Annexe I

Conclusions scientifiques

Conclusions scientifiques

Le daclizumab bêta est un anticorps monoclonal humanisé de classe IgG1 qui module la voie de signalisation de l'interleukine-2 (IL-2) en bloquant la transmission du signal du récepteur de haute affinité pour l'IL-2, CD25-dépendant, ce qui se traduit par une disponibilité plus élevée d'IL-2 pour la transmission du signal via le récepteur d'affinité intermédiaire pour l'IL-2. Les effets clés de cette modulation de la voie de signalisation de l'IL-2 potentiellement liée aux effets thérapeutiques du daclizumab bêta dans la sclérose en plaques (SEP) comprennent une action antagoniste spécifique sur les réponses des cellules T activées et une expansion des cellules tueuses naturelles CD56^{bright} immunorégulatrices, dont il a été prouvé qu'elles réduisent de manière sélective les cellules T activées. Ensemble, ces effets immunomodulateurs du daclizumab bêta réduiraient l'atteinte du système nerveux central (SNC) dans la SEP, diminuant ainsi la fréquence des poussées et la progression du handicap.

Zinbryta (daclizumab bêta) est autorisé dans l'Union européenne depuis le 1^{er} juillet 2016. Depuis novembre 2017, 2 251 patients avaient reçu Zinbryta dans le cadre du programme de développement clinique. On estime que le nombre de patients exposés au médicament après sa mise sur le marché est de 3 290 (dont environ 2 890 en Allemagne) dans l'Espace économique européen (EEE), et de 5 086 dans le monde. Dans l'Union européenne, daclizumab bêta est commercialisé depuis le 30 novembre 2017 en Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Finlande, Irlande, Italie, Pays-Bas, Norvège, Pologne, Royaume-Uni, Slovaquie et Suède. Il était initialement indiqué dans le traitement des patients adultes atteints de formes récurrentes de la sclérose en plaques (SEP). Un examen du PRAC conclu le 31 octobre 2017 (en raison de cas d'atteintes hépatiques à médiation immunitaire) a conduit à la restriction de l'indication du traitement des formes récurrentes de la sclérose en plaques (SEP) chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate à au moins deux traitements modifiant la maladie (DMT) et chez qui le traitement par tout autre DMT est contre-indiqué ou inadéquat pour toute autre raison. Il est administré par dose de 150 mg par voie sous-cutanée une fois par mois.

Le 20 février 2018, l'institut Paul Ehrlich (Paul Ehrlich Institute, PEI) a informé l'EMA du fait que cinq patients traités en 2016 et 2017 par le daclizumab bêta en Allemagne ont présenté une aggravation de leur maladie après le début de leur traitement. Une administration aiguë de corticostéroïdes et/ou une plasmaphérèse n'ont pas amélioré la situation clinique; des biopsies cérébrales ont montré la découverte inattendue d'une importante inflammation accompagnée de granulocytes éosinophiles (inattendus chez les patients atteints de SEP). Quatre des cinq patients ont également présenté de la fièvre, une leucocytose, un exanthème/des réactions cutanées, ce qui potentiellement correspond aux critères d'un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse (DRESS). Ensuite, le 22 février, le PEI a signalé 2 nouveaux cas de maladie à médiation immunitaire avec atteinte du SNC.

Compte tenu de la gravité des réactions rapportées et de la plausibilité biologique, le risque d'encéphalite à médiation immunitaire et son impact sur le rapport bénéfice/risque du médicament doivent être examinés, l'adéquation des mesures de minimisation des risques en ce qui concerne l'atteinte du SNC à médiation immunitaire (encéphalite) doit également être évaluée.

Le 26 février 2018, au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004, la Commission européenne a demandé à l'Agence d'émettre une recommandation sur le maintien, la modification, la suspension ou le retrait de l'autorisation de mise sur le marché de Zinbryta. De plus, la Commission européenne a demandé à l'Agence de donner le plus rapidement possible son avis sur la question de la nécessité de mesures provisoires destinées à protéger la santé publique.

Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC

Le daclizumab bêta est supposé exercer son activité dans la SEP par des mécanismes immunomodulateurs. Des affections à médiation immunitaire ou auto-immunes telles que le diabète de type I, la colite, la thyroïdite auto-immune, la pancréatite, la glomérulonéphrite, entre autres, ont été signalées en faible nombre. L'anémie hémolytique auto-immune est connue pour être liée au traitement par le daclizumab bêta. Il est plausible que les effets immunomodulateurs du médicament soient impliqués dans des effets indésirables à médiation immunitaire, tels que l'hépatite auto-immune, et pourraient être liés aux cas d'encéphalite et/ou de méningoencéphalite rapportés.

Dans le deuxième PSUR (période du 27 novembre 2016 au 26 mai 2017), l'examen des cas d'encéphalite auto-immune et d'autres cas de troubles immunitaires a montré que des troubles à médiation immunitaire très divers ont été rapportés (tels qu'une arthrite séronégative, une dyscrasie sanguine, des troubles thyroïdiens, une glomérulonéphrite et des troubles dermatologiques et sous-cutanés). Bien que le nombre absolu de rapports individuels de chaque trouble soit faible, il a été rapporté cumulativement un nombre important d'événements auto-immuns éventuellement liés au traitement par le daclizumab bêta. Il a été demandé au TAMM que des informations supplémentaires concernant ces événements à médiation immunitaire soient soumises dans le troisième PSUR. Le troisième PSUR (période du 27 mai 2017 au 26 novembre 2017) a également indiqué des cas de décès inattendus, attribués à des accidents vasculaires cérébraux, mais sans aucune information précise qui permettrait d'exclure une encéphalite.

Globalement, 12 cas d'encéphalite ou d'encéphalopathie chez des patients atteints de sclérose en plaques traités par le daclizumab bêta ont été identifiés. Ces cas concernaient 10 femmes, 1 homme (et 1 patient de sexe inconnu), âgés de 30 à 69 ans; 9 cas sont survenus en Allemagne, 2 aux États-Unis et 1 en Espagne. Tous les cas ont été spontanément rapportés, à l'exception du cas espagnol qui est issu d'une extension d'un essai clinique. Le nombre de doses reçues avant l'événement a été rapporté dans tous les cas sauf deux; il était compris entre 1 et 8 doses, excepté pour le patient espagnol qui a reçu le daclizumab bêta pendant 4 ans.

L'état de certains de ces patients ne s'est pas amélioré malgré un traitement par des corticostéroïdes et/ou une plasmaphérèse, des biopsies cérébrales de ces patients ont montré une découverte inattendue d'une importante inflammation accompagnée de granulocytes éosinophiles. Au moins 5 de ces patients ont présenté des symptômes cliniques s'apparentant à un syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (syndrome de DRESS), qui a été confirmé chez un patient par une biopsie cutanée et qui est fortement suspecté chez un autre.

Trois de ces cas ont eu une évolution fatale, 2 patients sont toujours intubés, 1 a présenté un score EDSS (Expanded Disability Status Scale) de 9,5, 1 a conservé des séquelles, 1 s'est partiellement remis, et les cas restants ont eu une issue inconnue.

Le PRAC a discuté de la possibilité d'une relation de causalité de ces effets indésirables, ainsi que du mécanisme possible par lequel ils ont pu être induits. Il a été reconnu que le mécanisme d'action du daclizumab bêta est complexe. Le daclizumab bêta se lie à la sous unité alpha (CD25) du récepteur de haute affinité pour l'interleukine-2 (IL-2). Le daclizumab bêta bloque la CD25 (unité alpha du récepteur de haute affinité pour IL-2), diminuant le nombre et la fonction de CD4 + CD25 + FoxP3 + Treg et produit une activation et une expansion des cellules tueuses naturelles CD56. Cet effet est probablement induit par un excès d'IL-2 produit par les cellules T activées, qui ne peut pas se lier aux récepteurs de haute affinité pour IL-2, mais qui est disponible pour se lier à des récepteurs intermédiaires de l'IL-2. L'activation et l'expansion des cellules tueuses naturelles peuvent conduire à une réponse cytotoxique plus forte, qui peut être impliquée dans la pathogénèse de l'hépatite auto-immune et d'autres maladies auto-immunes. Il s'agit d'un mécanisme potentiellement plausible qui nécessite d'être évalué plus précisément.

En résumé, 12 cas d'événements à médiation immunitaire graves et potentiellement fatals atteignant le SNC, présentant des symptômes initialement compatibles avec des poussées de sclérose en plaques et ultérieurement expliqués par une découverte neuropathologique inattendue, et accompagnés d'un processus principalement inflammatoire et des granulocytes éosinophiles, ont été rapportés. Ces cas sont caractérisés par une progression torpide et potentiellement fatale ou une issue invalidante. Cet effet indésirable semble imprévisible et aucune mesure permettant de minimiser les risques n'a été identifiée à ce stade.

Par ailleurs, l'analyse des données du PSUR a indiqué que divers troubles à médiation immunitaire ont été signalés dans d'autres organes que le cerveau et le foie suite à l'utilisation de Zinbryta. Tandis que le nombre absolu de chaque trouble est faible, des inquiétudes sont exprimées quant au fait que ces troubles pourraient être induits par des effets à médiation immunitaire et pourraient être associés à Zinbryta.

Il a été noté que trois études cliniques sont actuellement en cours.

«EXTEND»: une étude d'extension destinée à évaluer l'efficacité et la sécurité chez les patients issus des études pivots. Elle est en cours dans 9 pays et inclut plus de 400 patients. Compte tenu de la conclusion de la saisine précédente et sur la base des caractéristiques cliniques des patients, le TAMM a déjà décidé en janvier 2018 d'arrêter cet essai d'ici le 30 mars 2018.

«SUSTAIN»: une étude en ouvert de phase 3b destinée à évaluer l'efficacité et la sécurité du daclizumab bêta chez des patients préalablement traités par le natalizumab dans 5 pays, 3 dans l'UE (Allemagne, Italie et Royaume-Uni). Il n'y a aucun patient actif.

«ZEUS»: une étude non interventionnelle en Allemagne portant actuellement sur 609 patients. Le TAMM prévoit de terminer l'étude suite à la suspension du produit dans l'UE.

Le PRAC a soigneusement considéré les cas décrits ci-dessus, le mécanisme d'action probable de ces événements indésirables, ainsi que la possibilité de réactions auto-immunes ou à médiation immunitaire qui semblent associées à Zinbryta, le mécanisme d'action du produit, la plausibilité biologique, et le fait qu'aucune mesure de minimisation des risques (MMR) ne peut être prévisible pour prévenir l'occurrence de ces risques chez les patients traités par le daclizumab bêta à ce stade. À la lumière de ce qui précède et après avoir soigneusement évalué toutes les données disponibles, le PRAC a estimé à ce stade que le rapport bénéfice/risque du produit n'est plus favorable et que des mesures urgentes sont nécessaires pour protéger les patients, conformément à l'article 20, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 726/2004 et compte tenu des principes établis aux articles 116 et 117 de la directive 2001/83/CE. L'utilisation et l'autorisation de mise sur le marché de Zinbryta doivent être suspendues et le produit doit être retiré du marché au niveau des pharmacies et des hôpitaux.

En outre, aucun nouveau patient ne doit débiter de traitement par Zinbryta. Les professionnels de santé doivent contacter les patients actuellement sous traitement par Zinbryta et doivent arrêter leur traitement et envisager de toute urgence des solutions de remplacement. Les patients ayant arrêté leur traitement doivent être suivis pendant au moins 6 mois, car des symptômes peuvent apparaître après l'interruption du traitement par Zinbryta.

Le PRAC a envisagé des alternatives de traitement pour les différents stades ou les différentes manifestations de la maladie. De plus, le PRAC a pris en considération le fait que l'interruption du traitement chez les patients dont la maladie est bien contrôlée avec le daclizumab bêta peut induire des rechutes, mais il a estimé que le risque grave de réactions auto-immunes ou à médiation immunitaire est supérieur aux bénéfices que le daclizumab bêta peut apporter aux patients en rechute éligibles à l'indication autorisée.

Il a été noté que des études cliniques sont en cours, pour lesquelles le TMM a informé le PRAC que le traitement par le daclizumab bêta va être arrêté. Les autorités nationales compétentes en matière de surveillance réglementaire de ces études cliniques doivent agir en conséquence.

Motifs de la recommandation du PRAC

Considérant ce qui suit:

- Le PRAC a étudié la procédure au titre de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 résultant des données de pharmacovigilance pour Zinbryta, en particulier la nécessité de mesures provisoires conformément à l'article 20, paragraphe 3, du règlement (CE) n° 726/2004, en tenant compte des principes établis aux articles 116 et 117 de la directive 2001/83/CE.
- Le PRAC a examiné la totalité des données disponibles, y compris les données fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché par écrit et dans une explication orale sur les 12 cas d'encéphalite et de méningo-encéphalite graves (dont trois ont été fatals) rapportés depuis l'autorisation initiale de mise sur le marché et les données de sécurité issues d'essais cliniques, en relation avec le risque global de troubles à médiation immunitaire avec une atteinte du SNC au cours du traitement par Zinbryta. Le PRAC a conclu que ces effets indésirables pourraient être dus à Zinbryta.
- De plus, le PRAC a également pris en considération la grave toxicité hépatique à médiation immunitaire associée à Zinbryta ainsi que d'autres troubles à médiation immunitaire affectant des organes autres que le cerveau et le foie.
- Compte tenu de ce qui précède, le PRAC a estimé que le rapport bénéfice/risque de Zinbryta n'est plus favorable et que des mesures urgentes sont nécessaires pour protéger les patients.
- Le PRAC a recommandé de suspendre l'utilisation et l'autorisation de mise sur le marché de Zinbryta, et de retirer du marché tous les lots du médicament au niveau des pharmacies et des hôpitaux.
- Par ailleurs, le PRAC a recommandé qu'une communication avec les professionnels de santé soit diffusée pour informer les professionnels de santé des risques liés à Zinbryta et fournir des instructions relatives à l'arrêt du traitement et au suivi des patients ayant reçu Zinbryta.