

## **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, se han implantado 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 recomendadas, 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 debían mantener, modificar, suspender o revocar las correspondientes autorizaciones de comercialización. Asimismo, la CE solicitó que la Agencia emitiese su dictamen sobre si hacían falta medidas provisionales para proteger la salud pública. La recomendación actual hace referencia únicamente a las medidas provisionales recomendadas por el PRAC con respecto a daclizumab sobre la base de los datos preliminares disponibles en este momento.

### **Resumen general de la evaluación científica del PRAC**

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

El PRAC tuvo en cuenta los nuevos datos de seguridad preliminares de un caso mortal reciente de insuficiencia hepática fulminante y de otros casos de lesión hepática grave que se han producido desde la autorización de comercialización, en el contexto de los datos generados durante el desarrollo clínico de daclizumab.

La eficacia del daclizumab quedó demostrada en dos estudios fundamentales realizados en sujetos con esclerosis múltiple remitente recidivante que dieron lugar a su indicación en la esclerosis múltiple recidivante. Durante el desarrollo clínico, se identificaron elevaciones de las transaminasas y lesión hepática grave como riesgos importantes. La mayoría de los hallazgos fueron elevaciones asintomáticas de las transaminasas, si bien se reconocieron como riesgos importantes con daclizumab una baja incidencia de acontecimientos hepáticos graves y una rara incidencia de insuficiencia hepática mortal (hepatitis autoinmunitaria). Desde que se obtuvo la autorización de comercialización inicial, se han notificado más casos graves de lesión hepática, incluido un caso mortal pese a un intento de trasplante de hígado. En este caso mortal cabe destacar la aparición de una rápida insuficiencia hepática fulminante en un paciente sometido a los controles de la función hepática recomendados y que recibía de forma concomitante otro medicamento conocido por estar asociado a hepatotoxicidad.

Las MMR implantadas, en especial las pruebas hepáticas mensuales, no han sido eficaces en la prevención del caso mortal de insuficiencia hepática fulminante. Aunque los controles de la función hepática siguen siendo una medida importante para detectar lesiones hepáticas y probablemente para reducir la incidencia de casos graves, no está claro en estos momentos si un sistema de controles

alternativo evitaría consecuentemente la aparición de más casos graves. Por consiguiente, mientras se analizan a fondo la magnitud y la naturaleza del riesgo, y tras valorar la gravedad del riesgo así como el hecho de que ahora mismo no es posible identificar nuevas MMR que puedan con certeza ser eficaces en la prevención de cualquier nuevo caso grave, el PRAC considera que es necesario limitar provisionalmente el uso de daclizumab restringiendo la indicación e impidiendo su uso en pacientes potencialmente predispuestos a sufrir lesiones hepáticas, así como proporcionando recomendaciones adicionales a los profesionales sanitarios y los pacientes sobre la gestión de este riesgo.

El PRAC examinó las opciones de tratamiento alternativas para las diferentes fases o manifestaciones de la EMR y tuvo en cuenta que la limitación del acceso a daclizumab puede privar a algunos pacientes de una opción terapéutica para su enfermedad. Además, el PRAC tomó en consideración que la interrupción del tratamiento en los pacientes cuya enfermedad está bien controlada con daclizumab puede inducir recidivas. Así, tras sopesar tanto el grave riesgo de lesión hepática como el beneficio que el daclizumab puede aportar a los pacientes con EMR, el PRAC recomendó que el uso de daclizumab debía restringirse provisionalmente a los pacientes adultos con EMR muy activa a pesar de un tratamiento completo y adecuado como mínimo con un fármaco modificador de la enfermedad (FME) o con esclerosis múltiple recidivante grave de evolución rápida en los que no esté indicado el tratamiento con otros FME.

El PRAC señaló que los hallazgos hepáticos observados durante el programa de desarrollo clínico habían conducido, en el momento de la autorización de comercialización inicial, a la inclusión de una advertencia en la información sobre el producto desaconsejando el tratamiento de los pacientes con insuficiencia hepática grave preexistente e indicando que se debe vigilar a los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada preexistente. Teniendo en cuenta la falta de datos clínicos en pacientes con enfermedades hepáticas significativas preexistentes debido a que se excluyeron de los ensayos clínicos, los nuevos casos hepáticos graves, así como al hecho de que se había notificado una elevación leve de las transaminasas séricas antes del comienzo del tratamiento en el paciente que falleció de insuficiencia hepática fulminante, el PRAC recomendó como medida provisional que daclizumab debía contraindicarse en todos los pacientes con enfermedad hepática preexistente o con insuficiencia hepática, mientras se sigue investigando el patrón de hepatotoxicidad y el posible mecanismo de acción.

A la vista de la indicación restringida y la contraindicación en pacientes con enfermedad hepática preexistente o insuficiencia hepática, el PRAC recomendó que los médicos debían volver a evaluar cuanto antes si el daclizumab seguía siendo una opción terapéutica adecuada para cada uno de sus pacientes en tratamiento con este medicamento, teniendo en cuenta las medidas provisionales recomendadas por el PRAC.

En el caso mortal que está en evaluación, el hallazgo de unos niveles normales de transaminasas séricas antes de la administración de daclizumab no evitó la aparición de la insuficiencia hepática. Por lo tanto, se deben seguir haciendo controles de las transaminasas séricas como mínimo una vez al mes y con mayor frecuencia cuando esté indicado clínicamente; asimismo, se deberían analizar los niveles de bilirrubina. Además, el reconocimiento inmediato de los signos y síntomas de una lesión hepática es un elemento esencial de la minimización del riesgo de lesión hepática con daclizumab, por lo que estos también deberían vigilarse en todos los pacientes. Los pacientes que presenten signos y síntomas indicativos de una lesión hepática deberán ser remitidos de inmediato a un hepatólogo.

Los análisis realizados en el programa de desarrollo clínico para evaluar las posibles interacciones del daclizumab con medicamentos potencialmente hepatotóxicos no mostraron indicios evidentes de un mayor riesgo de lesión hepática con el uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos. Sin embargo, se produjeron varios acontecimientos hepáticos graves en pacientes de los grupos de daclizumab que recibían tratamiento concomitante con medicamentos con potencial hepatotóxico

conocido, entre ellos, un caso de hepatitis autoinmunitaria mortal y un caso de insuficiencia hepática no mortal que, según la valoración de un comité de confirmación, constituían casos probables de la ley de Hy (indicativo de un riesgo de lesión hepática medicamentosa grave). Esto también se observó en los casos graves que se produjeron desde la autorización de comercialización, incluido el caso mortal; por este motivo, aunque todavía no se ha aclarado del todo el papel de la medicación hepatotóxica concomitante, se debe tener precaución durante el uso concomitante con daclizumab. También se observó que en el reciente caso mortal y en uno de los casos de la ley de Hy confirmados, se había notificado una tiroiditis autoinmunitaria; por lo tanto, no se recomienda iniciar el tratamiento en los pacientes con antecedentes de trastornos autoinmunitarios concomitantes. Por último, los médicos deben valorar la suspensión del tratamiento con daclizumab si no se ha alcanzado una respuesta terapéutica adecuada.

Se debe informar a los profesionales sanitarios y a los pacientes acerca del caso mortal de insuficiencia hepática fulminante detectado tras la comercialización, del riesgo frecuente de hepatitis y de la frecuencia actualizada de casos graves de lesión hepática a la luz de los nuevos casos. Los casos de lesión hepática grave aparecieron en momentos comprendidos entre poco después del comienzo del tratamiento y varios meses después de su retirada, y no se pudo definir un margen de predisposición a partir de los casos observados en los ensayos clínicos. Se debe corregir el umbral de elevación de las transaminasas con respecto a los pacientes no incluidos en ensayos clínicos y, por consiguiente, a los que no se les recomienda el inicio del 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.

Las medidas provisionales anteriores deben reflejarse en la información sobre el producto de daclizumab y comunicarse a los profesionales sanitarios mediante una carta específica. La idoneidad de estas medidas provisionales se evaluará en el marco del artículo 20 en curso.

### **Fundamentos de la recomendación del PRAC**

Considerando que:

- El PRAC examinó el procedimiento de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 a partir de los datos de farmacovigilancia, en concreto, en relación con la necesidad de adoptar medidas provisionales en virtud del artículo 20, apartado 3, del Reglamento (CE) n.º 726/2004 para Zinbryta (daclizumab).
- El PRAC analizó los datos preliminares presentados por el titular de la autorización de comercialización sobre los casos de lesión hepática grave notificados desde la autorización de comercialización inicial, en el contexto de los datos de seguridad disponibles procedentes de los ensayos clínicos presentados en apoyo de la autorización de comercialización inicial en relación con el riesgo global de lesión hepática con daclizumab.
- El PRAC señaló que se produjo un caso mortal de insuficiencia hepática fulminante a pesar de haberse cumplido las condiciones de la autorización de comercialización y las medidas de minimización del riesgo recomendadas, incluidos los controles de la función hepática. Teniendo todo ello en cuenta y mientras se siguen investigando la magnitud y la naturaleza del riesgo de lesión hepática, el PRAC consideró que se necesitan medidas provisionales para limitar el uso de daclizumab.
- El PRAC recomendó como medida provisional la modificación de la indicación de daclizumab para limitar su uso a pacientes adultos con enfermedad recidivante muy activa a pesar del tratamiento previo como mínimo con un fármaco modificador de la enfermedad (FME) o con esclerosis múltiple recidivante grave de evolución rápida en los que no esté indicado el tratamiento con otros FME. El PRAC también consideró que debía contraindicarse el uso de daclizumab en pacientes con enfermedad hepática preexistente o con insuficiencia hepática.

- Asimismo, el PRAC recomendó, como medidas provisionales para minimizar aún más el riesgo de lesión hepática, reforzar las advertencias actuales para garantizar debidamente que se controlan los signos y síntomas de lesión hepática en todos los pacientes y se hacen pruebas funcionales hepáticas como mínimo una vez al mes, remitir de inmediato a los pacientes a un hepatólogo si presentan signos o síntomas indicativos de lesión hepática y desaconsejar el comienzo del tratamiento a los pacientes con otros trastornos autoinmunitarios. Además, se debe actuar con precaución cuando se utilicen de forma concomitante otros medicamentos con potencial hepatotóxico conocido. También se debe valorar la suspensión del tratamiento si no se alcanza una respuesta terapéutica adecuada.

A la vista de lo anterior, el Comité considera que la relación riesgo/beneficio de Zinbryta (daclizumab) sigue siendo favorable, siempre que se lleven a cabo las modificaciones provisionales de la información sobre el producto. En consecuencia, el Comité recomienda la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización de Zinbryta (daclizumab).

Esta recomendación se emite sin perjuicio de las conclusiones finales del procedimiento en curso conforme al artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004.