

ПРИЛОЖЕНИЕ IV
НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба

Научни заключения

Едновременното инфектиране с вирус на хепатит В (HBV) и на хепатит С (HCV) не е необичайно поради припокриващите се механизми на предаване. Известно е, че инфекцията с HCV причинява потискане на репликацията на HBV при инфектирани с двата вируса пациенти. Вирусологичните и имунологичните аспекти на едновременното инфектиране с HBV/HCV не са напълно изяснени. Въпреки че при двойна инфекция активността и развитието на чернодробни заболявания обикновено са по-тежки, репликацията на HBV често се потиска при наличието на инфектиране и с HCV. В препоръките на Европейска асоциация за изучаване на черния дроб (EASL) относно лечението на хепатит С се отбелязва потенциалният риск от реактивиране на HBV по време на изчистването на HCV или след това.

Директно действащите антивирусни средства (ДДАС) са насочени срещу специфични неструктурни протеини на вируса на хепатит С и водят до прекъсване на вирусната репликация и инфекция. Предвид засиленото им действие срещу HCV и липсата на такова срещу HBV, рискът от реактивиране на HBV може да е по-голям при по-нови схеми за лечение на HCV, отколкото при по-рано одобрените интерферон-базирани лечения на HCV.

Случаи от литературата (Balagopal et al., 2015; Collins et al., 2015; Ende et al., 2015) описват вирусно натоварване с HBV след рязък спад на вирусно натоварване с HCV при пациенти, лекувани с директно действащи антивирусни средства (ДДАС) в схеми без интерферон, а в EudraVigilance са регистрирани още такива случаи. Някои от установените случаи с ДДАС имат сериозен изход с влошаване на състоянието на черния дроб, а в поне един случай се е наложила чернодробна трансплантация на пациента.

Репликацията на HBV след започване на лечение с ДДАС срещу инфекция с HCV засега не е описана в информацията за настоящем разрешението за употреба продукти и с оглед на сериозността на описаните събития, необходимостта от намеса в репликацията на HBV и биологичната правдоподобност на репликацията, се счита, че са оправдани допълнителни изследвания. Текущата процедура по сезиране е задействана от Европейската комисия (ЕК), за да се даде възможност за допълнителни изследвания на риска от репликация на вируса на хепатит В след започване на лечение с ДДАС и да се препоръчат подходящи мерки за свеждане на риска до минимум.

След започването на настоящия преглед резултатите от проучване (Reig et al. 2016), извършено между октомври 2014 г. и декември 2015 г. в чернодробни отделения на четири испански университетски болници сред пациенти с хроничен хепатит С и анамнеза за хепатоцелуларен карцином (HCC), лекувани с ДДАС, предполагат неочакван ранен рецидив на HCC.

Счита се, че освен реактивирането на вируса на хепатит В трябва допълнително да се изследва и рискът от хепатоцелуларен карцином, както и да се разгледат подходящи мерки за оптимизиране на безопасната и ефективна употреба на тези лекарствени продукти. В тази връзка през април 2016 г. Европейската комисия разшири обхвата на процедурата, така че да могат да бъдат разгледани други данни за оценка на риска от хепатоцелуларен карцином и въздействието му върху съотношението полза/риск за всички ДДАС при лечение на хроничен хепатит С.

Тъй като и двете искания за задействаната процедура произтичат от оценяването на данни от дейности за проследяване на лекарствената безопасност, ЕК поиска становището да бъде прието от Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (CHMP) въз основа на препоръка от Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC).

Общо резюме на научната оценка на PRAC

В оценката си PRAC разгледа всички данни, подадени от притежателите на разрешение за употреба (ПРУ), както и литературата и допълнителна информация от научна консултативна група във връзка с риска от реактивиране на хепатит В и от рецидив и поява на хепатоцелуларен карцином.

Реактивиране на вируса на хепатит В

По отношение на риска от реактивиране на хепатит В, тъй като хроничната инфекция с хепатит В (HbsAg+) обикновено е критерий за изключване, а събирането на данни относно серологията и ДНК на HBV не е задължително в програмата за разработване на ДДАС, информацията за реактивиране на хепатит В, която може да бъде получена от приключили клинични изпитвания, е ограничена. Поради това данните за реактивиране на HBV с ДДАС в повечето случаи постъпват след разрешаването.

Наличните данни показват, че реактивирането на репликацията на HBV може да възникне в контекста на лечение за хронична активна инфекция с HCV чрез всяка форма на ефективно лечение при пациенти, които са инфектирани с HBV и с HCV. Реактивирането може да възникне предимно при лица с откриваеми HbsAg и активна репликация на HBV на всяко ниво, оценена чрез измеримите нива на ДНК на HBV, а също при лица без откриваеми HbsAg, но с откриваемо антитяло срещу Hbs, в малък процент от които могат да се открият различни нива на репликация на HBV.

Въпреки че в литературата са описани тежки и дори фатални случаи на реактивиране на HBV, наличните данни показват, че реактивирането на репликацията на HBV може да е предимно слабо и без клинични последици. Въздействието на характеристиките на хроничната инфекция с HCV, например генотип, вирусно натоварване и хистопатологично стадирание на HCV, върху риска от реактивиране на HCV не може да бъде изяснено от наличните данни. Би могло обаче да се предположи, че при пациентите с по-напреднало чернодробно заболяване може да има по-голям риск от тежки клинични усложнения в случай на реактивиране на HBV. Реактивирането обикновено възниква малко след започване на лечението и по начин, показващ корелация с бързото понижаване на натоварването с вируса на хепатит С, което характеризира динамиката на вирусното натоварване при ДДАС.

PRAC счита, че като цяло съществуват доказателства за риск от реактивиране на HBV при инфектирани с HBV/HCV пациенти, които са лекувани с ДДАС, и затова реактивирането при тях трябва да се счита за важен установен риск, който внимателно да се наблюдава по време на рутинните дейности за свеждане на риска до минимум.

За да сведе до минимум рискът от реактивиране на HBV, PRAC препоръчва всички пациенти да бъдат изследвани за инфекция с HBV преди започване на лечение с ДДАС, а пациентите, показващи инфекция с HBV/HCV, да бъдат наблюдавани и лекувани съгласно текущите клинични насоки. В информацията за продукта следва да бъдат отразени тези препоръки и да се съдържа информация за медицинските специалисти относно този риск. Освен това пациентите трябва да бъдат съветвани да се обръщат към своя лекар, ако са били инфектирани с HBV, тъй като е необходимо внимателно наблюдение.

Хепатоцелуларен карцином

С оглед на прегледа на НСС при употреба на ДДАС ПРУ се задължават да извършват задълбочен преглед на всички налични данни от клинични изпитвания, проучвания от наблюдения, спонтанни съобщения и публикувана литература за НСС при пациенти с хроничен хепатит С след лечение с ДДАС.

Проучване от Reig et al. (2016) сигнализира за рецидив на НСС при пациенти, лекувани с ДДАС. Подобни резултати са получени от Conti et al. (2016). Други публикувани данни от по-големи кохорти не подкрепят резултатите (Pol et al, 2016). Тези кохорти обаче или не са замислени с цел оценка на рецидива на НСС — както е случаят с кохортата ANRS CO22 HEPATHER — или включват ограничен брой пациенти с предишен НСС, които са достигнали пълен радиологичен отговор и впоследствие са лекувани с ДДАС в кохортата ANRS CO12 CirVir.

PRAC счита, че като цяло са оправдани допълнителни изследвания за по-пълно характеризиране на риска от рецидив на НСС, свързан с ДДАС, за да се внесе яснота за този потенциален риск и да се стигне до заключения за необходимостта от допълнителни съвети относно клиничното поведение. Като взе предвид всички налични данни, PRAC счита, че ПРУ трябва да проведат и изпратят резултатите от проспективно проучване за безопасност, използвайки данните от кохортата, представляваща добре дефинирана група пациенти, въз основа на приет протокол, който задава критериите за включване и проследяване на пациенти по отношение на времевия график и метода на изследване за инфекция с HBV. Протоколът от това проучване трябва да се изпрати на PRAC до 15 юни 2017 г., а окончателните резултати от проучването — до последното тримесечие на 2019 г.

Въз основа на резултатите от Reig et al възникват и опасения от развитие на нов НСС при пациенти с HCV и цироза, лекувани с ДДАС, тъй като при тях може да има все още недиагностициран НСС. Данните от клинични изпитвания за честотата на възникване на нов НСС показват по-високи точкови оценки за НСС след постигане на S/R при схеми без IFN в сравнение с такива, съдържащи IFN, както и след стратифициране по наличие на цироза. Признават се обаче трудностите при пълно контролиране на смущенията в това нерандомизирано сравнение. Все пак се счита, че въздействието на терапиите с ДДАС върху честотата и типа на новия НСС трябва допълнително да се изследва от ПРУ чрез проспективно кохортно проучване сред инфектирани с HCV пациенти с компенсирана цироза (СРТ-А) без анамнеза за НСС и лечение с ДДАС. Изследването трябва проспективно да обхваща известните рискови фактори за НСС и периодичните образни изследвания за диагностициране на НСС съгласно текущите европейски клинични насоки (EASL). До 15 юни 2017 г. трябва да се изпрати на PRAC оценка на възможностите за използване на съществуващите източници на данни за тази цел. В случай че използването на съществуващите източници на данни се окаже невъзможно, трябва да се предостави предложение за проспективно събиране на данни.

PRAC счита също, че като важни потенциални рискове трябва да се имат предвид „възникване на хепатоцелуларен карцином“ и „рецидив на хепатоцелуларен карцином“. Освен това „пациентите с предишен НСС“ трябва да се считат за липсваща информация, тъй като тази популация е изключена от наличните клинични изпитвания. Плановите за управление на риска (ПУР) на свързаните лекарствени продукти ще бъдат съответно актуализирани.

В заключение, PRAC счита, че съотношението полза/риск за продуктите, съдържащи ДДАС, остава благоприятно, при условие че бъдат променени условията на разрешенията за употреба.

Основания за препоръката на PRAC

Като се има предвид, че

- PRAC взе предвид процедурата по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004, произтичаща от данните за проследяване на лекарствената безопасност на директно действащите антивирусни средства (ДДАС), показани за лечение на хроничен хепатит С.
- PRAC прегледа съвкупността от данни, подадени в писмен вид и по време на устните обяснения от притежателите на разрешения за употреба, във връзка с риска от реактивиране на хепатит В и с възникналите опасения след съобщения за

хепатоцелуларен карцином при пациенти, приемащи ДДАС, както и във връзка с резултатите от срещата на научната консултативна група по ХИВ/вирусни заболявания.

- Относно реактивирането на HBV заключението на PRAC е, че наличните данни доказват риск от реактивиране на HBV при инфектирани с HBV/HCV пациенти, които са лекувани с ДДАС срещу хроничен хепатит С. PRAC счита, че всички пациенти трябва да бъдат изследвани за инфекция с вируса на хепатит В преди започване на лечение с ДДАС. Пациентите, инфектирани с HBV/HCV, трябва да бъдат наблюдавани по време на лечението и след това съгласно текущите клинични насоки. Информацията за продукта следва да съдържа предупреждение, което информира за риска от реактивиране на хепатит В, и да отразява настоящите препоръки.
- Относно риска от рецидив на НСС при пациенти, приемащи ДДАС, PRAC счита, че са необходими допълнителни данни за въздействието на лечението с ДДАС върху честотата на рецидив на НСС. Всички ПРУ на ДДАС трябва да проведат проспективно проучване за безопасност сред добре дефинирана група пациенти въз основа на приет протокол, задаващ критериите за включване и проследяване. Насърчава се провеждането на съвместно проучване.
- PRAC счита също, че въздействието на лечението с ДДАС върху честотата и типа на новия хепатоцелуларен карцином трябва допълнително да се изследва чрез проспективно кохортно проучване сред инфектирани с HCV пациенти с цироза. Насърчава се провеждането на съвместно проучване.

С оглед на гореизложеното PRAC счита, че съотношението полза/риск за директно действащите антивирусни средства остава благоприятно, при условие че бъдат променени условията на разрешенията за употреба.

В резултат PRAC препоръчва изменение на условията на разрешенията за употреба на Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi и Viekirax.

Становище на CHMP и подробно обяснение на научните основания за разликите спрямо препоръката на PRAC

След като разгледа препоръката на PRAC, CHMP прие цялостните научни заключения и основанията за препоръката.

Съгласно препоръката на PRAC, за да се оцени рецидивът на хепатоцелуларен карцином, свързан с директно действащи антивирусни средства, ПРУ трябва да проведат и изпратят резултатите от проспективно проучване за безопасност, използвайки данните от кохорта, представляваща добре дефинирана група пациенти въз основа на приет протокол, който задава критериите за включване и проследяване на пациенти по отношение на времевия график и метода на изследване за инфекция с HBV.

След допълнително разглеждане на предложените срокове за подаване на окончателния доклад от проучването и като се има предвид, че протоколът трябва да бъде подаден до 15 юни 2017 г., CHMP изрази становището, че датата за подаване на окончателния доклад от проучването трябва да бъде отложена до второто тримесечие на 2021 г., за да се осигури достатъчно време за изготвяне на съвместен протокол и събиране на достатъчно данни, необходими за подходящ отговор на научния въпрос.

Формулировката на условието на разрешението за употреба е съответно изменена.

Освен това трябва да се изпратят междинни резултати за оценка от PRAC до последното тримесечие на 2019 г.

ПУР трябва да бъдат съответно актуализирани в срок от 3 месеца след издаване на настоящото становище на CHMP.

Общо заключение

В резултат CHMP счита, че съотношението полза/риск за Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi и Viekirax остава благоприятно, при условие че бъдат внесени промени в информацията за продуктите и че се спазват гореописаните условия.

Следователно CHMP препоръчва изменение в условията на разрешенията за употреба на Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi и Viekirax.

Лекарствен продукт с невалидно разрешение за употреба