

## **Anexo IV**

### **Conclusões científicas**

## Conclusões científicas

Em 7 de junho de 2017, a Comissão Europeia (CE) foi informada da ocorrência de um caso fatal de insuficiência hepática fulminante registado num doente tratado com daclizumab num estudo de observação em curso, apesar de terem sido realizadas mensalmente análises da função hepática de acordo com as recomendações constantes da informação do medicamento. Foram também comunicados 4 casos de lesões hepáticas graves em ensaios clínicos no primeiro relatório periódico atualizado de segurança (Periodic Safety Update Report - PSUR).

Os aumentos das transaminases e as lesões hepáticas graves são riscos conhecidos associados ao tratamento com Zinbryta (daclizumab), tendo sido implementadas várias medidas de minimização de risco (Risk Minimisation Measures - RMM) a este respeito, nomeadamente a monitorização mensal da função hepática. No entanto, tendo em conta a gravidade das reações comunicadas que, num dos casos, tiveram como consequência a morte (apesar de terem sido cumpridas as RMM recomendadas), a CE considerou que deveriam ser revistos tanto o impacto do risco de lesões hepáticas na relação risco-benefício do medicamento, como a adequação das RMM recomendadas.

Por conseguinte, no dia 9 de junho de 2017, a CE iniciou um procedimento nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 resultante dos dados de farmacovigilância e solicitou ao PRAC que avaliasse o impacto das preocupações *supra* na relação benefício-risco de Zinbryta (daclizumab) e emitisse uma recomendação sobre se as autorizações de introdução no mercado pertinentes devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas. Além disso, a CE solicitou à Agência um parecer quanto à necessidade de medidas provisórias de proteção da saúde pública. A recomendação atual diz apenas respeito a medidas provisórias recomendadas pelo PRAC para o daclizumab, com base nos dados preliminares disponíveis neste momento.

### Resumo da avaliação científica pelo PRAC

Zinbryta (daclizumab) é um medicamento autorizado a nível central, indicado em doentes adultos para o tratamento da esclerose múltipla recidivante (EMR).

O PRAC teve em consideração os novos dados de segurança preliminares com origem num caso recente fatal de insuficiência hepática fulminante e em casos de lesões hepáticas graves que ocorreram após a autorização de introdução no mercado, no quadro dos dados gerados durante o desenvolvimento clínico de daclizumab.

A eficácia de daclizumab foi demonstrada em dois estudos *pivot* realizados em indivíduos com esclerose múltipla recidivante-remittente que conduziu à indicação na esclerose múltipla recidivante. Durante o desenvolvimento clínico, os aumentos das transaminases e as lesões hepáticas graves foram considerados riscos identificados importantes. A maioria dos resultados obtidos foram aumentos assintomáticos das transaminases. No entanto reconheceu-se que a baixa incidência de eventos hepáticos graves e a incidência rara de insuficiência hepática fatal (hepatite autoimune) eram riscos importantes inerentes ao daclizumab. Após a autorização de introdução no mercado inicial, foram comunicados mais casos graves de lesões hepáticas, inclusivamente um caso que foi fatal, apesar de uma tentativa de transplante hepático. De salientar neste caso fatal a ocorrência de insuficiência hepática fulminante rápida no quadro da monitorização da função hepática recomendada e de utilização concomitante de outro medicamento que se sabe estar associado a hepatotoxicidade.

As RMM implementadas, em particular as análises hepáticas mensais, não foram eficazes para prevenir o caso fatal de insuficiência hepática fulminante. Apesar de a monitorização da função hepática continuar a ser uma medida importante para detetar lesões hepáticas e poder reduzir a incidência de casos graves, nesta fase é difícil saber se qualquer outro regime de monitorização alternativo conseguirá prevenir a ocorrência de mais casos graves. Por isso, embora a magnitude e a natureza do

risco estejam a ser analisadas de forma aprofundada, tendo em conta a gravidade do risco e o facto de não ser possível identificar nesta fase mais RMM que sejam garantidamente eficazes na prevenção de novos casos graves, o PRAC considerou que é necessário limitar provisoriamente a utilização de daclizumab restringindo a respetiva indicação e impedindo a sua utilização em doentes com potencial predisposição para lesões hepáticas, colocando mais recomendações à disposição dos profissionais de cuidados de saúde e dos doentes no que se refere à gestão deste risco.

O PRAC teve em consideração as opções de tratamento alternativas para as diferentes fases ou manifestações da EMR, bem como o facto de que limitar o acesso ao daclizumab pode significar que é negada a alguns doentes uma opção de tratamento desta doença. O PRAC teve também em consideração que a interrupção do tratamento em doentes nos quais a doença está bem controlada com daclizumab pode induzir recidivas. Consequentemente, e considerando o risco grave de lesões hepáticas a par dos benefícios que o daclizumab pode ter para os doentes com EMR, o PRAC recomendou que a utilização de daclizumab fosse restringida provisoriamente a doentes adultos com EMR altamente ativa, apesar de estarem a seguir um esquema de tratamento completo e adequado com, no mínimo, uma terapia modificadora da doença (TMD), ou, no caso da esclerose múltipla recidivante grave de evolução rápida, que não sejam candidatos adequados para tratamento com outras TMD.

O PRAC salientou que os resultados hepáticos observados durante o programa de desenvolvimento clínico tinham conduzido, à data da autorização de introdução no mercado inicial, à inclusão de um aviso na informação do medicamento, que chamava a atenção para o facto de o tratamento de doentes com insuficiência hepática grave pré-existente não ser apropriado e de ser necessário monitorizar todos os doentes que apresentassem insuficiência hepática ligeira ou moderada pré-existente. Tendo em conta a ausência de dados clínicos sobre doentes com hepatopatias significativas pré-existentes (uma vez que estes doentes foram à partida excluídos dos ensaios clínicos), os novos casos hepáticos graves e o facto de ter sido comunicado um ligeiro aumento das transaminases séricas antes do início do tratamento no doente que morreu devido a insuficiência hepática fulminante, o PRAC recomendou, como medida provisória, que o daclizumab passasse a estar contraindicado em todos os doentes com hepatopatia ou insuficiência hepática pré-existente, enquanto o padrão de hepatotoxicidade e o possível mecanismo de ação estão a ser investigados de forma mais aprofundada.

Considerando a restrição da indicação e a contra-indicação em doentes com hepatopatia ou insuficiência hepática pré-existente, o PRAC recomendou que os médicos reavaliassem com a maior brevidade se o daclizumab continua a ser uma opção de tratamento apropriada para os seus diferentes doentes que estão neste momento a ser tratados com este medicamento, tendo em conta as medidas provisórias recomendadas pelo PRAC.

No caso fatal em análise, o facto de terem sido obtidos níveis de transaminases séricas normais antes da administração de daclizumab não impediu a ocorrência de insuficiência hepática. Por isso, a monitorização dos níveis de transaminases séricas deve continuar a ser efetuada pelo menos uma vez por mês e com mais frequência, se houver indicação clínica para o fazer, devendo também ser analisados os níveis de bilirrubina. Além disso, o pronto reconhecimento dos sinais e sintomas de lesão hepática é uma componente chave da minimização do risco de lesões hepáticas com daclizumab, devendo a respetiva monitorização ser feita em todos os doentes. Os doentes que apresentam sinais e sintomas sugestivos de lesões hepáticas devem ser prontamente referenciados para uma consulta de hepatologia.

As análises efetuadas no programa de desenvolvimento clínico para avaliar potenciais interações do daclizumab com medicações potencialmente hepatotóxicas não revelaram evidências claras de aumento do risco de lesões hepáticas com a administração concomitante de medicações hepatotóxicas. No entanto, ocorreram vários eventos hepáticos graves em doentes dos grupos do daclizumab no

quadro da administração concomitante de fármacos com potencial hepatotóxico conhecido, incluindo uma hepatite autoimune fatal e uma insuficiência hepática não fatal, que foram avaliados por uma comissão de avaliação como sendo enquadráveis na lei de Hy (indicadora de risco de lesões hepáticas graves induzidas por fármacos). O mesmo foi observado nos casos graves que ocorreram após a autorização de introdução no mercado, incluindo o já referido caso fatal. Consequentemente, embora o papel da medicação hepatotóxica administrada concomitantemente não esteja ainda integralmente elucidado, a utilização concomitante com daclizumab deverá ser feita com cuidado. Observou-se também que tinha sido comunicada uma tiroidite autoimune no caso fatal recente, o mesmo tendo acontecido num dos casos avaliados de acordo com a lei de Hy; por isso, não é recomendável iniciar o tratamento em doentes com história de doenças autoimunes concomitantes. Por fim, os médicos devem ponderar a interrupção do tratamento com daclizumab se não tiver sido obtida uma resposta terapêutica adequada.

Os profissionais de cuidados de saúde e os doentes devem ser informados da ocorrência deste caso fatal de insuficiência hepática fulminante pós-comercialização no mercado, bem como do risco comum de hepatite e da frequência atualizada de casos graves de lesões hepáticas, à luz dos novos casos registados. Casos de lesões hepáticas graves ocorridos em qualquer momento, desde pouco depois do início do tratamento até vários meses após a interrupção do mesmo, sem que exista uma janela de suscetibilidade, podem ser definidos tendo como ponto de partida os casos observados em ensaios clínicos. O limiar de aumento das transaminases dos doentes não incluídos em ensaios clínicos, e que, por isso, não iniciaram o tratamento por não ser recomendável, deve ser corrigido de duas vezes superior ao limite normal mais alto para igual ou duas vezes superior a esse limite.

As medidas provisórias acima referidas devem ser incorporadas na informação do medicamento do daclizumab e comunicadas aos profissionais de cuidados de saúde através de uma carta dedicada a essa questão. A adequação destas medidas provisórias irá ser analisada como parte do Artigo 20.º corrente.

### **Fundamentos para a recomendação do PRAC**

Considerando o seguinte:

- O PRAC considerou o procedimento nos termos do Artigo 20.º do Regulamento (CE) N.º 726/2004 resultante dos dados de farmacovigilância, em particular no que diz respeito à necessidade de medidas provisórias de acordo com o Artigo 20.º, n.º 3, do Regulamento (CE) N.º 726/2004 relativo a Zinbryta (daclizumab).
- O PRAC analisou os dados preliminares fornecidos pelo titular da autorização de introdução no mercado no que diz respeito a casos de lesões hepáticas graves comunicadas após a autorização de introdução no mercado inicial, no quadro dos dados de segurança disponíveis com origem em ensaios clínicos apresentados para servir de suporte à autorização de introdução no mercado inicial relativamente ao risco global de lesões hepáticas com daclizumab.
- O PRAC salientou o facto de ter ocorrido um caso fatal de insuficiência hepática fulminante apesar de terem sido cumpridas as condições definidas na autorização de introdução no mercado, bem como as medidas de minimização do risco recomendadas, nomeadamente a monitorização da função hepática. Considerando estes dados, e apesar de a magnitude e a natureza do risco de lesões hepáticas estarem ainda a ser investigadas, o PRAC considerou que são necessárias medidas provisórias para limitar a utilização de daclizumab.
- O PRAC recomendou como medida provisória uma alteração da indicação de daclizumab que restrinja a sua utilização a doentes adultos que apresentem doença recidivante altamente ativa apesar de terem feito anteriormente tratamento com, no mínimo, uma terapia modificadora da

doença (TMD), ou que apresentem esclerose múltipla recidivante de evolução rápida, e que não sejam candidatos adequados a tratamento com outras TMD. O PRAC considerou também que o daclizumab deverá estar contraindicado nos casos de hepatopatia ou insuficiência hepática pré-existente.

- Além disso o PRAC recomendou, como medidas provisórias para minimizar ainda mais o risco de lesões hepáticas, que sejam reforçados os atuais avisos no sentido de prestar especial atenção à obrigatoriedade de monitorização de todos os doentes para deteção de sinais e sintomas de lesões hepáticas e à necessidade de realização de análises da função hepática pelo menos uma vez por mês, de modo a referenciar prontamente os doentes para uma consulta de hepatologia caso surjam sinais ou sintomas que sugiram lesões desse tipo, além de não ser recomendável iniciar o tratamento em doentes que apresentam outras doenças autoimunes. Deve também ter-se cuidado quando são utilizados concomitantemente medicamentos com potencial de hepatotoxicidade conhecido. Além disso, deve considerar-se a interrupção do tratamento se não for obtida uma resposta terapêutica adequada.

Tendo em conta o que foi atrás referido, o Comité considera que a relação risco-benefício de Zinbryta (daclizumab) permanece favorável, sob reserva das alterações provisórias acordadas à informação do medicamento. Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado de Zinbryta (daclizumab).

Esta recomendação não afeta as conclusões finais do procedimento em curso nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) N.º 726/2004.