



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

08/01/2018
EMA/10305/2018

Au terme du réexamen de Zinbryta, l'EMA confirme l'application de restrictions supplémentaires pour réduire le risque d'atteinte hépatique

Utilisation de Zinbryta dans un groupe restreint de patients, accompagnée d'une surveillance stricte de la fonction hépatique

Le 9 novembre 2017, l'Agence européenne des médicaments (EMA) a terminé son réexamen du médicament Zinbryta (daclizumab), utilisé pour traiter la sclérose en plaques, et a confirmé l'application de restrictions supplémentaires pour réduire le risque d'atteinte hépatique grave.

Le réexamen a permis de conclure qu'une atteinte hépatique de type immunitaire imprévisible et potentiellement fatale peut survenir pendant le traitement par Zinbryta et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement. Au cours d'études cliniques, 1,7 % des patients traités par Zinbryta ont présenté une réaction hépatique grave.

À l'heure actuelle, Zinbryta ne doit être utilisé que chez les patients ayant présenté une réponse inadéquate à au moins deux traitements modifiant la maladie (DMT) et ne pouvant être traités par aucun autre DMT. Les détails des recommandations aux patients et aux professionnels de la santé sont fournis ci-dessous.

Le réexamen des effets hépatiques de Zinbryta a été réalisé par le comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance de l'EMA (PRAC), qui a publié des [recommandations](#) en octobre 2017. Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) a alors adopté l'avis final de l'EMA, qui a été transmis à la Commission européenne en vue de l'adoption d'une décision juridiquement contraignante.

Informations pour les patients

- Chez certains patients, Zinbryta peut causer des problèmes hépatiques graves et potentiellement fatals.
- En raison de ce risque, Zinbryta ne sera désormais administré qu'aux patients ayant tenté au moins deux autres traitements modifiant la maladie et ne pouvant être traités par aucun autre traitement de ce type.
- Si vous êtes actuellement sous traitement par Zinbryta, votre médecin vérifiera si vous devez le poursuivre ou si vous devez passer à un autre traitement.



- Votre médecin surveillera régulièrement votre foie (en réalisant un test sanguin) pendant le traitement par Zinbryta et pendant 6 mois au maximum suivant l'arrêt du traitement. Si vous ne laissez pas contrôler votre foie de la manière requise, il est possible que votre médecin arrête de vous prescrire ce médicament.
- Contactez immédiatement votre médecin si vous présentez des signes et symptômes de problèmes hépatiques, tels que nausées inexpliquées (mal au cœur), vomissements, douleur abdominale, fatigue, perte d'appétit, jaunissement de la peau et du blanc des yeux et urine foncée. Il est également possible que votre médecin arrête votre traitement et qu'il vous adresse à un spécialiste du foie.
- Indiquez à votre médecin les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments obtenus sans prescription et les compléments à base de plantes, car ils pourraient avoir un effet sur le foie.
- Vous recevrez un formulaire à remplir pour indiquer que vous avez compris le risque pour le foie et la nécessité de procéder à des contrôles réguliers.

Informations pour les professionnels des soins de santé

- Zinbryta peut induire une atteinte hépatique de type immunitaire imprévisible et potentiellement fatale. Plusieurs cas d'atteinte hépatique grave, y compris une hépatite de type immunitaire et une atteinte hépatique fulminante, ont été signalés.
- Au cours d'études cliniques, 1,7 % des patients traités par Zinbryta ont présenté une réaction hépatique grave, comme une hépatite auto-immune, une hépatite et un ictère.
- Au vu de ce risque, l'indication du traitement par Zinbryta se limite aux patients adultes atteints de formes récurrentes de sclérose en plaques 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.
- De plus, il est conseillé aux professionnels de la santé de prendre les mesures suivantes pour minimiser les risques:
 - Examinez tous les patients actuellement traités par Zinbryta pour évaluer si le traitement est encore approprié chez ces patients.
 - Surveillez les taux sériques de transaminases et de bilirubine des patients au moins une fois par mois et à un moment aussi proche que possible avant chaque administration et pendant 6 mois au maximum suivant l'arrêt du traitement.
 - Ne prescrivez pas Zinbryta aux patients ayant une maladie ou une insuffisance hépatique préexistante car il est contre-indiqué chez ces patients.
 - Réalisez un dépistage de l'hépatite B ou C avant d'instaurer le traitement chez les nouveaux patients et adressez les patients présentant un résultat positif à un spécialiste du foie.
 - Il est recommandé de ne pas instaurer le traitement chez les nouveaux patients présentant des taux d'ALT ou d'AST égaux ou supérieurs à 2 fois la limite supérieure à la normale (LSN) ni chez les patients atteints d'affections auto-immunes autres que la sclérose en plaques.
 - Il est recommandé d'arrêter le traitement chez les patients ayant des taux d'ALT ou d'AST supérieurs à 3 fois la LSN, indépendamment des taux de bilirubine.

- Adressez rapidement à un spécialiste les patients présentant des signes et symptômes d'atteinte hépatique.
 - Envisagez l'arrêt du traitement par Zinbryta chez les patients n'ayant pas obtenu une réponse adéquate au traitement ou lorsque les patients ne se conforment pas à la surveillance requise et planifiée de la fonction hépatique.
 - Faites preuve de prudence chez les patients prenant simultanément d'autres médicaments présentant un potentiel hépatotoxique connu, y compris des médicaments obtenus sans prescription et des compléments à base de plantes.
 - Informez les patients sur le risque d'atteinte hépatique, sur la manière de la reconnaître et sur la nécessité d'une surveillance régulière. Un formulaire de reconnaissance sera mis à la disposition des patients pour confirmer qu'ils ont compris le risque.
- Ces recommandations actualisent les mesures provisoires qui avaient été introduites en juillet 2017 et directement communiquées aux professionnels de la santé au sein de l'UE. Une nouvelle communication écrite sera envoyée aux professionnels de la santé assortie des recommandations actualisées.

Informations complémentaires concernant le médicament

Zinbryta est un médicament utilisé pour traiter certains patients atteints de formes récurrentes de sclérose en plaques. La sclérose en plaques est une maladie caractérisée par une inflammation endommageant la gaine protectrice qui entoure les cellules nerveuses dans le cerveau et la moelle épinière. Une SEP «récurrente» signifie que le patient présente des récurrences de symptômes neurologiques.

Zinbryta est disponible sous la forme d'une solution injectable en stylos et en seringues préremplis. Il est injecté sous la peau une fois par mois.

Zinbryta contient le principe actif daclizumab et a été autorisé dans l'UE en juillet 2016. Plus d'informations sont disponibles sur la [page consacrée au médicament](#) sur le site web de l'EMA.

Informations complémentaires concernant la procédure

Le réexamen de Zinbryta a débuté le 9 juin 2017 à la demande de la Commission européenne, au titre de [l'article 20 du règlement \(CE\) n° 726/2004](#).

Ce réexamen a été réalisé par le comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance (PRAC), qui est le comité responsable de l'évaluation des questions de sécurité liées aux médicaments à usage humain. Il a émis un ensemble de recommandations. Les recommandations du PRAC ont été adressées au comité des médicaments à usage humain (CHMP), chargé des questions liées aux médicaments à usage humain, qui a adopté l'avis de l'Agence.

L'avis du CHMP a été transmis à la Commission européenne, qui a publié une décision finale juridiquement contraignante, applicable dans tous les États membres de l'UE, le 08/01/2018.