

**ALLEGATO IV**  
**CONCLUSIONI SCIENTIFICHE**

Medicinale non più autorizzato

## Conclusioni scientifiche

La coinfezione da virus dell'epatite B (HBV) e virus dell'epatite C (HCV) non è rara, data la sovrapposizione delle modalità di trasmissione. È noto che l'infezione da HCV provoca la soppressione della replicazione dell'HBV in pazienti coinfezati. Gli aspetti virologici e immunologici della coinfezione da HBV/HCV non sono del tutto compresi. Sebbene l'attività e la progressione della malattia epatica siano in generale più gravi in caso di doppia infezione, la replicazione dell'HBV è spesso soppressa in presenza della coinfezione da HCV. Le raccomandazioni dell'Associazione europea per lo studio del fegato (EASL) sul trattamento dell'epatite C mettono in evidenza il potenziale rischio di riattivazione dell'HBV durante o dopo l'eliminazione dell'HCV.

Gli agenti antivirali ad azione diretta agiscono su specifiche proteine non strutturali del virus dell'epatite C e comportano un'interruzione della replicazione virale e dell'infezione. In considerazione della loro accresciuta potenza contro l'HCV e della mancanza di attività anti HBV, il rischio di riattivazione dell'HBV può essere maggiore con i più recenti regimi terapeutici anti HCV rispetto ai trattamenti anti HCV a base di interferone precedentemente approvati. I casi riportati dalla letteratura (Balagopal et al., 2015; Collins et al., 2015; Ende et al., 2015) hanno descritto una crescita di carica virale di HBV, successiva al declino rapido di carica virale dell'HCV in pazienti trattati con antivirali ad azione diretta in regimi senza interferone, e ulteriori casi sono stati individuati in EudraVigilance. Alcuni dei casi individuati di trattamento con antivirali ad azione diretta hanno avuto esiti gravi, con peggioramento della condizione epatica: in almeno un caso il paziente ha avuto bisogno del trapianto di fegato.

La replicazione dell'HBV dopo l'inizio del trattamento con antivirali ad azione diretta per l'infezione da HCV non è riportata nelle informazioni sul prodotto dei medicinali attualmente autorizzati e, alla luce della gravità degli eventi descritti, della necessità di intervenire sulla replicazione dell'HBV e della plausibilità biologica della replicazione, si è ritenuto fosse giustificata un'ulteriore indagine. L'attuale procedura di deferimento è stata avviata dalla Commissione europea (CE) per consentire un'ulteriore indagine del rischio di replicazione del virus dell'epatite B dopo l'inizio del trattamento con antivirali ad azione diretta e per raccomandare eventuali misure adeguate al fine di ridurre al minimo il rischio.

In seguito all'avvio di questa analisi, i risultati di uno studio (Reig et al., 2016) condotto tra ottobre 2014 e dicembre 2015 nelle unità di epatologia di quattro ospedali universitari spagnoli su pazienti affetti da epatite C cronica e con un'anamnesi di carcinoma epatocellulare (HCC) trattati con antivirali ad azione diretta hanno evidenziato un'inattesa ricomparsa precoce del carcinoma.

Si è ritenuto che, oltre alla riattivazione del virus dell'epatite B, si dovrebbe esaminare anche il rischio di carcinoma epatocellulare e che si dovrebbero prendere in considerazione misure adeguate per ottimizzare l'uso sicuro ed efficace di questi medicinali. La Commissione europea, pertanto, ha ampliato l'ambito della procedura nell'aprile 2016 al fine di poter considerare altri dati per valutare il rischio di carcinoma epatocellulare e il relativo impatto sul rapporto rischi/benefici per tutti gli antivirali ad azione diretta nel trattamento dell'epatite C cronica.

Poiché entrambe le richieste relative alla procedura avviata sono conseguenti alla valutazione dei dati risultanti dalle attività di farmacovigilanza, la Commissione europea ha chiesto che il parere sia adottato dal comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) sulla base di una raccomandazione del comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC).

### RIASSUNTO GENERALE DELLA VALUTAZIONE SCIENTIFICA DEL PRAC

Nella sua valutazione, il PRAC ha preso in considerazione tutti i dati presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio oltre alla letteratura e a ulteriori informazioni fornite da

un gruppo consultivo scientifico in relazione al rischio di riattivazione dell'epatite B e di ricomparsa nonché di comparsa del carcinoma epatocellulare.

### **Riattivazione del virus dell'epatite B**

Per quanto riguarda il rischio di riattivazione dell'epatite B, dato che l'infezione dell'epatite B cronica (HbsAg+) era considerata generalmente un criterio di esclusione e che la raccolta di dati concernenti la sierologia e il DNA dell'HBV non era obbligatoria nel programma di sviluppo di agenti antivirali ad azione diretta, le informazioni sulla riattivazione dell'epatite B ottenibili dagli studi clinici completati sono limitate. Pertanto, i dati sulla riattivazione dell'HBV con antivirali ad azione diretta sono emersi per lo più dopo l'immissione in commercio.

I dati disponibili provano che la riattivazione della replicazione dell'HBV può verificarsi nel contesto del trattamento dell'infezione cronica attiva da HCV con qualsiasi forma di trattamento efficace in pazienti coinfecti da HBV e HCV. La riattivazione può verificarsi per lo più in soggetti con HBsAg individuabile e replicazione attiva dell'HBV di qualsiasi livello, come valutato da livelli misurabili di HBV-DNA, ma può anche verificarsi in soggetti senza HBsAg individuabile, sebbene con anticorpo anti-HBc individuabile, del quale può essere presente anche una piccola percentuale con livelli variabili di replicazione attiva dell'HBV.

Sebbene nella letteratura siano stati descritti casi gravi e persino fatali di riattivazione dell'HBV, i dati disponibili indicano che la riattivazione della replicazione dell'HBV può essere nella maggior parte dei casi lieve e senza conseguenze cliniche. In base ai dati disponibili non è stato possibile chiarire l'impatto delle caratteristiche dell'infezione cronica da HCV – quali il genotipo HCV, la carica virale e la stadiazione istopatologica – sul rischio di comparsa della riattivazione dell'HBV. Si può ipotizzare, tuttavia, che i pazienti con malattia epatica più avanzata possano presentare un rischio più elevato di complicazioni cliniche gravi in caso di riattivazione dell'HBV. In generale, la riattivazione è comparsa subito dopo l'inizio del trattamento secondo un modello che implica una correlazione con la rapida diminuzione della carica virale dell'HCV che caratterizza la dinamica della carica virale con antivirali ad azione diretta.

Nel complesso, secondo il parere del PRAC esiste la prova di un rischio di riattivazione dell'HBV in pazienti coinfecti da HBV/HCV trattati con antivirali ad azione diretta e, pertanto, la riattivazione dell'HBV in pazienti coinfecti dovrebbe essere considerata come un importante rischio individuato, da monitorare attentamente attraverso le normali attività di minimizzazione del rischio.

Per ridurre al minimo il rischio di riattivazione dell'HBV, il PRAC ha raccomandato che tutti i pazienti vengano sottoposti a screening per individuare l'infezione da HBV prima di iniziare il trattamento con antivirali ad azione diretta e che i pazienti che presentano una coinfezione da HBV/HCV siano monitorati e gestiti secondo le attuali linee guida cliniche. Le informazioni sul prodotto dovrebbero riportare queste raccomandazioni e segnalare il rischio agli operatori sanitari. Inoltre, occorre invitare i pazienti a contattare il proprio medico qualora siano stati infettati con l'HBV poiché è necessario un monitoraggio accurato.

### **Carcinoma epatocellulare**

Per quanto riguarda l'indagine del carcinoma epatocellulare con antivirali ad azione diretta, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono stati invitati a procedere a un riesame completo di tutti i dati disponibili derivanti da sperimentazioni cliniche, studi osservazionali, rapporti spontanei e dalla letteratura pubblicata sul carcinoma epatocellulare in pazienti con epatite C cronica dopo il trattamento con antivirali ad azione diretta.

Uno studio di Reig et al. (2016) ha mostrato un segnale di recidiva del carcinoma epatocellulare in pazienti trattati con antivirali ad azione diretta; risultati simili erano stati ottenuti da Conti et al.

(2016). Altri dati pubblicati derivanti da coorti più numerose non hanno confermato i risultati (Pol et al, 2016). Tuttavia, queste coorti non erano state destinate alla valutazione della ricomparsa del carcinoma epatocellulare, come è il caso della coorte ANRS CO22 HEPATHER, oppure includevano un numero limitato di pazienti con carcinoma epatocellulare che aveva raggiunto una risposta radiologica completa ed era stato trattato successivamente con antivirali ad azione diretta, come nella coorte ANRS CO12 CirVir.

Nel complesso, il PRAC ha ritenuto che fossero giustificati altri studi per caratterizzare ulteriormente il rischio di recidiva del carcinoma epatocellulare associato all'impiego di antivirali ad azione diretta, al fine di affrontare le restanti incertezze su questo potenziale rischio e giungere a una conclusione circa la necessità di ulteriori consigli sulla gestione clinica. Tenendo conto di tutti i dati disponibili, il PRAC era del parere che i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovessero condurre uno studio prospettico sulla sicurezza e presentarne i risultati utilizzando i dati derivanti da una coorte costituita da un gruppo ben definito di pazienti, sulla base di un protocollo concordato che definisca i criteri per l'arruolamento e il follow-up dei pazienti in termini di tempi e metodo di screening. Il protocollo di questo studio sarà presentato al PRAC entro il 15 giugno 2017 e i risultati finali dello studio saranno presentati entro il quarto trimestre del 2019.

Sulla base dei risultati di Reig et al, sono state sollevate preoccupazioni anche sullo sviluppo del carcinoma epatocellulare *de novo* in pazienti con HCV e cirrosi trattati con antivirali ad azione diretta, dato che quei pazienti potrebbero avere un carcinoma epatocellulare non ancora diagnosticato. I dati delle sperimentazioni cliniche sull'incidenza di un nuovo carcinoma epatocellulare incipiente mostrano stime puntuali superiori per il carcinoma epatocellulare dopo avere raggiunto una risposta virologica sostenuta con regimi senza interferone rispetto ai regimi con interferone, anche con stratificazione per presenza di cirrosi. Tuttavia, è stata riconosciuta la difficoltà di controllare pienamente il rischio di confusione in questo confronto non randomizzato. Eppure, si è ritenuto che l'impatto delle terapie con antivirali ad azione diretta sull'incidenza e sul tipo di carcinoma epatocellulare *de novo* dovrebbe essere ulteriormente esaminato dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, attraverso uno studio di coorte prospettico in pazienti infettati dall'HCV con cirrosi compensata (CPT-A) senza anamnesi di carcinoma epatocellulare e trattati con antivirali ad azione diretta. La ricerca dovrebbe riguardare in modo prospettico i fattori di rischio noti del carcinoma epatocellulare e l'esame periodico per immagini per la diagnosi di carcinoma epatocellulare, secondo le attuali linee guida cliniche europee (EASL). Uno studio di fattibilità dell'uso delle fonti di dati esistenti a tal proposito dovrebbe essere presentato al PRAC a fini di valutazione entro il 15 giugno 2017. Qualora non fosse possibile utilizzare le fonti di dati esistenti, dovrebbe essere fornita una proposta di raccolta prospettica di dati.

Il PRAC era anche del parere che "l'insorgere del carcinoma epatocellulare" e la "ricomparsa del carcinoma epatocellulare" dovrebbero essere considerati importanti rischi potenziali. Inoltre, "i pazienti con precedente carcinoma epatocellulare" dovrebbero essere considerati come informazioni mancanti, dato che questa popolazione era esclusa dagli studi clinici disponibili. Il piano di gestione del rischio per i medicinali pertinenti deve essere aggiornato di conseguenza.

In conclusione, il PRAC ha ritenuto che il rapporto rischi/benefici per i medicinali contenenti agenti antivirali ad azione diretta rimanga favorevole, purché siano apportate le modifiche proposte ai termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

### **Motivi della raccomandazione del PRAC**

Considerato che

- il PRAC ha preso in esame la procedura di cui all'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004 derivante dai dati di farmacovigilanza per gli agenti antivirali ad azione diretta indicati nel trattamento dell'epatite C cronica;

- il PRAC ha esaminato tutti i dati presentati per iscritto e nell'ambito delle spiegazioni orali dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio in relazione al rischio di riattivazione dell'epatite B e alle preoccupazioni sollevate a seguito di segnalazioni di carcinoma epatocellulare in pazienti che fanno uso di agenti antivirali ad azione diretta nonché al risultato della riunione del gruppo consultivo scientifico sull'HIV e le malattie virali;
- per quanto riguarda la riattivazione dell'HBV, il PRAC ha concluso che i dati disponibili forniscono la prova di un rischio di riattivazione dell'HBV in pazienti coinfetti da HBV/HCV trattati per l'epatite C cronica con agenti antivirali ad azione diretta. Secondo il parere del PRAC tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a screening per individuare l'infezione da virus dell'epatite B prima di iniziare il trattamento con agenti antivirali ad azione diretta. I pazienti con una coinfezione da HBV/HCV dovrebbero essere monitorati durante e dopo il trattamento in base alle attuali linee guida cliniche. Le informazioni sul prodotto devono includere un'avvertenza intesa a informare del rischio di riattivazione dell'epatite B e integrare queste raccomandazioni;
- per quanto riguarda il rischio di recidiva del carcinoma epatocellulare in pazienti che fanno uso di agenti antivirali ad azione diretta, il PRAC ha considerato che sono necessari ulteriori dati circa l'impatto di tale trattamento sull'incidenza della stessa recidiva di carcinoma epatocellulare. Tutti i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio di agenti antivirali ad azione diretta devono condurre uno studio prospettico sulla sicurezza in un gruppo ben definito di pazienti, sulla base di un protocollo concordato che definisca i criteri per l'arruolamento e il follow-up. Si consiglia la realizzazione di uno studio comune;
- il PRAC era anche del parere che l'impatto del trattamento con agenti antivirali ad azione diretta sull'incidenza e sul tipo di carcinoma epatocellulare *de novo* dovesse essere ulteriormente esaminato attraverso uno studio di coorte prospettico in pazienti infettati dall'HCV con cirrosi. Si caldeggia la realizzazione di uno studio comune.

Alla luce di quanto sopra, il PRAC ritiene che il rapporto rischi/benefici per gli agenti antivirali ad azione diretta rimanga favorevole, purché siano apportate le modifiche proposte ai termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

Di conseguenza, il PRAC raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di Daklinza, Exvier, Harvoni, Olisio, Sovaldi e Viekirax.

#### **Parere e spiegazione del CHMP in merito ai motivi scientifici delle divergenze rispetto alla raccomandazione del PRAC**

Esaminata la raccomandazione del PRAC, il CHMP ha concordato con le conclusioni scientifiche generali e con i motivi della raccomandazione.

Secondo la suddetta raccomandazione, per valutare la recidiva del carcinoma epatocellulare associata all'uso di agenti antivirali ad azione diretta, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio devono condurre uno studio prospettico sulla sicurezza e presentarne i risultati utilizzando i dati derivanti da una coorte costituita da un gruppo ben definito di pazienti, sulla base di un protocollo concordato che definisca i criteri per l'arruolamento e il follow-up dei pazienti in termini di tempi e metodo di screening.

Dopo un'ulteriore analisi dei tempi proposti per la presentazione della relazione finale dello studio e considerando che il protocollo deve essere presentato entro il 15 giugno 2017, il CHMP era del parere che la data per la presentazione della relazione finale dello studio dovesse essere posticipata al secondo trimestre del 2021, al fine di prevedere tempo sufficiente per concordare un protocollo comune e per raccogliere dati sufficienti per rispondere adeguatamente alla questione scientifica.

La formulazione della condizione per l'autorizzazione all'immissione in commercio è stata modificata di conseguenza.

Inoltre, i risultati intermedi dovrebbero essere trasmessi al PRAC per la valutazione entro il quarto trimestre del 2019.

Il piano di gestione del rischio dovrebbe essere aggiornato di conseguenza entro tre mesi dall'emanazione del parere del CHMP.

### ***Conclusioni generali***

Il CHMP, di conseguenza, ritiene che il rapporto rischi/benefici resti favorevole per Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi e Viekirax, fatte salve le modifiche di cui sopra alle informazioni sul prodotto e alle condizioni.

Pertanto, il CHMP raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio di Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi e Viekirax.

Medicinale non più autorizzato