

**PŘÍLOHA IV**  
**VĚDECKÉ ZÁVĚRY**

Léčivý přípravek již není registrován

## Vědecké závěry

Koinfekce virem hepatitidy B (HBV) a virem hepatitidy C (HCV) není vzhledem k podobnému způsobu přenosu neobvyklá. Je známo, že infekce HCV u pacientů s koinfekcí potlačuje replikaci HBV. Virologické a imunologické aspekty koinfekce HBV/HCV nejsou zcela známé. Ačkoliv jsou aktivita a progresse jaterního onemocnění v přítomnosti dvojité infekce obecně závažnější, je v případě koinfekce HCV replikace HBV často potlačena. Doporučení Evropské asociace pro studium chorob jater (EASL) pro léčbu hepatitidy C odkazuje na možné riziko reaktivace HBV během nebo po odstranění HCV.

Přímo působící antivirotika (DAA) se zaměřují na specifické nestrukturální bílkoviny viru hepatitidy C a vedou k narušení virové replikace a infekce. Vzhledem ke zvýšené účinnosti proti HCV a nedostatečné anti-HBV aktivitě může být riziko reaktivace HBV vyšší v souvislosti s novějšími HCV léčebnými režimy, než s v minulosti schválenou léčbou založenou na interferonech. Případy z literatury (Balanopoulou et al., 2015; Collins et al., 2015; Ende et al., 2015) popisovaly zvýšení virové nálože HBV po rapidním poklesu virové nálože HCV u pacientů léčených přímo působícími antivirotiky (DAA) v kombinaci režimů bez interferonů a v systému EudraVigilance byly identifikovány další případy. Některé případy identifikované v souvislosti s DAA měly závažné výsledky ve smyslu zhoršení stavu jater a v alespoň jednom případě bylo u pacienta nutné provést transplantaci jater.

Replikace HBV po zahájení léčby DAA infekce HCV není v současné době uvedena v informacích o přípravcích, které jsou v současnosti schváleny, a vzhledem k závažnosti popsaných příhod, nutnosti intervence s ohledem na replikaci HBV a biologické věrohodnosti replikace se další výzkum považuje za oprávněný. Stávající postup přezkoumání zahájila Evropská komise (EK) s cílem umožnit další výzkum rizika replikace viru hepatitidy B po zahájení léčby DAA a doporučit jakékoliv vhodné opatření k minimalizaci rizika.

Po zahájení tohoto přezkoumání z výsledků ze studie (Peigová et al. 2016) provedené v období od října 2014 do prosince 2015 na hepatologických jednotkách čtyř univerzitních španělských nemocnic u pacientů s chronickou hepatitidou C a hepatocelulárním karcinomem (HCC) v anamnéze, kteří byli léčení DAA, vyplývá neočekávaná časná recidiva HCC.

Dospělo se k závěru, že kromě reaktivace viru hepatitidy B je nutné rovněž dále zkoumat riziko hepatocelulárního karcinomu a že je třeba zvážit přiměřená opatření k optimalizaci bezpečného a účinného používání těchto léčivých přípravků. Evropská komise proto v dubnu 2016 rozšířila rozsah postupu s cílem umožnit zohlednění dalších údajů pro posouzení rizika hepatocelulárního karcinomu a jeho vlivu na poměr přínosů a rizik pro všechny DAA v léčbě chronické hepatitidy C.

Vzhledem k tomu, že oba požadavky na zahájení postupu vyplývají z hodnocení údajů z farmakovigilančních činností, Evropská komise požádala Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) o přijetí stanoviska na základě doporučení Farmakovigilančního výboru pro posuzování rizik léčiv (PRAC).

### **Čekávané shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC**

Ve svém hodnocení výbor PRAC zohlednil všechny údaje předložené držiteli rozhodnutí o registraci, literaturu a další informace od vědecké poradní skupiny, které se týkaly rizika reaktivace hepatitidy B a recidivy nebo výskytu hepatocelulárního karcinomu.

### **Reaktivace viru hepatitidy B**

Vzhledem k tomu, že chronická infekce hepatitidou B (HbsAg+) se obecně považovala za kritérium pro vyřazení ze studie a že sběr dat týkajících se sérologie HBV a DNA nebyl v programu vývoje DAA léčiv povinný, jsou s ohledem na riziko reaktivace hepatitidy B k dispozici z ukončených klinických

hodnocení omezená data o reaktivaci hepatitidy B. Proto většina údajů o reaktivaci HBV v souvislosti s DAA pochází z doby po uvedení přípravků na trh.

Dostupné údaje jsou důkazem, že reaktivace replikace HBV může nastat v souvislosti s léčbou chronické aktivní infekce HCV jakoukoliv formou účinné terapie u pacientů s koinfekcí viry HBV a HCV. Reaktivace může nastat většinou u subjektů s detekovatelným HbsAg a jakoukoliv úrovní aktivní replikace HBV, která se hodnotí pomocí měřitelných hladin HBV-DNA, ale může rovněž nastat u subjektů bez detekovatelného HbsAg, které však mají detekovatelnou protilátkou anti-HBc, z nichž u malého podílu případů jsou rovněž zaznamenány proměnlivé úrovně aktivní replikace HBV.

Ačkoliv byly v literatuře popsány závažné a někdy až smrtelné případy reaktivace HCV, z dostupných údajů vyplývá, že reaktivace replikace HBV může být ve většině případů mírná a bez klinických důsledků. Vliv vlastností chronické infekce HCV, jako jsou genotyp HCV, virová nálož a histopatologický staging, na riziko výskytu reaktivace HBV nebylo možné na základě dostupných údajů objasnit. Lze však předpokládat, že pacienti s pokročilejším jaterním onemocněním mohou mít vyšší riziko závažných klinických komplikací v případě reaktivace HBV. K reaktivaci obecně docházelo krátce po zahájení léčby takovým způsobem, který naznačuje korelaci s rychlým poklesem virové nálože HCV, což charakterizuje dynamiku virové nálože v souvislosti s DAA.

Celkově byl výbor PRAC toho názoru, že u pacientů koinfikovaných HBV/HCV, kteří byli léčeni DAA, existují důkazy o riziku reaktivace HBV, a proto by reaktivace HBV u koinfikovaných pacientů měla být považována za důležité identifikované riziko, které by mělo být pečlivě sledováno v rámci rutinních činností k minimalizaci rizik.

Ve snaze minimalizovat riziko reaktivace HBV výbor PRAC doporučil, aby byli všichni pacienti před zahájením léčby DAA vyšetřeni na infekci HBV a aby pacienti koinfikovaní HBV/HCV byli sledováni a léčeni v souladu se současnými klinickými doporučeními. Informace o přípravku by měly tato doporučení obsahovat, a informovat tak o tomto riziku zdravotníky. Kromě toho by pacienti měli být poučeni o tom, aby v případě, že byli v minulosti infikováni HBV, kontaktovali svého lékaře, protože v takovém případě je nutné pečlivě pacienta sledovat.

### **Hepatocelulární karcinom**

S ohledem na přezkoumání HCC v souvislosti s DAA byli držitelé rozhodnutí o registraci požádáni o vypracování komplexního přehledu všech údajů dostupných z klinických hodnocení, observačních studií, spontánních hlášení a publikované literatury o HCC u pacientů s chronickou hepatitidou C po léčbě DAA.

Studie, kterou publikovala María Reigová et al. (2016), prokázala známky recidivy HCC u pacientů léčených DAA. Podobné výsledky vyplývají ze studie Fabia Contiho et al. (2016). Další publikovaná data z rozsáhlejších skupin tyto výsledky nepodporovala (Pol et al, 2016). Nicméně tyto kohorty buď nebyly určeny k hodnocení recidivy HCC, jako v případě kohorty ANRS CO22 HEPATHER, nebo zahrnovaly omezený počet pacientů s HCC v anamnéze, u kterých bylo dosaženo kompletní radiologické odpovědi a kteří byli poté léčeni DAA, jako v případě kohorty ANRS CO12 CirVir.

Celkově výbor PRAC dospěl k závěru, že provedení dalších studií je odůvodněné za účelem bližší charakterizaci rizika recidivy HCC v souvislosti s DAA, a to s cílem vyřešit zbývající nejasnosti ohledně tohoto možného rizika a dospět k závěru ohledně nutnosti jakékoliv dalšího doporučení pro klinickou léčbu. Výbor PRAC vzal v úvahu všechny dostupné údaje a dospěl k závěru, že držitelé rozhodnutí o registraci by měli provést prospektivní studii bezpečnosti s použitím údajů odvozených z kohorty dobře definované skupiny pacientů na základě schváleného protokolu, který z hlediska načasování a screeningové metody definuje kritéria pro zařazení a sledování pacientů, a předložit její výsledky. Protokol této studie je výboru PRAC nutné předložit do 15. června 2017 a konečné výsledky studie do 4. čtvrtletí 2019.

Na základě zjištění Reigové et al byly rovněž vyjádřeny obavy týkající se rozvoje HCC *de novo* u pacientů s cirhózou a s HCV, kteří byli léčeni DAA, vzhledem k tomu, že tito pacienti mohou trpět dosud nediodagnostikovaným HCC. Z údajů z klinických hodnocení o incidenci nově vzniklého HCC vyplývají vyšší bodové odhady pro HCC po dosažení setrvalé virologické odpovědi (SVR) pomocí léčebných režimů bez interferonů (INF) ve srovnání s léčbou režimy s obsahem INF, a to i po stratifikaci z hlediska výskytu cirhózy. Nicméně při tomto nerandomizovaném porovnání bylo obtížné plně kontrolovat zkreslující faktory. Přesto převládal názor, že držitelé rozhodnutí o registraci by měli dále zkoumat vliv léčby DAA na výskyt a druh HCC *de novo*, a to prostřednictvím prospektivní kohortové studie, která má být provedena u pacientů infikovaných HCV s kompenzovanou cirhózou (CPT-A) bez HCC v anamnéze léčenými DAA. Výzkum by měl prospektivně zachytit známé rizikové faktory HCC a podle současných evropských klinických doporučení (EASL) by měl zahrnovat pravidelné vyšetřování zobrazovacími metodami pro diagnózu HCC. Posouzení realizovatelnosti s použitím stávajících zdrojů dat pro tento účel by mělo být do 15. června 2017 předloženo výboru PRAC k posouzení. V případě, že není možné použít stávající zdroje dat, měl by být předložen návrh na prospektivní sběr dat.

Výbor PRAC rovněž zastával stanovisko, že by se „výskyt hepatocelulárního karcinomu“ a „recidiva hepatocelulárního karcinomu“ měly považovat za významná potenciální rizika. Navíc „pacienti s anamnézou HCC v minulosti“ by měli být považováni za chybějící údaje vzhledem k tomu, že tato populace byla z dostupných klinických hodnocení vyřazena. Plán řízení rizik pro příslušné léčivé přípravky by měl být odpovídajícím způsobem aktualizován.

Závěrem výbor PRAC konstatoval, že poměr přínosů a rizik pro přípravky, které obsahují DAA, zůstává příznivý, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny změny.

#### **Zdůvodnění doporučení výboru PRAC**

Vzhledem k tomu, že:

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 na základě farmakovigilančních údajů pro přímo působící antivirotika (DAA) určená pro léčbu chronické hepatitidy C.
- Výbor PRAC přezkoumal souhrn údajů předložených písemně a při ústním vysvětlení ze strany držitelů rozhodnutí o registraci v souvislosti s rizikem reaktivace hepatitidy B, obavami, které vyvstaly na základě zpráv o hepatocelulárního karcinomu u pacientů užívajících DAA, a výsledkem zesedení vědecké poradní skupiny pro HIV / virová onemocnění.
- S ohledem na reaktivaci HBV dospěl výbor PRAC k závěru, že dostupné údaje poskytují důkazy o riziku reaktivace HBV u pacientů koinfikovaných HBV/HCV, kteří byli pro chronickou hepatitidu C léčeni prostřednictvím DAA. Výbor PRAC byl toho názoru, že by všichni pacienti měli být před zahájením léčby DAA vyšetřeni na infekci virem hepatitidy B. Pacienti s koinfekcí HBV/HCV by měli být během léčby a po ní sledováni podle současných klinických doporučení. Informace o přípravku budou zahrnovat upozornění informující o riziku reaktivace hepatitidy B, které odráží tato doporučení.
- S ohledem na riziko recidivy HCC u pacientů užívajících DAA dospěl výbor PRAC ke stanovisku, že jsou nezbytné další údaje o vlivu léčby DAA na incidenci recidivy HCC. Všichni držitelé rozhodnutí o registraci DAA provedou na základě schváleného protokolu vymezení kritéria pro zařazení do studie a sledování prospektivní studii bezpečnosti u dobře definované skupiny pacientů. Výbor podpořil provedení společné studie.

- Výbor PRAC rovněž zastával názor, že vliv léčby DAA na výskyt a typ hepatocelulárního karcinomu *de novo* by měl být dále zkoumán v rámci prospektivní kohortové studie u pacientů s cirhózou infikovaných HCV. Výbor podpořil provedení společné studie.

S ohledem na výše uvedené skutečnosti výbor PRAC nadále považuje poměr přínosů a rizik přímo působících antivirotik za příznivý, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny změny.

Výbor PRAC proto doporučil pro přípravky Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi a Viekirax změnu podmínek rozhodnutí o registraci.

#### **Stanovisko výboru CHMP a podrobné vysvětlení vědeckého zdůvodnění rozdílů oproti doporučení výboru PRAC**

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasil výbor CHMP s celkovými vědeckými závěry a odůvodněním doporučení.

V souladu s doporučením výboru PRAC držitelé rozhodnutí o registraci za účelem vyhodnocení recidivy hepatocelulárního karcinomu v souvislosti s přímo působícími antiviroty provedou prospektivní studii bezpečnosti s použitím údajů odvozených z kohorty dobře definované skupiny pacientů na základě schváleného protokolu, který z hlediska načasování a skriningové metody definuje kritéria pro zařazení a sledování pacientů, a předloží její výsledky.

Po dalším zvážení harmonogramů navržených pro předložení závěrečné zprávy o studii a s přihlédnutím k tomu, že protokol má být předložen do 15. června 2017, dospěl výbor CHMP ke stanovisku, že termín pro předložení závěrečné zprávy ze studie by měl být odložen na 2. čtvrtletí 2021, aby byl poskytnut dostatek času pro dosažení shody o společném protokolu a pro sběr dostatečných údajů pro vypracování adekvátní odpovědi na vědeckou otázku.

Formulace podmínek rozhodnutí o registraci byla odpovídajícím způsobem pozměněna.

Předběžné výsledky by navíc měly být předloženy výboru PRAC k posouzení do 4. čtvrtletí 2019.

Do 3 měsíců od vydání tohoto stanoviska výboru CHMP je nutné odpovídajícím způsobem aktualizovat plán řízení rizik.

#### **Celkový závěr**

Výbor CHMP tedy nadále považuje poměr přínosů a rizik pro přípravky Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi a Viekirax za příznivý, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny výše uvedené změny a budou splněny výše uvedené podmínky.

Výbor CHMP proto doporučuje změnu v registraci pro přípravky Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi a Viekirax.