epatica fulminante nonostante il rispetto delle misure di minimizzazione del rischio attuate prima di questa procedura, compreso il monitoraggio mensile del fegato, ha destato particolare preoccupazione. Il PRAC ha ritenuto pertanto che fossero giustificate ulteriori misure oltre a quanto attuato nell'ambito delle misure provvisorie per ridurre al minimo tale rischio e, in considerazione della sua natura imprevedibile e potenzialmente fatale, per limitare l'uso del medicinale.

Tenendo conto delle conclusioni del SAG secondo cui l'uso del medicinale dovrebbe essere limitato ai pazienti che non sono idonei al trattamento con altre terapie modificanti la malattia (DMT, disease modifying therapies), il PRAC ha ritenuto che non fosse giustificata l'individuazione di sottogruppi all'interno della popolazione di destinazione (ad es. pazienti con elevata attività della malattia e pazienti con malattia grave a rapida evoluzione) e che la limitazione dell'uso dovesse valere per tutti i pazienti con RMS che non sono idonei al trattamento con altre DMT. Pertanto il PRAC ha raccomandato che l'indicazione di daclizumab fosse limitata al trattamento di pazienti adulti con RMS che abbiano avuto una risposta inadeguata ad almeno due DMT e per i quali il trattamento con un'altra DMT sia controindicato o comunque non idoneo.

Inoltre, considerando la mancanza di dati clinici in pazienti con patologie epatiche significative preesistenti, in quanto questi erano stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche, la gravità della reazione avversa epatica e la maggiore suscettibilità dei pazienti con malattia epatica basale a sperimentare un peggioramento della compromissione epatica, il PRAC ha ritenuto che daclizumab dovesse essere controindicato in tutti i pazienti con malattia epatica o danno epatico preesistenti.

È stato osservato, inoltre, che è stata riferita tiroidite autoimmune nel recente caso mortale e in uno dei casi sottoposti a giudizio. Considerando che nelle sperimentazioni cliniche sono state segnalate condizioni immuno-mediate e condizioni autoimmuni e che non è noto l'effetto di daclizumab su altre patologie autoimmuni e il ruolo di tale disturbo sul danno epatico indotto da daclizumab, come sottolineato anche dal SAG, il PRAC ha ritenuto che il trattamento con daclizumab dovesse essere controindicato nei pazienti con anamnesi di condizioni autoimmuni concomitanti diverse dalla sclerosi multipla.

Sono stati individuati casi di danno epatico sia attraverso segni e sintomi sia attraverso valori di laboratorio; pertanto, i livelli delle transaminasi sieriche e della bilirubina totale dovrebbero essere monitorati almeno mensilmente e immediatamente prima di ogni somministrazione nonché più frequentemente qualora indicato clinicamente durante il trattamento. Poiché è stato dimostrato che il rischio persiste fino a sei mesi dopo la somministrazione dell'ultima dose di daclizumab, tale monitoraggio dovrebbe proseguire durante il suddetto arco di tempo dopo il termine del trattamento. Sebbene sia stato riconosciuto che questa misura non ha alcun valore predittivo sul rischio di sviluppare danno epatico grave e potenzialmente fatale, il SAG ha ritenuto che dovesse essere raccomandata l'interruzione della terapia come misura precauzionale, qualora i livelli di ALT o AST dei pazienti fossero maggiori di 3 volte rispetto al limite superiore del valore normale. Questo parere è stato avvalorato dal PRAC, che ha raccomandato di applicare detto criterio di interruzione più rigoroso, indipendentemente dai livelli di bilirubina. Per integrare le prove di laboratorio di follow-up, il SAG e il PRAC hanno ritenuto fondamentale che i pazienti fossero informati del rischio di danno epatico e avvertiti in merito ai segni o ai sintomi di disfunzione epatica. Qualora un paziente sviluppi segni o sintomi di questo tipo, atti a suggerire danno epatico, dovrà essere tempestivamente preso in cura da un epatologo. Ai pazienti dovrà anche essere spiegata l'importanza di rispettare il monitoraggio periodico del fegato. Per agevolare la discussione

tra medici e pazienti su questo argomento e assicurarsi che i secondi abbiano compreso le informazioni fornite sui rischi, conformemente al parere del SAG il PRAC ha richiesto l'introduzione di un modulo di consenso. Tale modulo deve essere fornito dai medici a tutti i pazienti, inclusi quelli attualmente in trattamento. Qualora non si ottenga una risposta terapeutica adeguata o il paziente non assicuri il rispetto del requisito di sottoporsi ai test di funzionalità epatica programmati, i medici devono prendere in considerazione la possibilità di interrompere la terapia con Zinbryta.

Sulla base dei limitati dati disponibili, non è stato possibile chiarire completamente eventuali effetti epatotossici sinergici sul danno epatico causato da daclizumab in pazienti che assumevano medicinali epatotossici in concomitanza. Daclizumab non dovrebbe essere metabolizzato dal fegato e gli esperti hanno notato che non sarebbe possibile escludere completamente i medicinali epatotossici dalla gestione clinica dei pazienti con sclerosi multipla. Il PRAC ha pertanto concluso che occorre cautela in caso di somministrazione di tali medicinali in concomitanza con daclizumab.

I pazienti con virus dell'epatite C (HCV) o dell'epatite B (HBV) sono stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche e non è stata stabilita al momento alcuna correlazione tra le infezioni preesistenti causate da questi virus e il danno epatico grave indotto da daclizumab. In considerazione delle incertezze sull'esatto meccanismo d'azione del danno epatico immuno-mediato e poiché il rischio di riattivazione dell'epatite B con daclizumab non è stato caratterizzato, il PRAC ha raccomandato di sottoporre a screening i pazienti per verificare l'eventuale presenza di tali virus prima dell'inizio del trattamento. Ai pazienti risultati positivi a tali virus deve essere raccomandato di consultare un medico esperto nel trattamento delle relative affezioni.

L'epatite autoimmune e l'epatite fulminante dovrebbero essere aggiunte alle informazioni sul prodotto come reazioni avverse del medicinale rispettivamente con frequenze "non comune" e "non nota". Inoltre, la frequenza degli aumenti delle transaminasi e dei test di funzionalità epatica anomali dovrebbe essere aggiornata a "molto comune". La descrizione del danno epatico nelle informazioni sul prodotto deve essere aggiornata, in linea con le conoscenze attuali.

Infine, la soglia di aumento delle transaminasi per i pazienti non inclusi nelle sperimentazioni cliniche, e nei quali, pertanto, l'inizio del trattamento è controindicato, dovrebbe essere corretta da due volte superiore al limite superiore dei valori normali a superiore o pari a due volte tale limite.

Il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici è rimasto positivo, a condizione che Zinbryta sia usato solo nel trattamento di pazienti adulti con forme recidivanti di sclerosi multipla (RMS) i quali hanno avuto una risposta inadeguata ad almeno due terapie modificanti la malattia (DMT) e per i quali il trattamento con un'altra DMT è controindicato o altrimenti non idoneo e che siano introdotte alcune modifiche nelle informazioni sul prodotto per ridurre al minimo il rischio di danno epatico grave. Anche i materiali didattici esistenti dovrebbero essere aggiornati in linea con queste raccomandazioni e integrati da un modulo di consenso.

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

Considerato quanto segue:

- Il PRAC ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 risultante dai dati di farmacovigilanza per Zinbryta (daclizumab).
- Il PRAC ha esaminato la totalità dei dati forniti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio sui casi di danno epatico severo riferiti dopo l'autorizzazione all'immissione in commercio iniziale e i dati sull'efficacia provenienti dalle sperimentazioni cliniche relativamente al rischio globale di danno epatico con daclizumab. Il PRAC ha anche considerato i pareri espressi dal gruppo di consulenza scientifica in materia di neurologia.
- Il PRAC ha concluso che daclizumab è associato, durante il trattamento e per diversi mesi dopo la fine dello stesso, a un rischio imprevedibile e potenzialmente fatale di danno epatico immuno-mediato. Il PRAC ha osservato che si è verificato un caso mortale

nonostante le misure di minimizzazione del rischio già attuate, compreso il monitoraggio mensile del fegato, ritenendo quindi che fossero necessarie ulteriori misure per ridurre al minimo tale rischio, compresa la limitazione dell'uso del prodotto a situazioni in cui non sono adatte altre opzioni terapeutiche.

- Di conseguenza, il PRAC ha raccomandato la limitazione dell'indicazione di daclizumab al trattamento di pazienti adulti con forme recidivanti di sclerosi multipla (RMS) che hanno avuto una risposta inadeguata ad almeno due terapie modificanti la malattia (DMT) e per le quali il trattamento con un'altra DMT è controindicato o altrimenti non adatto. Il PRAC ha ritenuto inoltre che daclizumab dovrebbe essere controindicato nei pazienti con malattia o compromissione epatica preesistente.
- Inoltre, il PRAC ha raccomandato di rendere più rigorose le attuali avvertenze per tenere debito conto del fatto che le funzioni epatiche, compresi i livelli di bilirubina, di tutti i pazienti devono essere monitorate almeno una volta al mese, in prossimità di ciascuna somministrazione di daclizumab, e per sei mesi dopo il termine del trattamento nonché di applicare ora criteri di sospensione più severi in caso di livelli elevati di transaminasi. La sospensione deve essere presa in considerazione anche se non è stata raggiunta una risposta adeguata o se il monitoraggio della funzionalità epatica non è stato rispettato. Inoltre, il PRAC ha raccomandato che tutti i pazienti fossero informati in merito ai segni o ai sintomi indicativi di disfunzione epatica e prontamente presi in cura da un epatologo qualora si manifestino tali segni o sintomi.
- In aggiunta, prima dell'inizio del trattamento, i pazienti devono essere sottoposti a screening per l'infezione da epatite B e C e l'inizio del trattamento non è raccomandato in pazienti affetti da altre patologie autoimmuni. La somministrazione di daclizumab in concomitanza con altri medicinali a potenziale epatotossico noto deve essere eseguita con cautela.
- Il PRAC ha inoltre ritenuto necessario introdurre un modulo di consenso per garantire che i pazienti siano stati adeguatamente informati sui rischi di danno epatico associato a daclizumab, oltre che raccomandare l'aggiornamento del materiale informativo esistente,

alla luce di quanto sopra, il comitato ritiene che il rapporto rischi/benefici resti favorevole per Zinbryta (daclizumab), fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul prodotto e le altre attività di minimizzazione del rischio.

Il comitato, di conseguenza, raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Zinbryta (daclizumab).

#### **Parere del CHMP**

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.

Il CHMP ha discusso la formulazione raccomandata dell'indicazione, in particolare quella che limita il trattamento con daclizumab a pazienti per i quali un'altra terapia modificante la malattia è controindicata o comunque inadatta, ritenendo che per chiarezza si dovesse indicare che tale limitazione si riferisce a qualsiasi altra terapia modificante la malattia. Il CHMP ha concluso che il riassunto delle caratteristiche del prodotto deve essere modificato di conseguenza.

#### ***Conclusione generale***

Il CHMP, di conseguenza, ritiene che il rapporto benefici/rischi resti favorevole per Zinbryta (daclizumab), fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto di cui sopra.

Pertanto, il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio per Zinbryta (daclizumab).