

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 aflat în derulare, în pofida testării lunare a funcției hepatice efectuate conform recomandărilor din informațiile referitoare la produs. În plus, în primul raport periodic actualizat privind siguranța (RPAS) au fost raportate 4 cazuri de afectare hepatică gravă provenite din studiile clinice.

Creșterea valorii transaminazelor și afectarea hepatică gravă reprezintă riscuri cunoscute asociate tratamentului cu Zinbryta (daclizumab), iar la prima autorizare a punerii pe piață au fost instituite mai multe măsuri de reducere la minimum a riscurilor (MMR) în acest sens, inclusiv monitorizarea lunară a funcției hepatice. Cu toate acestea, având în vedere gravitatea reacțiilor raportate, care într-un caz au avut consecințe fatale în pofida respectării MMR, CE a considerat că trebuie reevaluate atât impactul riscului de afectare hepatică asupra raportului beneficiu-risc al medicamentului, cât și caracterul adecvat al MMR asociate.

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 reevalueze impactul motivelor de îngrijorare de mai sus asupra raportului beneficiu-risc pentru Zinbryta (daclizumab) și să emită o recomandare prin care să indice dacă autorizația de punere pe piață trebuie menținută, modificată, suspendată sau revocată.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Zinbryta (daclizumab) este un medicament autorizat prin procedura centralizată, indicat la începutul acestei reevaluări pentru tratarea formelor recurente de scleroză multiplă (SMR) la pacienții adulți.

PRAC a analizat toate datele furnizate de deținătorul autorizației de punere pe piață privind cazurile de afectare hepatică survenite după obținerea autorizației de punere pe piață, inclusiv un caz fatal recent de insuficiență hepatică fulminantă, precum și datele privind siguranța și eficacitatea obținute din studiile clinice realizate pentru daclizumab, în raport cu riscul general de afectare hepatică asociat cu daclizumabul. De asemenea, PRAC a luat în considerare opiniile exprimate de experții consultați în cursul procedurii [grupul consultativ științific (SAG) pentru neurologie].

Eficacitatea daclizumabului a fost demonstrată în cadrul a două studii pivot la subiecți cu scleroză multiplă recurent-remisivă (SMRR), ceea ce a dus la indicația pentru scleroză multiplă recurentă. Rezultatele obținute din cele două studii au demonstrat reduceri semnificative din punct de vedere clinic și din punct de vedere statistic ale ratei de recădere, aceasta reprezentând criteriul final principal de evaluare a eficacității în fiecare studiu. Tratamentul cu daclizumab a determinat, de asemenea, o încetinire semnificativă din punct de vedere clinic a acumulării dizabilității neurologice, măsurată atât cu ajutorul indicatorilor de rezultat evaluați de medici, cât și cu ajutorul celor raportați de pacienți. Aceste efecte clinice au fost întărite de efectele puternice și substanțiale ale tratamentului în ceea ce privește reducerea tuturor parametrilor principali de activitate inflamatorie acută și cronică a bolii și de activitate distructivă a sistemului nervos central, observați prin rezonanță magnetică (IRM) cerebrală. Analizele de subgrup ale acestor studii, deși limitate ca rigurozitate, nu au identificat diferențe semnificative din punct de vedere statistic la nivelul indicatorilor principali ai eficacității la pacienții cu scleroză multiplă cu activitate intensă a bolii față de pacienții cu activitate scăzută a bolii.

PRAC a concluzionat că daclizumabul este asociat cu un risc de afectare hepatică mediată imun, cu potențial fatal. Nu s-a putut identifica un interval de timp cu risc mai mare, cazurile de afectare hepatică apărând în diverse momente ale tratamentului și până la 6 luni după administrarea ultimei doze de daclizumab. Nici PRAC, nici SAG nu au putut identifica factori de risc sau predictivi care ar putea avea un rol în apariția afectării hepatice, cum ar fi comorbiditățile, relația cu doza, momentul

administrării, markeri genetici sau biochimici. În ansamblu, având în vedere datele disponibile, apariția afectării hepatice induse de daclizumab este considerată imprevizibilă.

Apariția unui caz fatal de insuficiență hepatică fulminantă în pofida respectării măsurilor de reducere la minimum a riscurilor instituite înainte de această procedură, inclusiv a monitorizării hepatice lunare, a reprezentat în mod special un motiv de îngrijorare. Astfel, PRAC a considerat că, în vederea reducerii acestui risc la minimum, se justifică adoptarea unor măsuri suplimentare față de cele instituite ca măsuri provizorii, precum și restrângerea utilizării medicamentului, având în vedere caracterul imprevizibil și potențial fatal al acestuia.

Având în vedere concluziile SAG conform cărora utilizarea medicamentului trebuie restricționată la pacienții care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu alte terapii de modificare a evoluției bolii (TMB), PRAC a considerat că nu se justifică identificarea unor subgrupuri în cadrul populației țintă (și anume persoane cu boală foarte activă și persoane cu boală severă cu evoluție rapidă) și că restricționarea utilizării ar trebui să se aplice tuturor pacienților cu SMR care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu alte TMB. Prin urmare, PRAC a recomandat ca indicația pentru tratamentul cu daclizumab să fie restricționată la pacienții adulți cu SMR care au obținut un răspuns inadecvat la cel puțin două TMB și pentru care tratamentul cu o altă TMB este contraindicat sau necorespunzător.

În plus, având în vedere lipsa de date clinice la pacienții cu afecțiuni hepatice semnificative preexistente, deoarece aceștia au fost excluși din studiile clinice, gravitatea reacției adverse hepatice și predispoziția crescută a pacienților cu boală hepatică bazală de a prezenta o agravare a insuficienței hepatice, PRAC a considerat că daclizumabul trebuie contraindicat la toți pacienții cu boală hepatică sau insuficiență hepatică preexistentă.

De asemenea, s-a remarcat faptul că atât în cazul fatal recent, cât și în unul dintre cazurile analizate, s-a raportat prezența tiroiditei autoimune. Având în vedere că în studiile clinice au fost raportate afecțiuni mediate imun și afecțiuni autoimune și că efectul daclizumabului asupra altor tulburări autoimune și rolul unei astfel de tulburări asupra afectării hepatice induse de daclizumab nu sunt cunoscute, astfel cum a subliniat și SAG, PRAC a considerat că tratamentul cu daclizumab trebuie să fie contraindicat la pacienții cu antecedente de afecțiuni autoimune concomitente, altele decât scleroza multiplă.

Cazurile de afectare hepatică au fost identificate atât prin semne și simptome, cât și prin analize de laborator; prin urmare, valorile transaminazelor serice și ale bilirubinei totale ale pacienților trebuie monitorizate cel puțin lunar și cât mai aproape posibil înainte de fiecare administrare, sau chiar mai frecvent dacă starea clinică o impune în timpul tratamentului. Întrucât s-a demonstrat că riscul persistă timp de până la șase luni după administrarea ultimei doze de daclizumab, această monitorizare trebuie continuată tot atâta timp după terminarea tratamentului. Deși s-a recunoscut că această măsură nu are nicio valoare predictivă asupra riscului de apariție a afectării hepatice grave și cu potențial fatal, SAG a considerat că trebuie recomandată întreruperea tratamentului ca măsură de precauție atunci când valorile ALT sau AST ale pacienților depășesc de peste 3 ori limita superioară a intervalului normal. Această opinie a fost susținută de PRAC, care a recomandat aplicarea acestui criteriu mai strict de întrerupere, indiferent de valorile bilirubinei. În completarea monitorizării prin analize de laborator, SAG și PRAC au considerat că este esențial ca pacienții să fie informați cu privire la riscul de afectare hepatică și atenționați cu privire la semnele sau simptomele care sugerează o disfuncție hepatică. Dacă un pacient prezintă astfel de semne și simptome care sugerează afectare hepatică, acesta trebuie îndrumat imediat către un hepatolog. De asemenea, pacienților trebuie să li se explice importanța respectării protocolului de monitorizare periodică a funcției hepatice. Pentru a facilita discuția între medici și pacienți cu privire la acest subiect și pentru a se asigura că pacienții au înțeles informațiile furnizate cu privire la risc, dând curs opiniei SAG, PRAC a solicitat introducerea unui formular de confirmare a înțelegerii riscurilor. Acest formular trebuie furnizat de medici tuturor pacienților, inclusiv celor aflați în prezent sub

tratament. Medicii trebuie să ia în considerare întreruperea tratamentului dacă nu s-a obținut un răspuns adecvat sau dacă pacientul nu respectă obligația de monitorizare periodică prin analize hepatice.

Având în vedere datele limitate disponibile, nu au putut fi clarificate pe deplin eventualele efecte hepatotoxice sinergice asupra afectării hepatice cauzate de daclizumab la pacienții cărora li se administrează concomitent medicamente hepatotoxice. Nu este de așteptat ca daclizumabul să fie metabolizat de ficat, iar experții au remarcat că nu ar fi fezabil să se excludă complet medicamentele hepatotoxice din gestionarea clinică a pacienților cu SM. Prin urmare, PRAC a concluzionat că trebuie să se acționeze cu prudență atunci când se utilizează astfel de medicamente concomitent cu daclizumabul.

Pacienții cu virusul hepatitei C (VHC) sau cu virusul hepatitei B (VHB) au fost excluși din studiile clinice și până în prezent nu s-a stabilit nicio corelație între infecțiile preexistente cu aceste virusuri și afectarea hepatică gravă indusă de daclizumab. Având în vedere incertitudinile legate de mecanismul exact de apariție a afectării hepatice mediate imun și întrucât riscul de reactivare a hepatitei B asociat cu daclizumabul nu a fost caracterizat, PRAC a recomandat ca pacienții să fie testați pentru depistarea acestor virusuri înainte de inițierea tratamentului. Pacienților cu rezultate pozitive trebuie să li se recomande să consulte un medic cu experiență în tratamentul acestor afecțiuni.

În informațiile referitoare la medicament trebuie adăugate ca reacții adverse hepatita autoimună și hepatita fulminantă, cu incidența „mai puțin frecventă” și, respectiv, „cu frecvență necunoscută”. În plus, incidența creșterii valorilor transaminazelor și incidența valorilor anormale ale analizelor funcției hepatice trebuie să fie actualizate la „foarte frecvente”. Descrierea afectării hepatice în informațiile referitoare la medicament trebuie actualizată în conformitate cu cunoștințele actuale.

În fine, trebuie corectat pragul de creștere a valorilor transaminazelor la pacienții neincluși în studiile clinice și la care inițierea tratamentului este deci contraindicată, de la peste două ori limita superioară a intervalului normal la mai mult sau egal cu de două ori această limită.

PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc rămâne pozitiv cu condiția ca Zinbryta să fie utilizat numai pentru tratarea pacienților adulți cu forme recurente de scleroză multiplă (SMR) care au obținut un răspuns inadecvat la cel puțin două terapii de modificare a evoluției bolii (TMB) și pentru care tratamentul cu o altă TMB este contraindicat sau necorespunzător, iar informațiile despre medicament să fie modificate în vederea reducerii la minimum a riscului de afectare hepatică gravă. De asemenea, materialele educaționale existente trebuie să fie actualizate cu aceste recomandări și completate cu un formular de confirmare a înțelegerii riscurilor.

Motive pentru recomandarea PRAC

Întrucât,

- PRAC a luat în considerare procedura prevăzută la articolul 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, ca urmare a analizării datelor de farmacovigilență pentru Zinbryta (daclizumab).
- PRAC a analizat toate datele furnizate de deținătorul autorizației de punere pe piață referitoare la cazurile de afectare hepatică gravă raportate după acordarea autorizației inițiale de punere pe piață și toate datele privind siguranța și eficacitatea obținute din studiile clinice, în legătură cu riscul general de afectare hepatică asociat cu daclizumabul. De asemenea, PRAC a luat în considerare opiniile exprimate de grupul consultativ științific pentru neurologie.
- PRAC a concluzionat că daclizumabul este asociat, în timpul tratamentului și timp de câteva luni după încetarea tratamentului, cu un risc imprevizibil și potențial fatal de afectare hepatică mediată imun. PRAC a remarcat că, în pofida măsurilor de reducere la minimum a

riscurilor deja instituite, inclusiv a monitorizării lunare a funcției hepatice, a survenit un caz fatal. Prin urmare, PRAC a considerat că sunt necesare măsuri suplimentare pentru reducerea acestui risc la minimum, inclusiv limitarea utilizării medicamentului la situațiile în care nu este adecvată nicio altă opțiune terapeutică.

- În consecință, PRAC a recomandat restricționarea indicației pentru tratamentul cu daclizumab la pacienții adulți cu forme recurente de scleroză multiplă (SMR) care au obținut un răspuns inadecvat la cel puțin două terapii de modificare a evoluției bolii (TMB) și pentru care tratamentul cu o altă TMB este contraindicat sau necorespunzător. De asemenea, PRAC a considerat că daclizumabul trebuie contraindicat la pacienții cu boală sau insuficiență hepatică preexistentă.
- În plus, PRAC a recomandat întărirea atenționărilor actuale pentru a ține seama de faptul că funcțiile hepatice ale tuturor pacienților, inclusiv valorile bilirubinei, trebuie monitorizate cel puțin lunar, aproape de momentul fiecărei administrări a daclizumabului, și timp de șase luni după încetarea tratamentului, precum și de obligația aplicării unor criterii mai stricte de întrerupere a tratamentului în cazul unor valori mari ale transaminazelor. Întreruperea tratamentului trebuie luată în considerare și dacă nu s-a obținut un răspuns adecvat sau dacă protocolul de monitorizare a funcției hepatice nu este respectat. În plus, PRAC a recomandat ca toți pacienții să fie informați cu privire la semnele sau simptomele care sugerează o disfuncție hepatică și să fie îndrumați imediat către un hepatolog în cazul apariției unor astfel de semne sau simptome.
- În plus, înainte de inițierea tratamentului, pacienții trebuie să fie testați pentru depistarea infecției cu hepatita B și C, iar inițierea tratamentului este contraindicată la pacienții cu alte afecțiuni autoimune. Administrarea daclizumabului împreună cu alte medicamente cu potențial hepatotoxic cunoscut trebuie efectuată cu prudență.
- De asemenea, PRAC a considerat că este necesar să se introducă un formular de confirmare a înțelegerii riscurilor pentru a se asigura că pacienții au fost informați în mod corespunzător cu privire la riscurile de afectare hepatică asociate cu daclizumabul. Trebuie să fie actualizate și materialele educaționale existente.

Având în vedere cele de mai sus, comitetul consideră că raportul beneficiu-risc pentru Zinbryta (daclizumab) rămâne favorabil sub rezerva efectuării modificărilor convenite în informațiile referitoare la medicament și a luării măsurilor suplimentare de reducere la minimum a riscurilor.

În consecință, comitetul recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru Zinbryta (daclizumab).

Avizul CHMP

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP este de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.

CHMP a discutat formularea recomandată pentru indicație, în special cea referitoare la restricționarea tratamentului cu daclizumab la pacienții pentru care o altă terapie de modificare a evoluției bolii este contraindicată sau nepotrivită, și a considerat că, din motive de claritate, trebuie să se menționeze că aceasta vizează orice altă terapie de modificare a evoluției bolii. CHMP a concluzionat că rezumatul caracteristicilor produsului trebuie modificat în consecință.

Concluzie generală

În consecință, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru Zinbryta (daclizumab) rămâne favorabil sub rezerva modificării informațiilor referitoare la medicament conform celor descrise mai sus.

Prin urmare, CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizațiilor de punere pe piață pentru Zinbryta (daclizumab).