

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER

Lægemidlet er ikke længere autoriseret

Videnskabelige konklusioner

Co-infektion med hepatitis B-virus (HBV) og hepatitis C-virus (HCV) er ikke ualmindeligt grundet de overlappende smitteveje. HCV-infektion vides at forårsage hæmning af HBV-replikation hos co-inficerede patienter. De virologiske og immunologiske aspekter af HBV/HCV co-infektion er ikke fuldt afklaret. Selvom aktiviteten og progressionen i leversygdom generelt er mere alvorlig ved dobbeltinfektion, hæmmes HBV-replikationen ofte ved HCV co-infektion. I anbefalingerne fra The European Association for the Study of the Liver (EASL) om behandling af hepatitis C bliver der gjort opmærksom på den potentielle risiko for HBV-reakivering under eller efter HCV-clearance.

Direkte aktive antivirale lægemidler (DAA'er) er rettet mod specifikke non-strukturelle proteiner i hepatitis C-virus og resulterer i hæmning af viral replikation og infektion. Grundet deres øgede styrke over for HCV og manglende anti-HBV-aktivitet kan risikoen for HBV-reakivering være større ved nyere HCV-behandlinger end ved de tidligere godkendte interferon-baserede HCV-behandlinger.

I tilfælde taget fra litteraturen (Balagopal et al., 2015, Collins et al., 2015 og Ende et al., 2015) beskrives der en stigning i HBV-virusbyrden efter et hurtigt fald i HCV-virusbyrden hos patienter behandlet med direkte aktive antivirale lægemidler (DAA'er) i behandlinger uden interferon, og der er derudover identificeret tilfælde i EudraVigilance. Nogle af de tilfælde, der blev identificeret med DAA'er, havde alvorlige konsekvenser med forværring af leverstatus og mindre et tilfælde, hvor patienten måtte indstilles til levertransplantation.

HBV-replikation efter behandlingsstart med DAA'er for HCV-infektion er i øjeblikket ikke beskrevet i produktinformationen for eksisterende godkendte lægemidler og på grund af de alvorlige hændelser, der er beskrevet, behovet for intervention for HBV-replikation og den biologiske sandsynlighed for replikationen, blev det konkluderet, at en nærmere undersøgelse var berettiget. Den aktuelle procedure for indbringelse af sager blev iværksat af Europa-Kommissionen for at muliggøre en nærmere undersøgelse af risikoen for hepatitis B-virus-replikation efter behandlingsstart med DAA'er og anbefale eventuelle relevante risikominimerende tiltag.

Efter iværksættelsen af denne gennemgang indikerede resultater fra en undersøgelse (Reig et al. 2016), der blev gennemført i perioden oktober 2014 til december 2015 på hepatologiafdelinger på fire spanske universitetshospitaler hos patienter med kronisk hepatitis C, og hvis anamnese inkluderede hepatocellulært carcinom (HCC), og som var behandlet med DAA'er, et uventet, tidligt recidiv af HCC.

Man fandt, at, udover reaktivering af hepatitis B-virus, burde risikoen for hepatocellulært carcinom ligeledes undersøges nærmere og at passende foranstaltninger til optimering af sikker og effektiv anvendelse af disse lægemidler burde overvejes. Europa-Kommissionen udvidede derfor omfanget af proceduren i april 2016 af hensyntagen til andre data til vurdering risikoen for hepatocellulært carcinom og carcinomets indvirkning på benefit/risk-forholdet for alle DAA'er i behandlingen af kronisk hepatitis C.

Da begge anmodninger for den påbegyndte procedure bunder i en gennemgang af data fra lægemiddellovervågningsaktiviteter, har Kommissionen udbedt sig, at udtalelsen vedtages af Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP) på grundlag af en anbefaling fra Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddellovervågning (PRAC).

Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering

PRAC medtog i sin vurdering alle data indsendt af indehaverne af markedsføringstilladelse, samt litteratur og yderligere oplysninger fra en videnskabelig rådgivende gruppe med hensyn til risikoen for hepatitis B-reakivering og om recidiv og forekomst af hepatocellulært carcinom.

Reaktivering af hepatitis B-virus

Med hensyn til risikoen for hepatitis B-reaktivering findes der kun begrænsede oplysninger om hepatitis B-reaktivering fra de gennemførte kliniske forsøg, da kronisk hepatitis B infektion (HbsAg+) generelt blev betragtet som et eksklusionskriterium, og indsamlingen af data mht. HBV-serologi og DNA ikke var obligatorisk i udviklingsprogrammet for DAA-lægemidler. Derfor fremkom data om HBV-reaktivering med DAA'er overvejende efter markedsføringen.

De tilgængelige data giver bevis for, at reaktiveringen af HBV-replikation kan forekomme i forbindelse med behandling af kronisk, aktiv HCV-infektion med en hvilken som helst effektiv behandling hos patienter co-inficeret med HBV og HCV. Reaktiveringen kan hovedsageligt forekomme hos patienter med påviseligt HbsAg og aktiv HBV-replikation uanset niveau, vurderet ud fra påviselige niveauer af HBV-DNA, men kan også forekomme hos patienter uden påviseligt HbsAg, dog med påviseligt anti-HBc-antistof, og hvor en lille procentdel også kan have aktiv HBV-replikation på forskelligt niveau.

Selvom der er beskrevet alvorlige og endog fatale tilfælde af HBV-reaktivering i litteraturen, indikerer tilgængelige data, at reaktiveringen af HBV-replikation i de fleste tilfælde er mild og uden kliniske konsekvenser. Betydningen af karakteristikaene ved kronisk HCV-infektion, som f.eks. HCV-genotype, virusbyrde og histopatologisk stadietildeling, for risikoen for forekomsten af HBV-reaktivering kunne ikke afklares ud fra de tilgængelige data. Det kan dog antages, at patienter hvis leversygdom er mere fremskreden, kan have højere risiko for alvorlige kliniske komplikationer, hvis HBV-reaktivering skulle forekomme. Reaktiveringen forekom generelt kort tid efter behandlingsstart i et mønster, der antyder en forbindelse med det hurtige fald i HCV-virusbyrden, som karakteriserer virusbyrdens dynamik med DAA'er.

PRAC fandt generelt, at der foreligger bevis for risiko for HBV-reaktivering hos HBV/HCV co-inficerede patienter behandlet med DAA'er, og at HBV-reaktivering hos co-inficerede patienter derfor skal betragtes som en vigtig, identificeret risiko, som skal monitoreres tæt gennem rutinemæssige risikominimerende aktiviteter.

For at minimere risikoen for HBV-reaktivering anbefalede PRAC, at alle patienter screenes for HBV-infektion inden behandlingsstart med DAA'er, og at patienter med HBV/HCV co-infektion monitoreres og behandles i henhold til de aktuelle kliniske retningslinjer. Produktinformationen skal afspejle disse anbefalinger og informere sundhedspersonalet om risikoen. Derudover skal patienter rådgives om at kontakte sin læge, hvis vedkommende nogensinde har været inficeret med HBV, da tæt monitoring er påkrævet.

Hepatocellulært carcinom

Med hensyn til gennemgangen af HCC med DAA'er, blev indehaverne af markedsføringstilladelserne bedt om at gennemføre en grundig gennemgang af alle tilgængelige data fra kliniske forsøg, observationsundersøgelser, spontane rapporter og offentliggjort litteratur om HCC hos patienter med kronisk hepatitis C efter behandling med DAA'er.

En undersøgelse fra Reig et al. (2016) viste et signal for HCC-recidiv hos patienter behandlet med DAA'er. Der blev opnået lignende resultater af Conti et al. (2016). Andre offentliggjorte data fra store kohorter understøttede ikke disse resultater (Pol et al, 2016). Disse kohorter var dog ikke sammensat med henblik på vurdering af HCC-recidiv, som tilfældet er med ANRS CO22 HEPATHER-kohorten, eller inkluderede et begrænset antal patienter med et tidligere HCC, hvor patienten opnåede fuldstændigt radiologisk respons og derefter blev behandlet med DAA'er som i ANRS CO12 CirVir-kohorten.

Samlet set vurderede PRAC, at der var brug for flere undersøgelser for yderligere at kunne karakterisere risikoen for HCC-recidiv i forbindelse med DAA'er for derved at kunne afklare øvrige usikkerhedsmomenter omkring den potentielle risiko og for at kunne drage en konklusion om behovet

for eventuel supplerende vejledning omkring klinisk behandling. Under hensyntagen til alle tilgængelige data fandt PRAC, at indehaverne af markedsføringstilladelse skal gennemføre og indsende resultaterne af en prospektiv sikkerhedsundersøgelse ved brug af data fra en kohorte bestående af en veldefineret patientgruppe, baseret på en i fællesskab vedtaget protokol med kriterier for inklusion og opfølgning af patienter med hensyn til screeningstidspunkt og -metode. Protokollen for denne undersøgelse skal indsendes til PRAC senest 15. juni 2017 og undersøgelsens endelige resultater skal indsendes senest i fjerde kvartal af 2019.

Der blev på baggrund af resultaterne fra Reig et al også rejst betænkelighed ved udviklingen af *de novo* HCC hos cirrotiske HCV-patienter behandlet med DAA, da disse patienter kan have HCC, der ikke er diagnosticeret endnu. Data fra kliniske forsøg om incidensen af nyopstået HCC viser højere punkttestimater for HCC efter opnåelse af vedvarende virologisk respons med IFN-fri behandling sammenlignet med IFN-holdig behandling, også når der stratificeres ifølge forekomst af cirrose. Det anerkendes dog, at det vil være vanskeligt fuldt ud at kontrollere uafklarede sammenhænge i denne ikke-randomiserede sammenligning. Alligevel fandtes det, at DAA-behandlingernes indvirkning på incidensen og typen af *de novo* HCC skal undersøges nærmere af indehaverne af markedsføringstilladelse gennem en prospektiv kohorte-undersøgelse. Undersøgelsen skal gennemføres hos HCV-inficerede patienter med kompenseret cirrose (CPT-A), hvis anamnese ikke inkluderer HCC, og som er behandlet med DAA'er. Forskningen skal prospektivt registrere kendte risikofaktorer for HCC og regelmæssige billedundersøgelser med henblik på HCC-diagnose i henhold til de aktuelle kliniske retningslinjer fra EASL. Der skal til dette formål indsendes en forundersøgelse om brugen af eksisterende datakilder til PRAC's evaluering senest 15. juni 2017. Skulle brugen af eksisterende datakilder vise sig uhensigtsmæssig, skal der for undersøgelsen indarbejdes et forslag til en prospektiv indsamling af data.

PRAC mener ligeledes at "opståen af hepatocellulært carcinom" og "recidiv af hepatocellulært carcinom" bør betragtes som vigtige potentielle risici. Derudover skal "patienter med tidligere HCC" betragtes som manglende oplysninger, da denne patientgruppe blev udelukket fra tilgængelige kliniske forsøg. Risikostyringsplanen (RMP) for de relevante lægemidler skal opdateres i overensstemmelse hermed.

Afslutningsvist fandt PRAC, at benefit/risk-forholdet for DAA-holdige produkter stadig er positivt, såfremt de anbefalede ændringer er blevet implementeret i betingelserne i markedsføringstilladelse.

Begrundelse for PRAC's anbefaling

CHMP's anbefaling er baseret på følgende betragtninger:

- PRAC fandt, at proceduren i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004, der var foranlediget af lægemiddelovervågningsdata om direkte aktive antivirale lægemidler (DAA'er) indiceret til behandling af kronisk hepatitis C.
- PRAC gennemgik alle indsendte skriftlige data og mundtlige forklaringer fra indehaverne af markedsføringstilladelse med hensyn til risikoen for hepatitis B-reakivering og de betænkeligheder dette gav anledning til efter rapporter om hepatocellulært carcinom hos patienter, der bruger DAA'er, samt resultaterne fra mødet, der blev afholdt af den videnskabelige rådgivende gruppe, om hiv-/virussygdomme.
- Hvad angår HBV-reakivering konkluderede PRAC, at de tilgængelige data giver bevis for risikoen for HBV-reakivering hos patienter co-inficeret med HBV/HCV og behandlet for kronisk hepatitis C med DAA'er. PRAC var af den opfattelse, at alle patienter skal screenes for hepatitis B-virus-infektion inden behandlingsstart med DAA'er. Patienter med HBV/HCV co-infektion skal monitoreres under og efter behandlingen i henhold til gældende kliniske

retningslinjer. Produktinformationen vil inkludere en advarsel om, at informere om risikoen for hepatitis B-reakivering og vil afspejle disse anbefalinger.

- Hvad angår risikoen for HCC-recidiv hos patienter, der bruger DAA'er, fandt PRAC, at der er behov for flere oplysninger om virkningen af behandling med DAA'er på incidensen af HCC-recidiv. Alle indehavere af markedsføringstilladelser til DAA'er skal gennemføre en prospektiv sikkerhedsundersøgelse hos en veldefineret patientgruppe baseret på en i fællesskab vedtaget protokol med kriterier for inkludering og opfølgning. En fælles undersøgelse anbefales.
- PRAC var også af den opfattelse, at virkningen af DAA-behandling på incidensen og typen af de novo hepatocellulært carcinom skal undersøges yderligere gennem en prospektiv kohorteundersøgelse hos HCV-inficerede patienter med cirrose. En fælles undersøgelse anbefales.

På grundlag af ovenstående konkluderer PRAC, at benefit/risk-forholdet for direkte aktive antivirale lægemidler fortsat er positivt under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i markedsføringstilladelsen.

PRAC anbefaler følgelig ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelsen for Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi og Viekirax.

CHMP's udtalelse og detaljerede redegørelse for den videnskabelige begrundelse for afvigelserne fra PRAC's anbefaling

Efter gennemgang af PRAC's anbefaling tilsluttede CHMP sig anbefalingens overordnede videnskabelige konklusioner og begrundelse.

I overensstemmelse med anbefalingen fra PRAC skal indehaverne af markedsføringstilladelsen, for at kunne vurdere recidiv af hepatocellulært carcinom i forbindelse med direkte aktive antivirale lægemidler, gennemføre og indsende resultaterne af en prospektiv sikkerhedsundersøgelse ved brug af data fra en kohorte bestående af en veldefineret patientgruppe, baseret på en i fællesskab vedtaget protokol med kriterier for inkludering og opfølgning af patienter med hensyn til screeningstidspunkt og -metode.

Efter yderligere overvejelser hvad angår de foreslåede tidsfrister for indsendelsen af den endelige undersøgelsesrapport og under hensyntagen til, at protokollen skal indsendes senest 15. juni 2017, fandt CHMP, at datoen for indsendelsen af den endelige undersøgelsesrapport skal udsættes til andet kvartal af 2021. Dette vil give tilstrækkelig tid til vedtagelsen af en fælles protokol og til indsamling af tilstrækkelige data, der kan besvare det videnskabelige spørgsmål tilfredsstillende.

Ordlyden af betingelserne for markedsføringstilladelsen er blevet ændret i overensstemmelse hermed.

Der skal derudover indsendes foreløbige resultater til PRAC's vurdering senest i fjerde kvartal af 2019.

Risikostyringsplanen skal opdateres i overensstemmelse hermed inden for 3 måneder af denne CHMP-udtalelse.

Overordnet konklusion

CHMP finder følgelig, at benefit/risk-forholdet for Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi og Viekirax fortsat er positivt under forudsætning af, at de nævnte ændringer indføres i produktinformationen og i henhold til ovennævnte betingelser.

CHMP anbefaler derfor ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen for Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi og Viekirax.