

**ANNEX IV**  
**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI**

## **Konkluzjonijiet xjentifiċi**

Il-koinfezzjoni bil-virus tal-epatite B (HBV) u l-virus tal-epatite C mhijiex xi haġa mhux komuni minħabba modalitajiet ta' trażmissjoni li jissovrapponu lil xulxin. L-infezzjoni HCV hi magħrufa li tikkawża suppressjoni tar-replikazzjoni tal-HBV f'pazjenti koinfettati. L-aspetti viroloġiċi u immunoloġiċi tal-koinfezzjoni HBV/HCV mhumiex mifhuma għal kollox. Għalkemm l-attività u l-progressjoni tal-mard fil-fwied ġeneralment huma aktar severi fil-preżenza ta' infezzjoni doppja, fil-preżenza tal-koinfezzjoni HCV, ħafna drabi, ir-replikazzjoni tal-HBV titrażżan. Ir-rakkomandazzjonijiet tal-Assoċjazzjoni Ewropea għall-Istudju tal-Fwied (EASL - European Association for the Study of the Liver) dwar il-kura tal-epatite C jirreferu għar-riskju potenzjali tar-riattivazzjoni tal-HBV matul jew wara t-tneħħija tal-HCV.

L-aġenti antivirali li jaħdmu b'mod dirett (DAAs - Direct-acting antiviral agents) għandhom fil-mira tagħhom proteini mhux strutturali speċifiċi tal-virus tal-epatite C u jirriżultaw fit-tkissir tar-replikazzjoni u l-infezzjoni virali. Minħabba l-potenza miżjuda tagħhom kontra l-HCV u n-nuqqas ta' attività kontra l-HBV, ir-riskju tar-riattivazzjoni tal-HBV jista' jkun akbar b'korsijiet ta' kura tal-HCV ġodda milli bil-kuri tal-HCV ibbażati fuq interferon li ġew approvati qabel. Il-każijiet tar-riċensjoni (Balagopal et al., 2015; Collins et al., 2015; Ende et al., 2015) iddeskrivew iż-żieda fit-tagħbija virali tal-HBV wara tnaqqis rapidu fit-tagħbija virali tal-HCV f'pazjenti kkurati b'antivirali li jaġixxu b'mod dirett (DAA) f'korsijiet mingħajr interferon, u ġew identifikati każijiet oħra f'EudraVigilance. Xi wħud mill-każijiet identifikati b'DAAs kellhom riżultati serji, bi status epatiku li ggrava u b'tal-inqas każ wieħed fejn il-pazjent kellu bżonn ta' trapjant tal-fwied.

Ir-replikazzjoni tal-HBV wara li tinbeda l-kura b'DAAs għall-infezzjoni HCV bħalissa mhijiex deskritta fl-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti awtorizzati attwali u fid-dawl tas-serjetà tal-avvenimenti deskritti, il-ħtieġa għal intervent dwar ir-replikazzjoni tal-HBV u l-plawsibilità bijoloġika tar-replikazzjoni, ġie kkunsidrat li kienet meħtieġa aktar investigazzjoni. Il-proċedura ta' referenza attwali ngħatat bidu mill-Kummissjoni Ewropea (KE) sabiex tagħti lok għal aktar investigazzjoni dwar ir-riskju tar-replikazzjoni tal-virus tal-epatite B wara l-bidu tal-kura b'DAAs u sabiex tirrakkomanda kwalunkwe miżura xierqa għall-minimizzazzjoni tar-riskju.

Wara l-bidu ta' dan ir-rieżami, riżultati minn studju (Reig et al. 2016) li sar bejn Ottubru 2014 u Diċembru 2015 fl-Unitajiet tal-Epatoloġija ta' erba' sptarjiet universitarji Spanjoli f'pazjenti bl-epatite C kronika u li fil-passat kellhom karċinoma epatoċellulari (HCC) ikkurata b'DAAs, issuġġerixxew rikorrenza bikrija tal-HCC mhux mistennija.

Ġie kkunsidrat li flimkien mar-riattivazzjoni tal-virus tal-epatite B, ir-riskju ta' karċinoma epatoċellulari għandu jiġi investigat aktar u li għandhom jiġu kkunsidrati miżuri adegwati sabiex jitjeb l-użu sigur u effettiv ta' dawn il-prodotti mediċinali. Għalhekk, f'April 2016, il-Kummissjoni Ewropea estendiet il-kamp ta' applikazzjoni tal-proċedura sabiex tippermetti konsiderazzjoni ta' data oħra biex jiġi evalwat ir-riskju tal-karċinoma epatoċellulari u l-impatt tagħha fuq il-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju għad-DAAs kollha fil-kura tal-epatite C kronika.

Minħabba li ż-żewġ talbiet għall-proċedura mqanqla jirriżultaw mill-evalwazzjoni ta' data li tirriżulta minn attivitajiet ta' farmakovigilanza, il-KE talbet biex l-opinjoni tiġi adottata mill-Kumitat għall-Prodotti Mediċinali għall-Użu mill-Bniedem (CHMP) abbażi ta' rakkomandazzjoni mill-Kumitat dwar il-Valutazzjoni tar-Riskji tal-Farmakovigilanza (PRAC).

### **Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mill-PRAC**

Fil-valutazzjoni tiegħu, il-PRAC ikkunsidra d-data kollha ppreżentata mill-MAHs, kif ukoll ir-riċensjoni u informazzjoni addizzjonali minn grupp konsultattiv xjentifiku fir-rigward tar-riskju tar-riattivazzjoni tal-epatite B u r-rikorrenza u l-okkorrenza tal-karċinoma epatoċellulari.

## **Riattivazzjoni tal-virus tal-epatite B**

Fir-rigward tar-riskju tar-riattivazzjoni tal-epatite B, peress li l-infezzjoni tal-epatite B kronika (HbsAg+) kienet ġeneralment ikkunsidrata bħala kriterju ta' esklużjoni u l-ġbir tad-data rigward is-seroloġija tal-HBV u d-DNA ma kienx obligatorju fil-programm ta' żvilupp tal-aġenti DAAs, hemm informazzjoni limitata dwar ir-riattivazzjoni tal-epatite B li nkisbet minn provi kliniċi mitmuma. Għalhekk id-data dwar ir-riattivazzjoni tal-HBV b'DAAs irriżultat l-aktar wara t-tqegħid fis-suq.

Id-data disponibbli tipprovdi evidenza li r-riattivazzjoni tar-replikazzjoni tal-HBV tista' ssir fil-kuntest tal-kura tal-infezzjoni attiva HCV kronika bi kwalunkwe forma ta' kura effettiva f'pazjenti koinfettati bl-HBV u bl-HCV. Ir-riattivazzjoni tista' ssir l-aktar f'individwi b'HbsAg li jista' jiġi individwat u b'replikazzjoni tal-HBV attiva ta' kwalunkwe livell, kif evalwat minn livelli li jistgħu jitkejlu tal-HBV-DNA, iżda tista' ssir ukoll f'individwi mingħajr HbsAg individwata għalkemm b'antikorp anti-HBc individwat, li percentwal żgħir minnu jista' jkun jiġi wkoll f'livelli li jvarjaw ta' replikazzjoni tal-HBV attiva.

Għalkemm fir-riċensjoni, ġew deskritti każijiet severi u saħansitra fatali tar-riattivazzjoni tal-HBV, id-data disponibbli tindika li r-riattivazzjoni tar-replikazzjoni tal-HBV tista' tkun l-aktar ħafifa u mingħajr konsegwenzi kliniċi. L-impatt tal-karatteristiċi tal-infezzjoni HCV kronika, bħal ġenotip tal-HCV, it-tagħbija virali u l-waqfien istopatoloġiku, fuq ir-riskju tal-okkorrenza tar-riattivazzjoni tal-HBV ma setax jiġi ċċarat mid-data disponibbli. Madankollu wieħed jista' jassumi li l-pazjenti b'mard fil-fwied aktar avanzat jista' jkollhom riskju ogħla ta' kumplikazzjonijiet kliniċi severi jekk issir riattivazzjoni tal-HBV. Ġeneralment, ir-riattivazzjoni ssir ftit wara l-bidu tal-kura b'tendenza li timplika korrelazzjoni mat-tnaqqis rapidu fit-tagħbija virali tal-HCV li jikkarakterizza d-dinamiċi tat-tagħbija virali mad-DAAs.

B'mod ġenerali, il-PRAC kien tal-fehma li l-evidenza turi riskju ta' riattivazzjoni tal-HBV f'pazjenti koinfettati bl-HBV/HCV ikkurati b'DAAs u għalhekk ir-riattivazzjoni tal-HBV f'pazjenti koinfettati għandha tiġi kkunsidrata bħala riskju identifikat importanti li jeħtieġ li jiġi mmonitorjat aktar mill-qrib permezz ta' attivitajiet ta' rutina ta' minimizzazzjoni tar-riskju.

Sabiex jiġi mminimizzat ir-riskju tar-riattivazzjoni tal-HBV, il-PRAC irrakkomanda li l-pazjenti kollha għandhom jiġu skrinjati għal infezzjoni tal-HBV qabel il-bidu tal-kura b'DAAs u li l-pazjenti li jipprezentaw koinfezzjoni HBV/HCV għandhom jiġu ssorveljati u mmaniġġjati skont il-linji gwida kliniċi attwali. L-informazzjoni dwar il-prodott għandha tirrifletti dawn ir-rakkomandazzjonijiet u tinforma lill-professjonisti fil-qasam tal-kura tas-saħħa dwar dan ir-riskju. Barra minn hekk, jekk il-pazjenti qatt ġew infettati bl-HBV, dawn għandhom jiġu avżati biex jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom peress li hu meħtieġ monitoraġġ mill-qrib.

## **Karċinoma epatoċellulari**

Fir-rigward tar-rieżami tal-HCC b'DAAs, il-MAHs ġew mitluba jwettqu rieżami komprensiv tad-data kollha disponibbli mill-provi kliniċi, studji ta' osservazzjoni, rapporti spontanji u riċensjoni ppubblikata dwar l-HCC f'pazjenti bl-epatite C kronika wara l-kura b'DAAs.

Studju minn Reig et al. (2016) wera sinjal ta' rikorrenza tal-HCC f'pazjenti kkurati b'DAAs, riżultati simili nkisbu wkoll minn Conti et al. (2016) Data oħra ppubblikata minn koorti ikbar ma tappoġġjax is-sejbiet (Pol et al, 2016). Madankollu, dawn il-koorti jew ma kinux imfassla biex jivvalutaw ir-rikorrenza tal-HCC, bħalma hu l-każ tal-koorti ANRS CO22 HEPATHER, jew kienu jinkludu għadd limitat ta' pazjenti b'HCC preċedenti li jilħqu rispons radjoloġiku sħiħ u sussegwentement ikkurati b'DAAs kif jidher fil-koorti ANRS CO12 CirVir.

B'mod ġenerali, il-PRAC ikkunsidra li kienu meħtieġa aktar studji sabiex jiġi kkaratterizzat aktar ir-riskju tar-rikorrenza tal-HCC assoċjata mad-DAAs, sabiex jiġu indirizzati incertezzi li għad fadal dwar dan ir-riskju potenzjali u jiġi konkluż il-bżonn għal kwalunkwe parir addizzjonali dwar l-immaniġġjar

kliniku. Waqt li qies id-data kollha disponibbli, il-PRAC kien tal-fehma li l-MAHs għandhom imexxu u jissottomettu r-riżultati ta' studju prospettiv dwar is-sigurtà li juża data derivata minn koorti ta' grupp ta' pazjenti definit tajjeb, ibbażat fuq protokoll maqbul li jstabilixxi l-kriterji għad-dhul u s-segwitu ta' pazjenti f'termini ta' żmien u metodu tal-iskrinjar. Il-protokoll ta' dan l-istudju għandu jiġi pprezentat lill-PRAC sal-15 ta' Ġunju 2017 u r-riżultati finali tal-istudju sa Q4 2019.

Abbażi tas-sejbiet ta' Reig et al, tqajjem ukoll tħassib dwar l-iżvilupp ta' HCC *de novo* f'pazjenti ċirrotiċi tal-HCV kkurati b'DAA, peress li dawn il-pazjenti jista' jkollhom HCC li tkun għadha ma ġietx dijanjostikata. Data tal-provi kliniċi dwar l-inċidenza ta' HCC attwali ġdida turi stimi puntwali oġhla għall-HCC wara li nkisbet SVR b'korsijiet mingħajr IFN meta mqabbla ma' korsijiet li fihom IFN, anki fi stratifikazzjoni bil-preżenza taċ-ċirrozi. Madankollu, ġiet rikonoxxuta d-diffikultà li l-konfużjoni tiġi kkontrollata bis-siġħ f'dan it-tqabbil mhux randomizzat. Xorta, ġie kkunsidrat li l-impatt tat-terapija b'DAAs fuq l-inċidenza u t-tip ta' HCC *de novo* għandu jiġi investigat aktar mill-MAHs permezz ta' studju ta' koorti prospettiv li għandu jsir f'pazjenti infettati bl-HCV b'ċirrozi kkompensata (CPT-A) li ma kellhomx l-HCC fil-passat u li huma kkurati b'DAAs. Ir-riċerka, b'mod prospettiv, għandha tiġbor fiha l-fatturi ta' riskju magħrufa għall-HCC u l-ittestjar tal-immagni perijodiku għad-dijanjożi tal-HCC, skont il-linji gwida kliniċi Ewropej attwali (EASL). Valutazzjoni tal-fattabbiltà tal-użu ta' sorsi ta' data eżistenti għal dan l-għan għandhom jiġu pprezentati għal valutazzjoni mill-PRAC sal-15 ta' Ġunju 2017. Jekk l-użu dawn is-sorsi ta' data eżistenti ma jidherx li jkun fattibbli, għandha tiġi pprovduta proposta għal ġbir prospettiv ta' data.

Il-PRAC kien ukoll tal-fehma li l-"feġġa tal-karċinoma epatoċellulari" u r-"rikorrenza tal-karċinoma epatoċellulari" għandhom jitqiesu bħala riskji potenzjali importanti. Barra minn hekk, il-"pazjenti li kellhom l-HCC fil-passat" għandhom jitqiesu bħala informazzjoni nieqsa, peress li din il-popolazzjoni kienet eskluża mill-provi kliniċi disponibbli. L-RMP tal-prodotti mediċinali rilevanti se jiġi aġġornat kif xieraq.

Fl-aħħar nett, il-PRAC ikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodotti li fihom DAAs baqa' favorevoli soġġett għall-emendi tat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq.

### **Raġunijiet għar-rakkomandazzjoni tal-PRAC**

Billi,

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 bħala riżultat tad-data ta' farmakoviġilanza għall-aġenti antivirali li jaħdmu b'mod dirett (DAAs) indikati fil-kura tal-epatite Ċ kronika.
- Il-PRAC irrieżamina t-totalità tad-data pprezentata bil-miktub u waqt l-ispjegazzjonijiet bil-fomm mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq fir-rigward tar-riskju tar-riattivazzjoni tal-epatite B u t-tħassib li tqajjem wara r-rapporti tal-karċinoma epatoċellulari f'pazjenti bl-użu ta' DAAs, kif ukoll ir-riżultat tal-laqgħa tal-grupp konsultattiv xjentifiku dwar l-HIV/il-Mard virali.
- Dwar ir-riattivazzjoni tal-HBV, il-PRAC ikkonkluda li d-data disponibbli tipprovdni evidenza ta' riskju għar-riattivazzjoni tal-HBV f'pazjenti koinfettati bl-HBV/HCV ikkurati għall-epatite Ċ kronika b'DAAs. Il-PRAC kien tal-fehma li qabel ma jibdeu il-kura b'DAAs, il-pazjenti kollha għandhom jiġu skrinjati għall-infezzjoni tal-virus tal-epatite B. Il-pazjenti b'koinfezzjoni HBV/HCV għandhom jiġu ssorveljati matul u wara l-kura skont il-linji gwida kliniċi attwali. L-informazzjoni dwar il-prodott se tinkludi twissija biex tinforma dwar ir-riskju tar-riattivazzjoni tal-epatite B u tirrifletti r-rakkomandazzjonijiet tagħha.
- Dwar ir-riskju tar-rikorrenza tal-HCC f'pazjenti li jużaw DAAs, il-PRAC ikkunsidra li hija meħtieġa aktar data dwar l-impatt tal-kura b'DAAs fuq l-inċidenza tar-rikorrenza tal-HCC. Il-

MAHSs tad-DAAs kollha għandhom iwettqu studju prospettiv dwar is-sigurtà fi grupp definit sew ta' pazjenti bbażat fuq protokoll maqbul li jstabilixxi kriterji għad-dhul u s-segwitu. Huwa mheggeg studju kongunt.

- Il-PRAC kien ukoll tal-opinjoni li l-impatt tal-kura b'DAAs fuq l-incidENZA u t-tip tal-karċinoma epatoċellulari *de novo* għandu jiġi investigat aktar permezz ta' studju ta' koorti prospettiv f'pazjenti infettati bl-HCV li għandhom iċ-ċirrozi. Huwa mheggeg studju kongunt.

Fid-dawl ta' dak li ntqal hawn fuq, il-PRAC jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' antivirali li jaħdmu b'mod dirett jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq.

Konsegwentement, il-PRAC jirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għal Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi u Viekirax.

### **L-opinjoni tas-CHMP u spjegazzjoni dettaljata tar-raġunijiet xjentifiċi għad-differenzi mir-rakkomandazzjoni tal-PRAC**

Wara li rreveda r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP qabel mal-konklużjonijiet u r-raġunijiet xjentifiċi ġenerali għar-rakkomandazzjoni.

F'konformità mar-rakkomandazzjoni tal-PRAC, sabiex tiġi evalwata r-rikorrenza tal-karċinoma epatoċellulari assoċjata ma' antivirali li jaħdmu b'mod dirett, il-MAHSs għandhom iwettqu u jipprezentaw ir-riżultati ta' studju prospettiv dwar is-sigurtà li juża data derivata minn koorti ta' grupp ta' pazjenti definit tajjeb, ibbażat fuq protokoll miftiehem li jstabilixxi kriterji għad-dhul u s-segwitu ta' pazjenti f'termini ta' żmien u metodu tal-iskrinjar.

Wara aktar konsiderazzjoni tal-iskedi ta' żmien proposti għas-sottomissjoni tar-rapport finali ta' studju u wara li tqies il-protokoll għandu jiġi pprezentat sal-15 ta' Ġunju 2017, is-CHMP kien tal-fehma li d-data għas-sottomissjoni tar-rapport finali ta' studju għandha tiġi posposta għal Q2 2021 sabiex tagħti lok għal hin suffiċjenti għal ftehim dwar protokoll kongunt u għall-ġbir ta' data suffiċjenti sabiex iwieġeb b'mod adegwat għall-kwistjoni xjentifika.

Il-formolazzjoni tal-kliem tal-kundizzjoni għall-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq ġie emendat kif xieraq.

Barra minn hekk, ir-riżultati interim għandhom jiġu pprezentati għal valutazzjoni mill-PRAC sa Q4 2019.

L-RMP għandu jiġi aġġornat kif xieraq fi żmien 3 xhur minn din l-opinjoni tas-CHMP.

### **Konklużjoni ġenerali**

Konsegwentement, is-CHMP, jikkunsidra li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi and Viekirax jibqa' favorevoli soġġett għall-emendi fl-informazzjoni dwar il-prodott u fil-kundizzjonijiet deskritti hawn fuq.

Għalhekk is-CHMP jirrakkomanda l-varjazzjoni għat-termini tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq għal Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi and Viekirax.