

**Annexe IV**

**Conclusions scientifiques**

## **Conclusions scientifiques**

Le 7 juin 2017, la Commission européenne (CE) a été informée d'un cas fatal d'insuffisance hépatique fulminante chez un patient traité par daclizumab pendant une étude observationnelle en cours, malgré la surveillance mensuelle de la fonction hépatique réalisée conformément aux recommandations figurant dans les informations sur le produit. En outre, quatre cas d'atteinte hépatique grave ont été signalés au cours des essais cliniques, dans le premier rapport périodique de sécurité actualisé (PSUR).

L'élévation du taux de transaminases et l'atteinte hépatique grave sont des risques connus associés au traitement par Zinbryta (daclizumab) et plusieurs mesures de minimisation des risques (MMR) ont été mises en œuvre à cet égard au moment de l'autorisation de mise sur le marché initiale, notamment la surveillance mensuelle de la fonction hépatique. Toutefois, compte tenu de la gravité des réactions signalées, dont l'issue a été mortelle dans un cas malgré le respect des MMR recommandées, la CE a estimé qu'il convenait de réévaluer l'impact du risque d'atteinte hépatique sur le rapport bénéfice/risque du médicament ainsi que l'adéquation des MMR correspondantes.

Le 9 juin 2017, la CE a donc entamé, en vertu de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004, une procédure résultant des données de pharmacovigilance et a demandé au PRAC d'évaluer l'impact des éléments susmentionnés sur le rapport bénéfice/risque de Zinbryta (daclizumab) et de publier une recommandation quant au maintien, à la modification, à la suspension ou au retrait de l'autorisation de mise sur le marché concernée.

### **Résumé général de l'évaluation scientifique réalisée par le PRAC**

Zinbryta (daclizumab) est un médicament autorisé conformément à la procédure centralisée, indiqué au début de cette réévaluation chez les patients adultes pour le traitement de formes récurrentes de sclérose en plaques (SEPR).

Le PRAC a pris en considération toutes les données fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché sur les cas d'atteinte hépatique survenus depuis l'autorisation de mise sur le marché, y compris un cas fatal récent d'insuffisance hépatique fulminante, ainsi que les données de sécurité et d'efficacité issues des études cliniques réalisées avec le daclizumab, en vue d'évaluer le risque global d'atteinte hépatique associé à ce principe actif. Le PRAC a également tenu compte des avis exprimés par les experts consultés pendant la procédure [comité scientifique consultatif (CSC) en neurologie].

L'efficacité du daclizumab a été démontrée au cours de deux études pivots réalisées chez des sujets souffrant de sclérose en plaques récurrente-rémittente, ce qui a conduit à l'indication pour le traitement de la sclérose en plaques récurrente. Les résultats des deux études ont démontré des réductions cliniquement et statistiquement significatives du taux de récidive, qui était le critère d'évaluation primaire dans chaque étude. Le traitement par daclizumab a également induit un ralentissement cliniquement significatif de l'évolution de l'incapacité neurologique, déterminée sur la base de mesures de résultats évalués par le médecin et par le patient. Ces effets cliniques ont été confirmés par l'observation d'effets robustes et importants du traitement tels qu'une réduction de tous les principaux paramètres d'imagerie par résonance magnétique cérébrale (IRM) de l'activité inflammatoire aiguë et chronique de la maladie et de son activité destructrice sur le système nerveux central. Même si elles sont d'une robustesse limitée, les analyses de sous-groupes de ces études n'ont identifié aucune différence statistiquement significative au niveau des principaux critères d'efficacité chez les patients atteints de SEP présentant une activité élevée de la maladie, par comparaison aux patients présentant une faible activité de la maladie.

Le PRAC a conclu que le daclizumab est associé à un risque potentiellement fatal d'atteinte hépatique de type immunitaire. Aucune fenêtre temporelle associée à un risque accru n'a pu être identifiée et des cas d'atteinte hépatique sont survenus à tout moment pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'administration de la dernière dose de daclizumab. Les facteurs de risque ou

prédictifs pouvant jouer un rôle sur la survenue d'une atteinte hépatique, tels que des comorbidités, une relation à la dose ou au timing de l'administration, ou des marqueurs génétiques ou biochimiques, n'ont pas pu être identifiés par le PRAC ou le CSC. Globalement, compte tenu des données disponibles, on estime que la survenue de l'atteinte hépatique induite par le daclizumab n'est pas prévisible.

La survenue d'un cas fatal d'insuffisance hépatique fulminante malgré le respect des mesures de minimisation des risques mises en œuvre avant cette procédure, notamment la surveillance mensuelle de la fonction hépatique, était particulièrement préoccupante. Le PRAC a donc estimé qu'il était justifié de prendre des mesures supplémentaires à celles déjà mises en œuvre dans le cadre des mesures provisoires pour minimiser ce risque et qu'en raison de la nature imprévisible et potentiellement fatale de ce risque, il était également justifié de limiter l'utilisation du médicament.

En tenant compte des conclusions émises par le CSC, à savoir que l'utilisation du médicament doit se limiter aux patients ne pouvant pas recevoir d'autres traitements modifiant la maladie (DMT), le PRAC a estimé que l'identification des sous-groupes au sein de la population cible (c.-à-d. les patients présentant une maladie hautement active et une maladie sévère d'évolution rapide) n'était pas justifiée et que la restriction d'utilisation devrait s'appliquer à tous les patients atteints de SEPR ne pouvant pas recevoir un autre DMT. Le PRAC a donc recommandé que l'indication du daclizumab se limite au traitement des patients adultes atteints de SEPR ayant présenté une réponse inadéquate à au moins deux DMT et chez qui le traitement par un autre DMT est contre-indiqué ou inadéquat pour toute autre raison.

De plus, compte tenu du manque de données cliniques chez les patients ayant une maladie hépatique significative préexistante (en raison de leur exclusion des études cliniques), de la gravité de l'effet indésirable hépatique et de la sensibilité plus élevée des patients ayant une maladie hépatique préalable à présenter une aggravation de l'insuffisance hépatique, le PRAC a estimé que le daclizumab doit être contre-indiqué chez tous les patients ayant une maladie ou une insuffisance hépatique préexistante.

Il faut également noter qu'une thyroïdite auto-immune a été signalée dans le récent cas fatal ainsi que dans l'un des cas examinés. Compte tenu du fait que des affections de type immunitaire et des affections auto-immunes ont été signalées au cours d'études cliniques, et qu'on ignore l'effet du daclizumab sur d'autres affections auto-immunes et le rôle de ces affections sur l'atteinte hépatique induite par le daclizumab, comme l'a également souligné le CSC, le PRAC a estimé que le traitement par daclizumab ne doit pas être recommandé chez les patients ayant des antécédents d'affections auto-immunes concomitantes autres que la sclérose en plaques.

Les cas d'atteinte hépatique ont été identifiés tant par l'observation de signes et symptômes que par la présence d'anomalies des tests biologiques; les taux sériques de transaminases et de bilirubine totale du patient doivent donc faire l'objet d'un contrôle au minimum mensuel et à un moment aussi proche que possible avant chaque administration, ou même plus fréquent si cela s'avère cliniquement indiqué pendant le traitement. Étant donné que le risque persiste jusqu'à six mois après l'administration de la dernière dose de daclizumab, cette surveillance doit se poursuivre pendant la même période après la fin du traitement. Même s'il est reconnu que cette mesure n'a aucune valeur prédictive sur le risque de présenter une atteinte hépatique sévère et potentiellement fatale, le CSC a estimé qu'en tant que mesure de précaution, l'interruption du traitement doit être recommandée lorsque les taux d'ALT ou d'AST du patient deviennent plus de 3 fois supérieurs à la limite supérieure de la normale. Cet avis a été confirmé par le PRAC qui a recommandé d'appliquer ce critère plus strict d'interruption du traitement, indépendamment des taux de bilirubine. En complément du suivi biologique, le CSC et le PRAC ont estimé qu'il est essentiel d'informer les patients sur le risque d'atteinte hépatique et sur les signes ou symptômes évocateurs d'un dysfonctionnement hépatique. Si un patient présente ces signes ou symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique, il doit être rapidement adressé à un hépatologue. Il faut également expliquer aux patients l'importance de se conformer à la surveillance hépatique

périodique. En vue de faciliter le dialogue entre les médecins et les patients sur ce sujet et de s'assurer que les patients ont bien compris les informations fournies sur le risque, suite à l'avis du CSC, le PRAC a demandé l'introduction d'un formulaire de reconnaissance. Le formulaire de reconnaissance doit être fourni par les médecins à tous les patients, y compris à ceux qui sont actuellement sous traitement. Les médecins doivent envisager l'interruption du traitement si aucune réponse adéquate n'a été obtenue ou si le patient ne se conforme pas à la surveillance requise et planifiée de la fonction hépatique.

Sur base de données disponibles limitées, chez les patients recevant un traitement concomitant par des médicaments hépatotoxiques, il est impossible d'expliquer totalement d'éventuels effets hépatotoxiques synergiques sur l'atteinte hépatique induite par le daclizumab. On ne s'attend pas à ce que le daclizumab soit métabolisé par le foie et les experts ont noté qu'il ne serait pas possible d'exclure totalement les médicaments hépatotoxiques de la prise en charge clinique des patients atteints de SEP. Le PRAC a donc conclu que la prudence est de rigueur lorsque ces médicaments sont utilisés simultanément avec le daclizumab.

Les patients infectés par le virus de l'hépatite C (VHC) ou de l'hépatite B (VHB) ont été exclus des études cliniques; à l'heure actuelle, aucune corrélation n'a été établie entre l'infection préexistante par ces virus et l'atteinte hépatique grave induite par le daclizumab. Au vu des incertitudes relatives au mécanisme d'action exact de l'atteinte hépatique de type immunitaire et étant donné que le risque de réactivation de l'hépatite B par le daclizumab n'a pas été déterminé, le PRAC a recommandé de réaliser un dépistage de ces virus chez les patients avant d'instaurer le traitement. Il faut recommander aux patients présentant un résultat positif de consulter un médecin expérimenté dans le traitement de ces affections.

L'hépatite auto-immune et l'hépatite fulminante doivent être ajoutées à la liste des effets indésirables du médicament dans les informations sur le produit, dans les catégories de fréquence respectives «peu fréquent» et «fréquence indéterminée». De plus, la fréquence de l'augmentation des taux de transaminases et des anomalies des tests de la fonction hépatique doit être modifiée en «très fréquent». La description de l'atteinte hépatique dans les informations sur le produit doit être mise à jour conformément aux connaissances actuelles.

Enfin, le seuil d'élévation des taux de transaminases pour les patients qui ne sont pas inclus dans des essais cliniques et chez lesquels l'instauration du traitement n'est donc pas recommandée doit être modifié: le critère de «taux supérieurs à deux fois la limite supérieure de la normale» doit devenir «taux égaux ou supérieurs à deux fois la limite supérieure de la normale».

Le PRAC a conclu que le rapport bénéfice/risque restait positif, pour autant que Zinbryta ne soit utilisé que pour le traitement des patients adultes atteints de formes récurrentes de sclérose en plaques (SEPR) ayant présenté une réponse inadéquate à au moins deux traitements modifiant la maladie (DMT) et chez qui le traitement par un autre DMT est contre-indiqué ou inadéquat pour toute autre raison, et pour autant que ces modifications soient indiquées dans les informations sur le produit afin de minimiser le risque d'atteinte hépatique grave. Le matériel éducatif existant doit également être adapté en tenant compte de ces recommandations et complété par un formulaire de reconnaissance.

### **Motifs de la recommandation du PRAC**

Considérant ce qui suit:

- Le PRAC a tenu compte de la procédure relevant de l'article 20 du règlement (CE) n° 726/2004 résultant de données de pharmacovigilance pour Zinbryta (daclizumab).
- Le PRAC a examiné la totalité des données fournies par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché concernant les cas d'atteinte hépatique grave signalés depuis l'autorisation de mise sur le marché initiale, ainsi que les données de sécurité et d'efficacité issues d'essais cliniques, concernant le risque global d'atteinte hépatique associé au daclizumab.

Le PRAC a également pris en compte l'avis exprimé par le comité scientifique consultatif en neurologie.

- Le PRAC a conclu que le daclizumab est associé à un risque imprévisible et potentiellement fatal d'atteinte hépatique de type immunitaire, pendant le traitement et pendant plusieurs mois après la fin du traitement. Le PRAC a noté qu'un cas fatal est survenu malgré les mesures de minimisation des risques déjà mises en œuvre, notamment une surveillance mensuelle de la fonction hépatique. Le PRAC a donc estimé que des mesures supplémentaires sont nécessaires pour minimiser ce risque, notamment limiter l'utilisation du produit aux situations dans lesquelles aucune autre option thérapeutique n'est adéquate.
- Par conséquent, le PRAC a recommandé une restriction de l'indication du daclizumab au traitement des patients adultes atteints de formes récurrentes de sclérose en plaques (SEPR) ayant présenté une réponse inadéquate à au moins deux traitements modifiant la maladie (DMT) et chez qui le traitement par un autre DMT est contre-indiqué ou inadéquat pour toute autre raison. Le PRAC a également estimé que le daclizumab doit être contre-indiqué chez les patients ayant une maladie ou une insuffisance hépatique préexistante.
- De plus, le PRAC a recommandé de renforcer les mises en garde actuelles, sachant que la fonction hépatique, y compris les taux de bilirubine, de tous les patients doit faire l'objet d'une surveillance au moins mensuelle, proche du moment de chaque administration de daclizumab et pendant les six mois suivant l'arrêt du traitement, et sachant que des critères plus stricts d'interruption du traitement en cas d'élévation des taux de transaminases doivent à présent être appliqués. L'arrêt du traitement doit également être envisagé si aucune réponse adéquate n'a été obtenue ou si le patient ne se conforme pas à la surveillance de la fonction hépatique. De plus, le PRAC a recommandé que tous les patients soient informés sur les signes et symptômes évocateurs d'un dysfonctionnement hépatique et qu'ils soient rapidement adressés à un hépatologue s'ils présentent ces signes ou symptômes.
- De plus, avant d'instaurer le traitement, les patients doivent faire l'objet d'un dépistage de l'hépatite B et C et l'instauration du traitement n'est pas recommandée chez les patients présentant d'autres affections auto-immunes. L'administration concomitante de daclizumab et d'autres médicaments ayant un potentiel hépatotoxique connu doit s'effectuer avec prudence.
- Le PRAC a également estimé qu'il est nécessaire d'introduire un formulaire de reconnaissance afin de s'assurer que les patients ont été correctement informés sur les risques d'atteinte hépatique associés au traitement par daclizumab. Le matériel éducatif existant doit également être adapté.

Au vu des informations ci-dessus, le comité estime que le rapport bénéfice/risque de Zinbryta (daclizumab) reste favorable, sous réserve des modifications qu'il convient d'apporter aux informations sur le produit et des mesures supplémentaires de minimisation des risques.

Par conséquent, le comité recommande la modification des termes des autorisations de mise sur le marché pour Zinbryta (daclizumab).

#### **Avis du CHMP**

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC ainsi que les motifs de sa recommandation.

Le CHMP a examiné la formulation recommandée de l'indication du traitement par daclizumab, en particulier la restriction aux patients chez qui un autre traitement modifiant la maladie est contre-

indiqué ou inadéquat pour toute autre raison, et a estimé que, par souci de clarté, cette formulation doit mentionner que cette restriction s'applique à tout autre traitement modifiant la maladie. Le CHMP a conclu que le résumé des caractéristiques du produit doit être adapté en conséquence.

***Conclusions générales***

Par conséquent, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque de Zinbryta (daclizumab) reste favorable, sous réserve des modifications de l'information sur le produit décrites ci-dessus.

Le CHMP recommande donc la modification des termes des autorisations de mise sur le marché de Zinbryta (daclizumab).