

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 falência hepática fulminante, registado num doente tratado com daclizumab num estudo observacional em curso, apesar de terem sido realizadas mensalmente análises da função hepática de acordo com as recomendações constantes da informação do medicamento. Além disso, 4 casos de lesões hepáticas graves em ensaios clínicos foram notificados no primeiro relatório periódico de segurança (RPS).

Os aumentos das transaminases e as lesões hepáticas graves são riscos conhecidos associados ao tratamento com o Zinbryta (daclizumab) e, aquando da concessão da Autorização de Introdução no Mercado inicial, várias medidas de minimização de risco (MMR) foram implementadas a este respeito, nomeadamente a monitorização mensal da função hepática. No entanto, tendo em conta a gravidade das reações notificadas que, num dos casos, levaram a um desfecho fatal apesar de terem sido cumpridas as MMR, a CE considerou que deveriam ser revistos tanto o impacto do risco de lesões hepáticas na relação benefício-risco do medicamento como a adequação das MMR relacionadas.

Por conseguinte, em 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 uma avaliação do impacto das preocupações acima referidas na relação benefício-risco do Zinbryta (daclizumab) e a emissão de uma recomendação quanto à manutenção, alteração, suspensão ou revogação da autorização de introdução no mercado.

Resumo da avaliação científica realizada pelo PRAC

O Zinbryta (daclizumab) é um medicamento autorizado por procedimento centralizado, indicado, à data de início desta revisão, para o tratamento das formas recidivantes de esclerose múltipla (EMR) em doentes adultos.

O PRAC teve em consideração todos os dados fornecidos pelo titular da AIM sobre casos de lesões hepáticas ocorridos desde a concessão da autorização de introdução no mercado, incluindo um caso fatal recente de falência hepática fulminante, bem como os dados de segurança e eficácia provenientes dos ensaios clínicos com o daclizumab, na avaliação do risco global de lesões hepáticas com o daclizumab. O PRAC teve igualmente em conta as opiniões expressas pelos peritos consultados no decorrer do procedimento (grupo de aconselhamento científico (*Scientific Advisory Group*, SAG) sobre neurologia).

A eficácia do daclizumab foi demonstrada em dois estudos pivô realizados em indivíduos com esclerose múltipla recidivante-remitente (EMRR), que conduziram à indicação do medicamento na esclerose múltipla recidivante. Os resultados dos dois estudos demonstraram reduções clinicamente e estatisticamente significativas na taxa de recidivas, o principal parâmetro de avaliação final de eficácia em cada estudo. O tratamento com o daclizumab induziu igualmente um abrandamento clinicamente significativo da acumulação de incapacidade neurológica, que foi medida através de medidas de resultados avaliados pelos médicos e descritos pelos doentes. Estes efeitos clínicos foram corroborados por efeitos robustos e substanciais do tratamento na redução de todos os parâmetros-chave de atividade inflamatória aguda e crónica e de atividade destrutiva da doença a nível do sistema nervoso central, na ressonância magnética (RM) cerebral. As análises de subgrupos destes estudos, ainda que robustez limitada, não identificaram diferenças estatisticamente significativas a nível dos resultados-chave da eficácia em doentes com EM com elevada atividade da doença em comparação com doentes com baixa atividade da doença.

O PRAC concluiu que o daclizumab está associado a um risco potencialmente fatal de lesões hepáticas imunomediadas. Não foi possível identificar nenhuma janela temporal de maior risco e os

casos de lesão hepática ocorreram ao longo do tratamento e até 6 meses após a última dose de daclizumab. Não foi possível a identificação, pelo PRAC ou pelo SAG, de fatores de risco ou preditivos que possam desempenhar um papel na ocorrência de lesões hepáticas, tais como comorbilidades, a relação com a dose, o momento da administração, marcadores genéticos ou bioquímicos. Globalmente, tendo em conta os dados disponíveis, a ocorrência de lesões hepáticas induzidas pelo daclizumab é considerada imprevisível.

A ocorrência de um caso fatal de falência hepática fulminante apesar do cumprimento das medidas de minimização do risco implementadas antes deste procedimento, incluindo a monitorização hepática mensal, foi especialmente preocupante. Por conseguinte, o PRAC considerou, que se justifica a adoção de medidas adicionais para além das implementadas no quadro das medidas provisórias, para minimizar este risco e, face à sua natureza imprevisível e potencialmente fatal, para limitar o uso do medicamento.

Tendo em consideração as conclusões do SAG segundo as quais o uso do medicamento deve ser restringido a doentes que não são adequados para o tratamento com outras terapêuticas modificadoras da doença (TMD), o PRAC considerou que a identificação de subgrupos na população-alvo (ou seja, com doença altamente ativa e com doença grave de evolução rápida) não era necessária e que a restrição do uso se aplicaria a todos os doentes com EMR que não são adequados para tratamento com outras TMD. Por conseguinte, o PRAC recomendou que a indicação do daclizumab deve ser restrinida ao tratamento de doentes adultos com EMR que tenham tido uma resposta inadequada a pelo menos duas TMD e para os quais o tratamento com outra TMD seja contraindicado ou, de outro modo, inadequado.

Para além disso, tendo em conta falta de dados clínicos em doentes com doenças hepáticas significativas preexistentes (devido à sua exclusão dos dos ensaios clínicos), a gravidade da reação adversa hepática e a suscetibilidade aumentada dos doentes com doença hepática basal a sofrerem agravamento do compromisso hepático, o PRAC considerou que o daclizumab deve ser contraindicado em todos os doentes com doença hepática ou compromisso hepático preexistentes.

Cabe notar igualmente a notificação de tiroidite autoimune no caso fatal recente, bem como num dos casos examinados. Considerando que doenças imunomediadas e doenças autoimunes foram notificadas nos ensaios clínicos, que o efeito do daclizumab noutras doenças autoimunes e o papel dessas doenças nas lesões hepáticas induzidas pelo daclizumab não são conhecidos, como o SAG também salientou, o PRAC considerou que o tratamento com o daclizumab não deve ser recomendado em doentes com antecedentes de doenças autoimunes concomitantes além da esclerose múltipla.

Os casos de lesões hepáticas foram identificados através de sinais e sintomas e através de valores laboratoriais e, por conseguinte, os níveis de transaminases séricas e de bilirrubina total dos doentes devem ser monitorizados pelo menos uma vez por mês e o mais próximo possível antes de cada administração e, se for clinicamente indicado, mais frequentemente durante o tratamento.

Dado que foi demonstrado que o risco persiste até seis meses após a última dose de daclizumab, esta monitorização deve ser continuada durante o mesmo período após o final do tratamento.

Embora seja reconhecido que esta medida não possui qualquer valor preditivo sobre o risco de desenvolvimento de lesões hepáticas graves e potencialmente fatais, o SAG considerou que deve ser recomendada, como medida de precaução, a descontinuação da terapêutica quando os níveis de ALT ou AST dos doentes atingirem valores superiores a 3 vezes o limite superior do normal.

Esta opinião foi corroborada pelo PRAC que recomendou a aplicação deste critério de descontinuação mais estrito, independentemente dos níveis de bilirrubina. Para complementar o seguimento laboratorial, o PRAC e o SAG consideraram essencial que os doentes devem ser informados sobre o risco de lesões hepáticas e advertidos sobre os sinais ou sintomas sugestivos de disfunção hepática. Se os doentes desenvolverem esses sinais ou sintomas sugestivos de lesões hepáticas devem ser prontamente referenciados para uma consulta de hepatologia. Deve também

ser explicada aos doentes a importância de aderir à monitorização periódica do fígado. Para facilitar a discussão entre os médicos e os doentes sobre este tópico e garantir que os doentes compreenderam a informação fornecida sobre o risco, na sequência da opinião do SAG, o PRAC pediu a introdução de um formulário de reconhecimento. O formulário de reconhecimento deve ser disponibilizado pelos médicos a todos os doentes, incluindo os que estão atualmente a efetuar tratamento. Os médicos devem ponderar a descontinuação da terapêutica caso não tenha sido alcançada uma resposta adequada ou se o doente não respeitar o requisito de monitorização programada da função hepática.

Com base nos dados disponíveis limitados, não foi possível explicar completamente eventuais efeitos hepatotóxicos sinérgicos nas lesões hepáticas provocadas pelo daclizumab em doentes a receber medicação hepatotóxica concomitante. Não se prevê que o daclizumab seja metabolizado pelo fígado e os peritos observaram que não seria praticável excluir completamente medicamentos hepatotóxicos do tratamento clínico de doentes com EM. Por conseguinte, o PRAC concluiu que deve ser tomada precaução ao utilizar esses medicamentos concomitantemente com o daclizumab.

Os doentes com o vírus da hepatite C (VHC) ou o vírus da hepatite B (VHB) foram excluídos dos ensaios clínicos e, atualmente, não foi estabelecida nenhuma correlação entre infecções preexistentes com estes vírus e lesões hepáticas graves induzidas pelo daclizumab. Face às incertezas em torno do mecanismo de ação exato das lesões hepáticas imunomediadas e dado que o risco de reativação da hepatite B com o daclizumab não foi caracterizado, o PRAC recomendou que os doentes devem efetuar o rastreio destes vírus antes da instauração do tratamento. Deve ser recomendado aos doentes com resultado positivo a este teste a consulta de um médico especialista no tratamento destas doenças.

A hepatite autoimune e a hepatite fulminante devem ser adicionadas como reações adversas medicamentosas à informação do medicamento, com as frequências «pouco frequente» e «desconhecida», respetivamente. Para além disso, a frequência do aumento das transaminases e das análises da função hepática anormais deve ser atualizada para «muito frequente». A descrição de lesões hepáticas na informação do medicamento deve ser atualizada de acordo com o conhecimento atual.

Por último, o limiar de aumento das transaminases para os doentes não incluídos em ensaios clínicos e, portanto, nos quais não é recomendado iniciar o tratamento, deve ser corrigido de mais de duas vezes o limite superior do normal para igual ou superior a duas vezes esse limite.

O PRAC concluiu que a relação benefício-risco permanecia positiva, desde que o Zinbryta seja utilizado apenas no tratamento de doentes adultos com formas recidivantes de esclerose múltipla (EMR), que tenham tido uma resposta inadequada a pelo menos duas terapêuticas modificadoras da doença (TMD) e para os quais o tratamento com outra TMD seja contraindicado ou, de outro modo, inadequado, e que essas alterações sejam implementadas na informação do medicamento para minimizar o risco de lesões hepáticas graves. Os materiais educacionais existentes devem também ser atualizados à luz destas recomendações e complementados com um formulário de reconhecimento.

Fundamentos para a recomendação do PRAC

Considerando que:

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 resultante dos dados de farmacovigilância relativos ao Zinbryta (daclizumab).
- O PRAC analisou a totalidade dos dados fornecidos pelo titular da autorização de introdução no mercado sobre casos de lesões hepáticas graves notificados após a autorização de introdução no mercado inicial e os dados de segurança e eficácia provenientes dos ensaios

clínicos, relativamente ao risco global de lesões hepáticas com o daclizumab. O PRAC teve igualmente em conta as opiniões expressas pelo grupo de aconselhamento científico sobre neurologia.

- O PRAC concluiu que o daclizumab está associado, durante o tratamento e durante vários meses após o seu término, a um risco imprevisível e potencialmente fatal de lesões hepáticas imunomediadas. O PRAC tomou nota da ocorrência de um caso fatal, apesar das medidas de minimização do risco já implementadas, incluindo a monitorização hepática mensal. O PRAC considerou, por conseguinte portanto, que são necessárias medidas adicionais para minimizar este risco, incluindo a limitação do uso do medicamento a situações em que não são adequadas outras opções terapêuticas.
- Como consequência, o PRAC recomendou a restrição da indicação do daclizumab ao tratamento de doentes adultos com formas recidivantes de esclerose múltipla (EMR) que tenham tido uma resposta inadequada a pelo menos duas terapêuticas modificadoras da doença (TMD) e para os quais o tratamento com outra TMD seja contraindicado ou, de outro modo, inadequado. O PRAC considerou ainda que o daclizumab deve ser contraindicado em doentes com doença hepática ou compromisso hepático preexistentes.
- Para além disso, o PRAC recomendou o reforço das advertências atuais, para ter em devida consideração que a função hepática, incluindo os níveis de bilirrubina, de todos os doentes deve ser monitorizada pelo menos uma vez por mês, próximo de cada administração de daclizumab e durante seis meses após o final do tratamento e que devem agora ser aplicados critérios de descontinuação mais estritos, no caso de transaminases elevadas. A descontinuação deve ainda ser considerada caso não tenha sido obtida uma resposta adequada ou se a monitorização da função hepática não tiver sido cumprida. Para além disso, o PRAC recomendou que todos os doentes sejam informados sobre os sinais ou os sintomas sugestivos de disfunção hepática e imediatamente encaminhados para um hepatologista, no caso da presença desses sinais ou sintomas.
- Adicionalmente, antes do início do tratamento, os doentes devem efetuar o rastreio das infecções de hepatite B e C e o início do tratamento não é recomendado em doentes com outras doenças autoimunes. A administração do daclizumab com outros medicamentos de potencial hepatotóxico conhecido deve ser efetuada com precaução.
- O PRAC considerou também necessário introduzir um formulário de reconhecimento para garantir que os doentes foram adequadamente informados sobre os riscos de lesões hepáticas associadas ao daclizumab. O material educacional em vigor deve também ser atualizado.

Tendo em conta o que precede, o Comité considera que a relação benefício-risco do Zinbryta (daclizumab) permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento e de medidas adicionais de minimização do risco.

Por conseguinte, o Comité recomenda a alteração dos termos das autorizações de introdução no mercado do Zinbryta (daclizumab).

Parecer do CHMP

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.

O CHMP discutiu o texto recomendado da indicação, em particular a restrição do tratamento com daclizumab a doentes para os quais outras terapêuticas modificadoras da doença são contraindicadas ou, de outro modo, inadequadas e considerou que, por motivos de clareza, deve

ser indicado que isto se aplica a qualquer outra terapêutica modificadora da doença. O CHMP concluiu que o Resumo das Características do Medicamento deve ser alterado em conformidade.

Conclusão geral

Consequentemente, o CHMP considera que a relação benefício-risco do Zinbryta (daclizumab) permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento anteriormente descritas.

Por conseguinte, o CHMP recomenda a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado do Zinbryta (daclizumab).