

ANEXO IV
CONCLUSIONES CIENTÍFICAS

Medicamento con autorización anulada

Conclusiones científicas

La coinfección por el virus de la hepatitis B (VHB) y el virus de la hepatitis C (VHC) no es infrecuente debido al solapamiento de sus modos de transmisión. Se sabe que la infección por el VHC causa supresión de la replicación del VHB en pacientes coinfectados. Los aspectos virológicos e inmunológicos de la coinfección por el VHB/VHC no se comprenden bien. Aunque la actividad y la progresión de la enfermedad hepática son generalmente más intensas en presencia de la doble infección, la replicación del VHB suele verse suprimida en presencia de coinfección por el VHC. Las recomendaciones de la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) relativas al tratamiento de la hepatitis C hacen referencia a un posible riesgo de reactivación del VHB durante o después de la eliminación del VHC.

Los antivirales de acción directa (AAD) actúan sobre proteínas no estructurales específicas del virus de la hepatitis C e interfieren con la replicación y la infección víricas. Los nuevos regímenes de tratamiento contra el VHC exhiben una mayor potencia contra el VHC y carecen de actividad anti-VHB, por lo que el riesgo de reactivación del VHB puede ser mayor con ellos que con los tratamientos a base de interferón aprobados anteriormente contra la hepatitis C. Se han publicado algunos casos (Balagopal y cols., 2015; Collins y cols., 2015; Ende y cols., 2015) que describen un aumento de la carga viral VHB tras un descenso rápido de la carga viral del VHC en pacientes tratados con antivirales de acción directa (AAD) en regímenes sin interferón y se han identificado también otros casos en EudraVigilance. Algunos de los casos identificados con AAD presentaron efectos graves, con deterioro de la función hepática y al menos un caso en el que el paciente necesitó un trasplante de hígado.

La replicación del VHC después de iniciar el tratamiento con AAD para la infección por el VHC no está recogida actualmente en la ficha técnica de los productos ya autorizados y, en vista de la gravedad de los eventos descritos, la necesidad de actuar sobre la replicación del VHB y la posibilidad biológica de la replicación, se consideró que hacía falta una investigación en mayor profundidad. El actual procedimiento de arbitraje fue iniciado por la Comisión Europea (CE) para investigar más a fondo el riesgo de replicación del virus de la hepatitis B después de iniciar el tratamiento con AAD y, en su caso, recomendar las medidas oportunas para minimizar el riesgo.

Después de haberse iniciado esta revisión, los resultados de un estudio (Reig y cols. 2016) realizado entre octubre de 2014 y diciembre de 2015 en las Unidades de Hepatología de cuatro hospitales universitarios españoles en pacientes con hepatitis C crónica y antecedentes de carcinoma hepatocelular (CHC) tratados con AAD, indicaron una recidiva precoz e inesperada del CHC.

Se consideró que, además de la reactivación del virus de la hepatitis B, se debía investigar más a fondo el riesgo de carcinoma hepatocelular y considerar, en su caso, la adopción de medidas oportunas para optimizar la seguridad y la eficacia de esos medicamentos. En consecuencia, la Comisión Europea amplió el alcance del procedimiento en abril de 2016 para permitir la consideración de otros datos en la evaluación del riesgo de carcinoma hepatocelular y su efecto en el perfil riesgo-beneficio de todos los AAD en el tratamiento de la hepatitis C crónica.

Puesto que las dos peticiones de iniciar el procedimiento se basaron en la evaluación de datos obtenidos en actividades de farmacovigilancia, la CE solicitó al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) que adoptara un dictamen basado en una recomendación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC).

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

En su evaluación, el PRAC consideró todos los datos presentados por los TAC, así como la literatura médica publicada y la información adicional facilitada por un grupo de asesoramiento científico sobre el riesgo de reactivación de la hepatitis B y la recidiva y nueva aparición de carcinoma hepatocelular.

Reactivación del virus de la hepatitis B

En lo que respecta al riesgo de reactivación de la hepatitis B, como en general se había considerado que la infección crónica por el virus de la hepatitis B (HbsAg+) era un criterio de exclusión y la recogida de datos sobre la serología del VHB y el ADN no fue obligatoria en el programa de desarrollo de AAD, se dispone de información limitada sobre la reactivación de la hepatitis B en los ensayos clínicos ya finalizados. En consecuencia, los datos sobre la reactivación del VHB con AAD corresponden en su mayor parte al período poscomercialización.

Los datos disponibles indican que la replicación del VHB puede reactivarse durante el tratamiento de una infección crónica activa por el VHC con cualquier tipo de medicamento eficaz en pacientes coinfectados por el VHB y el VHC. La reactivación puede ocurrir principalmente en sujetos con HBsAg detectable y replicación activa del VHB de cualquier grado, según lo determinado por las concentraciones cuantificables de ADN del VHB, pero también puede ocurrir en sujetos en los que no se detecten HBsAg, pero sí anticuerpos anti-HBc, de los cuales un pequeño porcentaje puede presentar también distintos grados de replicación activa por el VHB.

Aunque se han publicado algunos casos graves e incluso mortales de reactivación del VHB, los datos disponibles indican que la reactivación de la replicación del VHB puede ser leve y sin consecuencias clínicas en la mayoría de los casos. Los datos disponibles no han permitido aclarar el modo en que las características de la infección crónica por el VHC, como son el genotipo del VHC, la carga viral o el estadio histopatológico, influyen en el riesgo de reactivación del VHB. No obstante, cabe suponer que los pacientes con enfermedad hepática más avanzada tendrán un riesgo más alto de presentar complicaciones clínicas graves si se produce una reactivación del VHB. En general, la reactivación se produjo poco después de iniciar el tratamiento de un modo que implica una correlación con la rápida disminución de la carga viral del VHC característica de la variación de la carga viral producida por los AA.

En conjunto, el PRAC consideró que existen pruebas de un riesgo de reactivación del VHB en pacientes coinfectados por el VHB y el VHC y tratados con AAD y, por consiguiente, la reactivación del VHB en los pacientes coinfectados debe considerarse un riesgo importante identificado que debería ser vigilado estrechamente por medio de actividades sistemáticas de minimización de riesgos.

Para minimizar el riesgo de reactivación del VHB, el PRAC recomendó que todos los pacientes se sometieran a una prueba de detección de infección por el VHB antes de iniciar el tratamiento con AAD y que los pacientes que presenten coinfección por el VHB/VHC sean vigilados y tratados conforme a las directrices clínicas actuales. En la información sobre el producto se deberían reflejar estas recomendaciones e informar a los profesionales sanitarios del riesgo identificado. Además, se debería aconsejar a los pacientes que acudan a su médico si alguna vez han estado infectados por el VHB, puesto que tendrán que ser objeto de una estrecha vigilancia.

Carcinoma hepatocelular

En lo que respecta a la revisión realizada sobre el CHC y el tratamiento con AAD, se solicitó a los TAC que llevaran a cabo una revisión exhaustiva de todos los datos disponibles procedentes de ensayos clínicos, estudios observacionales, informes espontáneos y bibliografía publicada sobre el CHC en pacientes con hepatitis C crónica después de recibir tratamiento con AAD.

En un estudio de Reig y cols. (2016) se observó recidiva del CHC en pacientes tratados con AAD; en el estudio de Conti y cols. (2016) se obtuvieron resultados similares. Otros datos publicados de cohortes más grandes no han respaldado estos hallazgos (Pot y cols., 2016). No obstante, esas cohortes más grandes no se diseñaron para evaluar la recidiva de CHC, como ocurre con la cohorte de ANRS CO22 HEPATHER, o incluyeron un número limitado de pacientes con antecedentes de CHC que, después de conseguir una respuesta radiológica completa, recibieron tratamiento con AAD, como en la cohorte ANRS CO12 CirVir.

Globalmente, el PRAC consideró la necesidad de realizar otros estudios para caracterizar mejor el riesgo de recidiva de CHC asociado a los AAD, con el fin de aclarar las incertidumbres que seguían existiendo sobre ese posible riesgo, y concluyó que se necesitaba asesoramiento adicional sobre el tratamiento clínico. Tras examinar todos los datos disponibles, el PRAC consideró que los TAC deberían realizar y presentar los resultados de un estudio prospectivo de seguridad utilizando los datos procedentes de una cohorte formada por un grupo bien definido de pacientes, sobre la base de un protocolo acordado que estableciera los criterios de participación y seguimiento de los pacientes en cuanto a los tiempos y el método de selección. El protocolo de este estudio debería presentarse al PRAC antes del 15 de junio de 2017 y los resultados finales del estudio, en el cuarto trimestre de 2019.

Tras considerar las conclusiones de Reig y cols., se expresó también preocupación por la posible aparición de CHC *de novo* en pacientes cirróticos con infección por el VHC tratados con AAD, ya que esos pacientes podrían tener un CHC que no hubiera sido diagnosticado todavía. Los datos de ensayos clínicos sobre la incidencia de CHC de nueva aparición indican unas estimaciones puntuales más altas para el CHC después de conseguir una RVS con los regímenes sin IFN en comparación con los regímenes con IFN, también cuando los pacientes se estratifican en función de la presencia de cirrosis. No obstante, se reconoció la dificultad de controlar plenamente los factores de confusión en esta comparación no aleatorizada. Aun así, se consideró que los TAC deberían investigar más a fondo el efecto de los tratamientos con AAD en la incidencia y el tipo de CHC de nueva aparición con un estudio prospectivo de una cohorte de pacientes infectados por el VHC con cirrosis compensada (CPT-A9), sin antecedentes de CHC y tratados con AAD. La investigación debería consistir en una evaluación prospectiva de los factores de riesgo conocidos para el CHC y estudios de imagen periódicos para el diagnóstico del CHC, conforme a las directrices clínicas europeas actuales (EASL). Antes del 15 de junio de 2017, debería presentarse un estudio de la viabilidad del uso de las fuentes de datos disponibles para que sea evaluado por el PRAC. Si se concluyese que el uso de las fuentes de datos disponibles no es viable, debería hacerse una propuesta para la recogida prospectiva de datos.

El PRAC consideró también que «la aparición de carcinoma hepatocelular» y la «recidiva del carcinoma hepatocelular» deberían considerarse riesgos potenciales importantes. Además, «los pacientes con antecedentes de CHC» deberían considerarse como información omitida, puesto que esta población se excluyó de los ensayos clínicos disponibles. El PGR de los medicamentos pertinentes se actualizará en consecuencia.

En conclusión, el PRAC consideró que el perfil riesgo-beneficio de los productos que contienen AAD sigue siendo favorable, siempre que en las condiciones de las autorizaciones de comercialización se introduzcan los cambios propuestos.

Razones de la recomendación por parte del PRAC

Considerando que:

- El PRAC evaluó el procedimiento de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) nº 726/2004 a partir de los datos de farmacovigilancia de los antivirales de acción directa (AAD) indicados para el tratamiento de la hepatitis C crónica.

- El PRAC revisó la totalidad de los datos presentados por escrito y en las alegaciones verbales de los titulares de las autorizaciones de comercialización en relación con el riesgo de reactivación de la hepatitis B y las reservas expresadas tras los casos notificados de carcinoma hepatocelular en pacientes tratados con AAD, así como las conclusiones de la reunión del grupo de asesoramiento científico sobre enfermedades víricas/VIH.
- En lo que respecta a la reactivación del VHB, el PRAC concluyó que los datos disponibles aportan pruebas de un riesgo de reactivación del VHB en pacientes coinfectados por el VHB/VHC y tratados para la hepatitis C crónica con AAD. El PRAC consideró también que todos los pacientes deberían someterse a una prueba de detección de infección por el virus de la hepatitis B antes de iniciar tratamiento con AAD. Los pacientes coinfectados por VHB/VHC deberían ser vigilados durante y después del tratamiento conforme a las directrices clínicas actuales. La información sobre el producto incluirá una advertencia para informar sobre el riesgo de reactivación de la hepatitis B y para reflejar estas recomendaciones.
- En cuanto al riesgo de recidiva de CHC en pacientes tratados con AAD, el PRAC consideró que hacían falta más datos sobre las consecuencias del tratamiento con AAD en la incidencia de recidiva del CHC. Todos los TAC de AAD deberían realizar un estudio de seguridad prospectivo en un grupo bien definido de pacientes, sobre la base de un protocolo acordado en el que se establecieran los criterios de participación y seguimiento. Se recomienda realizar un estudio conjunto.
- El PRAC consideró también que los efectos del tratamiento con AAD en la incidencia y el tipo de carcinoma hepatocelular de nueva aparición deberían ser investigados más a fondo por medio de un estudio prospectivo de una cohorte de pacientes cirróticos infectados por el VHC. Se recomienda realizar un estudio conjunto.

Considerando todo lo anterior, el PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de los antivirales de acción directa sigue siendo favorable, siempre que se introduzcan los cambios propuestos en los términos de las autorizaciones de comercialización.

En consecuencia, el PRAC recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización para Daklinza, Exvier, Harvoni, Olysio, Sovaldi y Viekirax.

Dictamen del CHMP y explicación pormenorizada de los fundamentos científicos de las diferencias con respecto a la recomendación del PRAC

Tras revisar la recomendación del PRAC, el CHMP estuvo de acuerdo con las conclusiones científicas y los motivos generales de la recomendación.

De conformidad con la recomendación del PRAC y para evaluar la recidiva de carcinoma hepatocelular asociada a los antivirales de acción directa, los TAC deberán realizar y presentar los resultados de un estudio prospectivo de la seguridad utilizando los datos procedentes de una cohorte formada por un grupo bien definido de pacientes, sobre la base de un protocolo acordado que establezca los criterios de participación y seguimiento de los pacientes en cuanto a los tiempos y el método de selección.

Después de volver a considerar los plazos propuestos para la presentación del informe final del estudio y teniendo en cuenta que el protocolo deberá presentarse antes del 15 de junio de 2017, el CHMP consideró que la fecha para la presentación del informe final del estudio debía posponerse al segundo trimestre de 2021, con el fin de dejar tiempo suficiente para poder acordar un protocolo conjunto y recoger datos suficientes que permitan responder debidamente a la cuestión científica.

El texto de la condición de la autorización de comercialización se ha modificado en consecuencia.

Además, los resultados intermedios deberán presentarse para su evaluación por el PRAC antes del cuarto trimestre de 2019.

El PGR deberá actualizarse en consecuencia en los 3 meses siguientes a este dictamen del CHMP.

Conclusiones generales

El CHMP, en consecuencia, considera que la relación riesgo-beneficio de Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi y Viekirax sigue siendo favorable, pendiente de las enmiendas en la información sobre el producto y en las condiciones descritas antes.

Por tanto, el CHMP recomienda la modificación de los términos de las autorizaciones de comercialización de Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi y Viekirax.

Medicamento con autorización anulada