

ANEXO IV
CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

Medicamento já não autorizado

Conclusões científicas

A coinfeção pelo vírus da hepatite B (VHB) e pelo vírus da hepatite C (VHC) não é incomum devido à sobreposição dos modos de transmissão. Sabe-se que a infeção pelo VHC provoca supressão da replicação do VHB em doentes coinfectados. Os aspetos virológicos e imunológicos da coinfeção por VHB/VHC não são totalmente compreendidos. Embora a atividade e a progressão da doença hepática sejam geralmente mais graves na presença de infeção dupla, a replicação do VHB é frequentemente suprimida na presença de coinfeção com o VHC. As recomendações da Associação Europeia para o Estudo do Fígado (*European Association for the Study of the Liver, EASL*) relativas ao tratamento da hepatite C fazem referência ao potencial risco de reativação do VHB durante ou após a eliminação do VHC.

Os agentes antivirais de ação direta (AAD) visam proteínas específicas não estruturais do vírus da hepatite C e resultam na disrupção da replicação e infeção virais. Dada a sua potência aumentada contra o VHC e a falta de atividade anti-VHB, o risco de reativação do VHB poderá ser maior com os novos regimes de tratamento do VHC do que com os tratamentos do VHC anteriormente aprovados à base de interferão. Casos na literatura (Balagopal et al., 2015; Collins et al., 2015; Ende et al., 2015) descreveram aumento da carga viral do VHB após rápido declínio da carga viral do VHC em doentes tratados com antivirais de ação direta (AAD) em regimes sem interferão. Foram identificados mais casos na EudraVigilance. Alguns dos casos identificados com os AAD tiveram resultados graves, com agravamento do estado hepático e pelo menos um caso em que o doente necessitou de transplante do fígado.

A replicação do VHB após o início do tratamento com AAD para a infeção pelo VHC não se encontra atualmente descrita na informação do medicamento dos medicamentos presentemente autorizados e, tendo em conta a gravidade dos acontecimentos descritos, a necessidade de intervenção a nível da replicação do VHB e a plausibilidade biológica da replicação, considerou-se que era necessária mais investigação. O presente procedimento de consulta foi desencadeado pela Comissão Europeia (CE) para permitir mais investigação acerca do risco de replicação do vírus da hepatite B após o início do tratamento com AAD e recomendar eventuais medidas adequadas para minimizar o risco.

Após o início desta revisão, os resultados de um estudo (Reig et al. 2016) efetuado entre outubro de 2014 e dezembro de 2015 em Unidades de Hepatologia de quatro hospitais universitários espanhóis em doentes com hepatite C crónica e antecedentes de carcinoma hepatocelular (CHC) tratados com AAD sugeriram uma recorrência precoce inesperada do CHC.

Considerou-se que, para além da reativação do vírus da hepatite B, o risco de carcinoma hepatocelular também deveria ser alvo de mais investigação e que se deveriam considerar medidas adequadas para otimizar o uso seguro e eficaz destes medicamentos. Por conseguinte, a Comissão Europeia alargou o âmbito do procedimento em abril de 2016 para possibilitar a consideração de outros dados na avaliação do risco de carcinoma hepatocelular e do seu impacto na relação benefício-risco para todos os AAD no tratamento da hepatite C crónica.

Dado que ambos os pedidos para o procedimento desencadeado são consequência da avaliação de dados resultante das atividades de farmacovigilância, a CE solicitou a adoção do parecer pelo Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) com base numa recomendação do Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC).

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

Na sua avaliação, o PRAC considerou todos os dados submetidos pelos titulares das AIM, bem como a literatura e informação adicional de um grupo consultivo científico em relação ao risco de reativação da hepatite B e de recorrência e ocorrência de carcinoma hepatocelular.

Reativação do vírus da hepatite B

No que respeita ao risco de reativação da hepatite B, dado que a infeção crónica pelo vírus da hepatite B (Ag HBs+) era geralmente considerada um critério de exclusão e a recolha de dados relativos à serologia e ao ADN do VHB não era obrigatória no programa de desenvolvimento dos agentes AAD, a informação relativa à reativação da hepatite B obtível a partir dos ensaios clínicos concluídos é limitada. Por conseguinte, os dados relativos à reativação do VHB com os AAD surgiram maioritariamente na fase de pós-comercialização.

Os dados disponíveis fornecem provas de que a reativação da replicação do VHB pode ocorrer no contexto do tratamento da infeção crónica ativa pelo VHC com qualquer forma de tratamento eficaz em doentes coinfectados com VHB e VHC. A reativação pode ocorrer principalmente em indivíduos com Ag HBs detetável e replicação ativa do VHB de qualquer nível, tal como avaliada por níveis mensuráveis de ADN-VHB, mas também pode ocorrer em indivíduos sem Ag HBs detetável embora com anticorpos anti-HBc detetáveis, dos quais uma pequena percentagem poderá também apresentar níveis variáveis de replicação ativa do VHB.

Apesar de terem sido descritos na literatura casos graves e inclusive fatais de reativação do VHB, os dados disponíveis indicam que a reativação da replicação do VHB poderá ser maioritariamente ligeira e sem consequências clínicas. A partir dos dados disponíveis, não foi possível clarificar o impacto das características da infeção crónica pelo VHC, tais como o genótipo do VHC, a carga viral e o estágio histopatológico, no risco de ocorrência de reativação do VHB. Pode, no entanto, assumir-se que os doentes com doença hepática mais avançada poderão ter um maior risco de complicações clínicas graves caso ocorra reativação do VHB. De modo geral, a reativação ocorreu pouco após o início do tratamento, num padrão que implica uma correlação com a rápida diminuição da carga viral do VHC que caracteriza a dinâmica da carga viral com AAD.

Globalmente, o PRAC entendeu que existem provas de um risco de reativação do VHB em doentes coinfectados com VHB/VHC tratados com AAD, pelo que a reativação do VHB em doentes coinfectados deve ser considerada um importante risco identificado que deverá ser monitorizado de perto através de atividades de minimização do risco de rotina.

Para minimizar o risco de reativação do VHB, o PRAC recomendou que todos os doentes devem ser alvo de rastreio da infeção pelo VHB antes do início do tratamento com AAD e que os doentes que apresentam uma infeção por VHB/VHC devem ser monitorizados e tratados de acordo com as diretrizes clínicas atuais. A informação do medicamento deve refletir estas recomendações e informar os profissionais de saúde acerca deste risco. Além disso, os doentes devem ser aconselhados a contactar o seu médico se alguma vez tiverem sido infetados pelo VHB, pois é necessária uma monitorização apertada.

Carcinoma hepatocelular

No que respeita à revisão do CHC com AAD, foi pedido aos titulares das AIM que efetuassem uma revisão abrangente de todos os dados disponíveis de ensaios clínicos, estudos observacionais, notificações espontâneas e literatura publicada sobre CHC em doentes com hepatite C crónica após tratamento com AAD.

Um estudo de Reig et al. (2016) revelou um indício de recorrência de CHC em doentes tratados com AAD; foram obtidos resultados semelhantes por Conti et al. (2016). Outros dados publicados de coortes de maiores dimensões não corroboram esses resultados (Pol et al, 2016). Contudo, essas coortes não foram concebidas para avaliar a recorrência de CHC, como é o caso da coorte ANRS CO22 HEPATHER, ou incluíram um número limitado de doentes com CHC prévio que tinham atingido uma resposta radiológica completa e que foram subsequentemente tratados com AAD, como na coorte ANRS CO12 CirVir.

Globalmente, o PRAC considerou que eram necessários mais estudos para caracterizar melhor o risco de recorrência de CHC associada a AAD, a fim de resolver as incertezas remanescentes sobre este potencial risco e concluir acerca da necessidade de qualquer aconselhamento adicional sobre o tratamento clínico. Tendo em consideração todos os dados disponíveis, o PRAC entendeu que os titulares das AIM devem realizar e submeter os resultados de um estudo prospetivo de segurança utilizando dados derivados de uma coorte de um grupo bem definido de doentes, com base num protocolo acordado que estabeleça critérios para a inclusão e o seguimento dos doentes em termos do calendário e do método de seleção. O protocolo desse estudo deve ser apresentado ao PRAC até 15 de junho de 2017 e os resultados finais do estudo devem ser apresentados no 1.º trimestre de 2019.

Com base nas conclusões de Reig et al, também foram levantadas preocupações relativas ao desenvolvimento de primeiros diagnósticos de CHC em doentes cirróticos com VHC tratados com AAD, pois esses doentes podem albergar um CHC ainda não diagnosticado. Os dados de ensaios clínicos relativos à incidência de primeiros diagnósticos de CHC revelam maiores estimativas pontuais para o CHC após atingir uma RVS com regimes sem IFN em comparação com regimes que contêm IFN, também quando estratificados pela presença de cirrose. Contudo, foi reconhecida a dificuldade de controlar completamente os fatores de confusão nesta comparação não aleatorizada. Ainda assim, considerou-se que o impacto das terapêuticas com AAD na incidência e no tipo de primeiros diagnósticos de CHC deve ser alvo de mais investigação pelos titulares das AIM através de um estudo prospetivo de coorte a realizar em doentes infeçados pelo VHC com cirrose compensada (CPT-A), sem antecedentes de CHC e tratados com AAD. A investigação deve englobar prospetivamente os fatores de risco conhecidos para CHC e os exames radiológicos periódicos para o diagnóstico de CHC, de acordo com as diretrizes clínicas europeias atuais (EASL). Deve ser submetida à avaliação pelo PRAC uma avaliação da viabilidade do uso das fontes de dados existentes para este fim até 15 de junho de 2017. Caso o uso das fontes de dados existentes não se revele viável, deve ser fornecida uma proposta para uma recolha de dados prospetiva.

O PRAC entendeu também que a «emergência de carcinoma hepatocelular» e a «recorrência de carcinoma hepatocelular» devem ser consideradas como importantes riscos potenciais. Além disso, os «doentes com CHC prévio» devem ser considerados como informação em falta, pois essa população foi excluída dos ensaios clínicos disponíveis. O PGR dos medicamentos relevantes será atualizado em conformidade.

Em conclusão, o PRAC considerou que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm AAD se mantém favorável, sob reserva das alterações dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado.

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, relativo aos agentes antivirais de ação direta (AAD) indicados no tratamento da hepatite C crónica.
- O PRAC analisou a totalidade dos dados, submetidos por escrito e durante as apresentações orais pelos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado, relativos ao risco de

reativação da hepatite B e às preocupações levantadas na sequência de relatos de carcinoma hepatocelular em doentes que estavam a utilizar AAD, bem como o resultado da reunião do grupo consultivo científico sobre VIH/doenças virais.

- Relativamente à reativação do VHB, o PRAC concluiu que os dados disponíveis fornecem provas de um risco de reativação do VHB em doentes coinfectados com VHB/VHC tratados para a hepatite C crónica com AAD. O PRAC entendeu que todos os doentes devem ser alvo de rastreio relativamente à infeção pelo vírus da hepatite B antes do início do tratamento com AAD. Os doentes com coinfeção por VHB/VHC devem ser monitorizados durante e após o tratamento de acordo com as diretrizes clínicas atuais. A informação do medicamento incluirá uma advertência para informar sobre o risco de reativação da hepatite B e refletirá estas recomendações.
- Relativamente ao risco de recorrência de CHC em doentes que estão a utilizar AAD, o PRAC considerou que são necessários mais dados sobre o impacto do tratamento com AAD na incidência de recorrência de CHC. Todos os titulares das AIM de AAD terão de realizar um estudo prospetivo de segurança num grupo bem definido de doentes, com base num protocolo acordado que estabeleça critérios para a inclusão e o seguimento. É encorajada a realização de um estudo conjunto.
- O PRAC entendeu também que o impacto do tratamento com AAD na incidência e no tipo de primeiros diagnósticos de carcinoma hepatocelular deve ser alvo de mais investigação através de um estudo prospetivo de coorte em doentes infectados pelo VHC com cirrose. É encorajada a realização de um estudo conjunto.

Tendo em conta o que precede, o PRAC considerou que a relação benefício-risco dos antivirais de ação direta permanece favorável, sob reserva das alterações dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado.

Consequentemente, o PRAC recomenda a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para Daklinza, Exviera, Harvon, Olysio, Sovaldi e Viekirax.

Parecer do CHMP e explicação detalhada dos fundamentos científicos para as diferenças relativamente à recomendação do PRAC

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concordou com a globalidade das conclusões científicas e dos fundamentos para recomendação.

De acordo com a recomendação do PRAC, para avaliar a recorrência de carcinoma hepatocelular associada a antivirais de ação direta, os titulares das AIM terão de realizar e apresentar os resultados de um estudo prospetivo de segurança utilizando dados derivados de uma coorte de um grupo bem definido de doentes, com base num protocolo acordado que estabeleça critérios para a inclusão e o seguimento dos doentes em termos do calendário e do método de seleção.

Após consideração adicional dos prazos propostos para a submissão do relatório final do estudo e tendo em consideração que o protocolo tem de ser submetido até 15 de junho de 2017, o CHMP entendeu que a data para a apresentação do relatório final do estudo deve ser adiada para o 2.º trimestre de 2021, a fim de dispor de tempo suficiente para acordar um protocolo conjunto e para a recolha de dados suficientes para responder adequadamente à questão científica.

A redação da condição para a Autorização de Introdução no Mercado foi alterada em conformidade.

Além disso, os resultados intercalares devem ser submetidos para avaliação do PRAC até ao 4.º trimestre de 2019.

O PGR deve ser atualizado em conformidade no prazo de 3 meses após este parecer do CHMP.

Conclusão geral

Consequentemente, o CHMP considera que a relação benefício-risco de Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi e Viekirax permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento e às condições anteriormente descritas.

Por conseguinte, o CHMP recomenda a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado para Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi e Viekirax.

Medicamento já não autorizado