

**BIJLAGE IV**

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES**

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

## Wetenschappelijke conclusies

Co-infectie met hepatitis B-virus (HBV) en hepatitis C-virus (HCV) komt niet zelden voor als gevolg van overlappende overdrachtswijzen. Van HCV-infectie is bekend dat het onderdrukking van HBV-replicatie kan veroorzaken bij patiënten met een co-infectie. De virologische en immunologische aspecten van co-infectie met HBV/HCV worden niet volledig begrepen. Hoewel leverziekteactiviteit en -progressie in het algemeen ernstiger zijn bij aanwezigheid van dubbele infectie, wordt HBV-replicatie vaak onderdrukt bij aanwezigheid van co-infectie met HCV. In de aanbevelingen van de European Association for the Study of the Liver (EASL) over de behandeling van hepatitis C wordt verwezen naar het potentiële risico van HBV-reactivering tijdens of na HCV-klaring.

Direct werkende antivirale middelen (DAA's) zijn specifiek gericht op niet-structurele eiwitten van het hepatitis C-virus en leiden tot ontregeling van de virale replicatie en infectie. Gezien de verhoogde sterkte tegen HCV en het ontbreken van anti-HBV-activiteit bij nieuwere HCV-behandelingsregimes, is het risico op HBV-reactivering bij deze regimes groter dan bij de eerder goedgekeurde HCV-behandelingen op basis van interferon. In de literatuur (Balagopal *et al.*, 2015; Collins *et al.*, 2015; Enle *et al.*, 2015) werden gevallen beschreven een toename van HBV-virusbelasting na een snelle afname van HCV-virusbelasting bij patiënten die tijdens interferonvrije behandelingen werden behandeld met direct werkende antivirale middelen (DAA's), en verder worden er gevallen genoemd in EudraVigilance. Sommige van de vastgestelde gevallen bij gebruik van DAA's hadden ernstige uitkomsten, met verergering van de leverstatus, en bij ten minste één geval moest de patiënt een levertransplantatie ondergaan.

HBV-replicatie na aanvang van de behandeling met DAA's voor HCV-infectie wordt momenteel niet beschreven in de productinformatie van geneesmiddelen die op dit moment zijn goedgekeurd, en met het oog op de ernst van de beschreven voorvallen, de noodzaak van interventie bij HBV-replicatie en de biologische plausibiliteit van de replicatie werd geoordeeld dat verder onderzoek gerechtvaardigd was. De huidige verwijzingsprocedure werd door de Europese Commissie (EC) in gang gezet om verder onderzoek naar het risico op hepatitis B-virus-replicatie na aanvang van de behandeling met DAA's mogelijk te maken en te komen tot de aanbeveling van passende maatregelen om het risico tot een minimum te beperken.

Na aanvang van deze beoordeling werden resultaten van een onderzoek (Reig *et al.*, 2016) dat tussen oktober 2014 en december 2015 op de leverafdeling van vier Spaanse academische ziekenhuizen werd uitgevoerd bij patiënten met chronische hepatitis C en een voorgeschiedenis van hepatocellulair carcinoom (HCC) die met DAA's werden behandeld, op onverwacht vroegtijdig HCC-recidief.

Men was van oordeel dat naast de hepatitis B-virusreactivering het risico op hepatocellulair carcinoom ook verder moest worden onderzocht en dat toereikende maatregelen dienen te worden overwogen om het veilige en doeltreffende gebruik van deze geneesmiddelen te optimaliseren. De Europese Commissie heeft de reikwijdte van de procedure in april 2016 derhalve vergroot om het mogelijk te maken andere gegevens in overweging te nemen teneinde het risico op hepatocellulair carcinoom en het effect ervan op de baten-risicoverhouding te beoordelen voor alle DAA's bij de behandeling van chronische hepatitis C.

Aangezien beide verzoeken voor de in gang gezette procedure voortkomen uit de beoordeling van gegevens uit geneesmiddelenbewakingswerkzaamheden, verzocht de EC het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) het advies vast te stellen op basis van een aanbeveling van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC).

## **Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC**

Het PRAC heeft bij de beoordeling alle door de vergunninghouders ingediende gegevens in aanmerking genomen alsook de literatuur en aanvullende informatie van een wetenschappelijke adviesgroep met betrekking tot het risico op hepatitis B-reactivering en het optreden en recidief van hepatocellulair carcinoom.

### ***Hepatitis B-virusreactivering***

Met betrekking tot het risico op hepatitis B-reactivering wordt opgemerkt dat er beperkte informatie over hepatitis B-reactivering beschikbaar is uit de voltooide klinische onderzoeken, aangezien chronische hepatitis B-infectie (HbsAg+) algemeen wordt beschouwd als een uitsluitingscriterium en de verzameling van gegevens over HBV-serologie en DNA niet verplicht was voor het ontwikkelingsprogramma van DAA's. Gegevens over HBV-reactivering bij gebruik van DAA's werden derhalve voornamelijk gemeld na het in de handel brengen van de middelen.

De beschikbare gegevens wijzen uit dat de reactivering van HBV-replicatie kan optreden in de context van enige vorm van effectieve behandeling van chronische actieve HCV-infectie bij patiënten met co-infectie met HBV en HCV. De reactivering kan vooral optreden bij patiënten met detecteerbaar HBsAg en actieve HBV-replicatie van welk niveau dan ook, zoals vastgesteld aan de hand van meetbare HBV-DNA-niveaus, maar kan ook optreden bij patiënten zonder detecteerbaar HBsAg maar met detecteerbaar anti-HBc-antilichaam, van wie een laag percentage ook variabele niveaus van actieve HBV-replicatie kan vertonen.

Hoewel in de literatuur ernstige en fatale gevallen van HBV-reactivering zijn beschreven, wijzen de beschikbare gegevens erop dat reactivering van HBV-replicatie meestal licht van aard is en geen klinische gevolgen heeft. Het effect van chronische HCV-infectiekenmerken, zoals HCV-genotype, virusbelasting en histopathologische stadiëring, op het risico op het optreden van HBV-reactivering kon niet worden verklaard uit de beschikbare gegevens. Er kan echter worden aangenomen dat patiënten met een meer gevorderde leveraandoening een hoger risico op ernstige klinische complicaties lopen indien HBV-reactivering optreedt. In het algemeen trad de reactivering kort na aanvang van de behandeling op met een patroon dat duidt op een correlatie met de snelle daling van de virusbelasting van HCV die kenmerkend is voor de dynamiek van de virusbelasting bij gebruik van DAA's.

Over het geheel genomen was het PRAC van oordeel dat er bewijs is voor een risico op HBV-reactivering bij patiënten met een co-infectie met HBV/HCV die worden behandeld met DAA's, en dat HBV-reactivering bij patiënten met een co-infectie derhalve moet worden beschouwd als een belangrijk vastgesteld risico dat zorgvuldig moet worden gecontroleerd via standaard risicobeperkende maatregelen.

Om het risico op HBV-reactivering tot een minimum te beperken adviseerde het PRAC om alle patiënten voor aanvang van de behandeling met DAA's te controleren op HBV-infectie en om patiënten die een co-infectie met HBV/HCV vertonen te controleren en te behandelen volgens de huidige klinische richtsnoeren. In de productinformatie dienen deze aanbevelingen te worden weergegeven en dienen professionele zorgverleners te worden geïnformeerd over dit risico. Daarnaast moet patiënten worden geadviseerd contact op te nemen met hun arts indien ze ooit geïnfecteerd zijn geweest met HBV, aangezien nauwlettende controle vereist is.

### ***Hepatocellulair carcinoom***

In verband met de beoordeling van HCC bij gebruik van DAA's werd vergunninghouders verzocht een uitgebreide beoordeling uit te voeren van alle beschikbare gegevens van klinische onderzoeken, observationele onderzoeken, spontane meldingen en de gepubliceerde literatuur met betrekking tot HCC bij patiënten met chronische hepatitis C na behandeling met DAA's.

Uit een onderzoek van Reig *et al.* (2016) kwam een signaal naar voren van HCC-recidief bij patiënten die met DAA's werden behandeld; vergelijkbare resultaten werden verkregen door Conti *et al.* (2016). Andere gepubliceerde gegevens van grotere cohorten ondersteunden de bevindingen niet (Pol *et al.*, 2016). Deze cohorten waren echter niet opgezet ter beoordeling van HCC-recidief, zoals het geval is bij het cohort ANRS CO22 HEPATHER, of bevatten een beperkt aantal patiënten met een eerder HCC-recidief die een volledige radiologische respons bereikten en vervolgens met DAA's werden behandeld, zoals in cohort ANRS CO12 CirVir.

Over het geheel genomen was het PRAC van oordeel dat verdere onderzoeken gerechtvaardigd waren om het risico op HCC-recidief in verband met DAA's verder te karakteriseren teneinde resterende onzekerheden over dit potentiële risico weg te nemen en tot een conclusie te komen over de behoefte aan aanvullend advies over de klinische behandeling. Rekening houdend met alle beschikbare gegevens was het PRAC van oordeel dat vergunninghouders een prospectief veiligheidsonderzoek moeten uitvoeren op basis van een overeengekomen protocol waarin criteria voor deelname en follow-up van patiënten zijn vastgelegd in termen van tijdstip en controlemethode, waarbij gebruikgemaakt wordt van gegevens afkomstig van een cohort van een goed omschreven groep patiënten, en dat de resultaten van dit onderzoek moeten worden overgelegd. Het protocol van dit onderzoek dient uiterlijk 15 juni 2017 bij het PRAC te worden ingediend en de definitieve onderzoeksresultaten in het vierde kwartaal van 2019.

Op basis van de bevindingen van Reig *et al.* werden ook kantteekeningen geplaatst bij de ontwikkeling van *de novo* HCC bij patiënten met cirrotische HCV die met DAA's worden behandeld, aangezien deze patiënten nog niet vastgestelde HCC bij zich kunnen dragen. Klinische onderzoeksgegevens over een nieuw optreden van HCC wijzen op hogere puntschattingen voor HCC nadat SVR werd bereikt met IFN-vrije behandelingen ten opzichte van behandelingen die IFN bevatten, ook wanneer wordt gestratificeerd op aanwezigheid van cirrose. Er werd echter erkend dat het in deze niet-gerandomiseerde vergelijking moeilijk is verstoring volledig uit te sluiten. Toch was men van oordeel dat de vergunninghouders het effect van behandelingen met DAA's op de incidentie en het type *de novo* HCC verder dienen te onderzoeken door middel van een prospectieve cohortstudie onder HCV-geïnfecteerde patiënten met gecompenseerde cirrose (CPT-A) zonder voorgeschiedenis van HCC die werden behandeld met DAA's. In dit onderzoek dienen de bekende risicofactoren voor HCC en de periodieke beeldvormende onderzoeken voor HCC-diagnose volgens de huidige Europese klinische richtsnoeren (EASL) prospectief te worden opgenomen. Een haalbaarheidsonderzoek naar het gebruik van bestaande gegevensbronnen voor dit doel dient uiterlijk 15 juni 2017 te worden ingediend voor beoordeling door het PRAC. Mocht het gebruik van bestaande gegevensbronnen niet haalbaar blijken, dan dient een voorstel voor een prospectieve verzameling van gegevens te worden ingediend.

Het PRAC was ook van oordeel dat 'het optreden van hepatocellulair carcinoom' en 'recidief van hepatocellulair carcinoom' moeten worden beschouwd als belangrijke potentiële risico's. Bovendien moeten 'patiënten met een voorgeschiedenis van HCC' worden beschouwd als ontbrekende informatie, aangezien deze populatie werd uitgesloten van beschikbare klinische proeven. Het risicobeheerplan van de relevante geneesmiddelen zal dienovereenkomstig worden aangepast.

Samenvattend was het PRAC van oordeel dat de baten-ricoverhouding van middelen die DAA's bevatten gunstig blijft, mits de wijzigingen in de voorwaarden van de handelsvergunningen worden opgenomen.

## Redenen voor de aanbeveling van het PRAC

Overwegende dat

- het PRAC de procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004, voortvloeiend uit gegevens over geneesmiddelenbewaking voor direct werkende antivirale middelen (DAA's) geïndiceerd voor de behandeling van chronische hepatitis C, in aanmerking heeft genomen;
- het PRAC het geheel aan gegevens die schriftelijk en tijdens de mondelinge toelichtingen door de vergunninghouders werden verstrekt met betrekking tot het risico op hepatitis B-reactivering en met betrekking tot de naar voren gebrachte bedenkingen na meldingen van hepatocellulair carcinoom bij patiënten die DAA's gebruiken, alsook de uitkomst van de bijeenkomst van de wetenschappelijke adviesgroep voor hiv/virusziekten heeft beoordeeld;
- het PRAC met betrekking tot HBV-reactivering concludeerde dat beschikbare gegevens bewijs leveren voor een risico op HBV-reactivering bij patiënten met een co-infectie met HBV/HCV die met DAA's worden behandeld voor chronische hepatitis C; het PRAC van oordeel was dat alle patiënten vóór aanvang van de behandeling met DAA's moeten worden gecontroleerd op infectie met het hepatitis B-virus; patiënten met co-infectie met HBV/HCV tijdens en na de behandeling moeten worden gecontroleerd volgens de huidige klinische richtsnoeren; in de productinformatie een waarschuwing zal worden opgenomen met informatie over het risico op hepatitis B-reactivering en deze aanbevelingen zullen worden weergegeven;
- het PRAC met betrekking tot het risico op recidief van HCC bij patiënten die DAA's gebruiken van oordeel was dat aanvullende gegevens nodig zijn over het effect van de behandeling met DAA's op de incidentie van HCC-recidief; alle vergunninghouders van DAA's een prospectief veiligheidsonderzoek dienen uit te voeren onder een goed omschreven groep patiënten op basis van een overeengekomen protocol waarin criteria voor deelname en follow-up zijn vastgelegd; een gezamenlijk onderzoek wordt aangemoedigd;
- het PRAC ook van mening was dat het effect van behandelingen met DAA's op de incidentie en het type *de novo* hepatocellulair carcinoom verder moet worden onderzocht door middel van een prospectieve cohortstudie onder HCV-geïnfecteerde patiënten met cirrose; een gezamenlijk onderzoek wordt aangemoedigd;

is het PRAC gezien het bovenstaande van oordeel dat de baten-risicoverhouding van direct werkende antivirale middelen gunstig blijft, mits de wijzigingen in de voorwaarden van de handelsvergunningen worden opgenomen.

Het PRAC adviseert daarom de wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunningen voor Daklinza, Exvier, Harvoni, Olysio, Sovaldi en Viekirax.

### **Advies en gedetailleerde toelichting van het CHMP betreffende de wetenschappelijke redenen voor de verschillen met de aanbeveling van het PRAC**

Na de aanbeveling van het PRAC te hebben beoordeeld, heeft het CHMP ingestemd met de algemene wetenschappelijke conclusies en de redenen voor de aanbeveling.

Overeenkomstig de aanbeveling van het PRAC dienen de vergunninghouders, om recidief van hepatocellulair carcinoom in verband met direct werkende antivirale middelen te beoordelen, een prospectief veiligheidsonderzoek uit te voeren op basis van een overeengekomen protocol waarin criteria voor deelname en follow-up van patiënten zijn vastgelegd in termen van tijdstip en controlemethode, waarbij gebruikgemaakt wordt van gegevens afkomstig van een cohort van een goed omschreven groep patiënten, en dienen de vergunninghouders de resultaten van dit onderzoek over te leggen.

Na verdere overweging van het voorgestelde tijdschema voor de indiening van het definitieve onderzoeksrapport en in aanmerking nemend dat het protocol uiterlijk 15 juni 2017 dient te worden ingediend, was het CHMP van oordeel dat de datum voor de indieningsdatum van het definitieve onderzoeksrapport moet worden uitgesteld tot het tweede kwartaal van 2021 zodat er voldoende tijd is om tot overeenstemming te komen over een gemeenschappelijk protocol en voldoende gegevens te verzamelen om adequaat op de wetenschappelijke vraag te kunnen inspelen.

De formulering van de voorwaarde bij de handelsvergunning is dienovereenkomstig gewijzigd.

Bovendien dienen de tussentijdse resultaten uiterlijk in het vierde kwartaal van 2019 te worden ingediend voor beoordeling door het PRAC.

Het risicobeheerplan dient binnen drie maanden na dit advies van het CHMP dienovereenkomstig te worden aangepast.

### ***Algemene conclusie***

Het CHMP is derhalve van oordeel dat de baten-risicoverhouding van Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi en Viekirax gunstig blijft, mits de wijzigingen in de productinformatie en in de hierboven beschreven voorwaarden worden opgenomen.

Het CHMP adviseert daarom de wijziging van de voorwaarden van de handelsvergunningen voor Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi en Viekirax.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd