

PRILOGA IV
ZNANSTVENI ZAKLJUČEK

Zdravilo nima več dovoljenja za promet

Znanstveni zaključki

Sočasna okužba z virusoma hepatitisa B (HBV) in hepatitisa C (HCV) zaradi prekrivajočih se načinov prenosa ni redek pojav. Znano je, da okužba z virusom hepatitisa C pri bolnikih s sočasno okužbo povzroči supresijo razmnoževanja virusa hepatitisa B. Virološki in imunološki vidiki sočasne okužbe s HBV/HCV niso popolnoma znani. Čeprav sta delovanje in napredovanje bolezni jeter pri dvojni okužbi na splošno hujši, je razmnoževanje virusa hepatitisa B v prisotnosti sočasne okužbe z virusom hepatitisa C pogosto zavrto. Priporočila Evropskega združenja za bolezni jeter (EASL) o zdravljenju hepatitisa C navajajo morebitno tveganje za reaktivacijo virusa hepatitisa B ob ali po odstranitvi virusa hepatitisa C.

Neposredno delujoče protivirusne učinkovine ciljno delujejo proti določenim nestrukturnim beljakovinam virusa hepatitisa C in povzročijo motnje virusnega razmnoževanja in okužbe. Zaradi njihove večje učinkovitosti proti virusu hepatitisa C in odsotnosti delovanja proti virusu hepatitisa B je tveganje za reaktivacijo HBV večje pri novih shemah zdravljenja HCV, ki so v praksi s predhodno odobrenimi zdravili za zdravljenje HCV na podlagi interferonov močnejše. V primerih iz literature (Balagopal in drugi, 2015; Collins in drugi, 2015; Ende in drugi, 2015) so opisovali porast virusnega bremena HBV po hitrem znižanju virusnega bremena HCV pri bolnikih, zdravljenih z neposredno delujočimi protivirusnimi učinkovinami v shemah zdravljenja brez interferonov, še drugi primeri pa so navedeni v sistemu EudraVigilance. Nekateri ugotovljeni primeri z neposredno delujočimi protivirusnimi učinkovinami so imeli resne izide, s poslabšanjem jetrnega statusa in vsaj enim primerom, ko je bolnik potreboval presaditev jeter.

Razmnoževanje virusa hepatitisa B po začetku zdravljenja z neposredno delujočimi protivirusnimi učinkovinami zaradi okužbe z virusom hepatitisa C v informacijah o zdravilu za trenutno odobrena zdravila trenutno ni opisano. Glede na resnost opisanih dogodkov, potrebo po posegu v razmnoževanje virusa hepatitisa B in biološko verjetnost razmnoževanja je bilo ocenjeno, da so potrebne nadaljnje preiskave. Trenutni napotitveni postopek je sprožila Evropska komisija, da bi omogočila nadaljnjo preiskavo tveganja za razmnoževanje virusa hepatitisa B po začetku zdravljenja z neposredno delujočimi protivirusnimi učinkovinami in priporočila ustrezne ukrepe za zmanjšanje tveganja.

Po začetku tega pregleda so rezultati studije (Reig in drugi, 2016), opravljene med oktobrom 2014 in decembrom 2015 na oddelkih za hepatologijo štirih španskih univerzitetnih bolnišnic pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C in anamnezo hepatocelularnega karcinoma, zdravljenih z neposredno delujočimi protivirusnimi učinkovinami, pokazali nepričakovano hiter ponovni pojav hepatocelularnega karcinoma.

Ocenjeno je bilo, da je treba poleg reaktivacije virusa hepatitisa B podrobneje preučiti tudi tveganje za hepatocelularni karcinom in da je treba razmisliti o ustreznih ukrepih za optimizacijo varne in učinkovite uporabe teh zdravil. Evropska komisija je zato aprila 2016 razširila obseg postopka in vanj vključila še upoštevanje drugih podatkov za oceno tveganja za hepatocelularni karcinom in njegovega učinka na razmerje med tveganji in koristmi za vse neposredno delujoče protivirusne učinkovine pri zdravljenju kroničnega hepatitisa C.

Ker sta obe zahtevi za sprožitev postopka posledica vrednotenja podatkov, ki izhajajo iz dejavnosti farmakovigilance, je Evropska komisija zaprosila Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP), da sprejme mnenje na podlagi priporočila Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC).

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Odbor PRAC je v svoji oceni upošteval vse podatke, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, ter literaturo in dodatne informacije znanstvene svetovalne skupine v zvezi s tveganjem za reaktivacijo hepatitisa B ter s ponovitvijo in pojavom hepatocelularnega karcinoma.

Reaktivacija virusa hepatitisa B

Kar zadeva tveganje za reaktivacijo hepatitisa B, so informacije o reaktivaciji hepatitisa B, ki jih je mogoče pridobiti iz zaključenih kliničnih preskušanj, omejene, saj je bila okužba s kroničnim hepatitisom B (HbSAg+) na splošno izključitveno merilo kriterij, zbiranje podatkov o serologiji HBV in DNK pa v programu razvoja neposredno delujočih protivirusnih učinkovin ni bilo obvezno. Zato podatki o reaktivaciji virusa hepatitisa B z neposredno delujočimi protivirusnimi učinkovinami večinoma izhajajo iz obdobja trženja.

Razpoložljivi podatki dokazujejo, da do reaktivacije razmnoževanja virusa hepatitisa B lahko pride pri zdravljenju kronične aktivne okužbe z virusom hepatitisa C s katero koli obliko učinkovitega zdravljenja pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in C. Do reaktivacije večinoma lahko pride pri preiskovancih z zaznavno ravnijo HBsAg in aktivnim razmnoževanjem virusa hepatitisa B katere koli ravni, kot se določi z merljivimi ravnmi HBV-DNK, lahko pa se pojavi tudi pri preiskovancih brez zaznavne ravni HBsAg, a z zaznavnimi protitelesi proti HbC, od katerih jih ima lahko majhen odstotek spremenljive ravni aktivnega razmnoževanja virusa hepatitisa B.

Čeprav so v literaturi opisani resni in celo smrtni primeri reaktivacije HBV, razpoložljivi podatki kažejo, da je reaktivacija razmnoževanja HBV večinoma blaga in brez kliničnih posledic. Vpliva značilnosti kronične okužbe z virusom hepatitisa C, kot so genotip HCV, virusno breme in histopatološki stadij, na tveganje za pojav reaktivacije HBV iz razpoložljivih podatkov ni bilo mogoče razjasniti. Domneva pa se lahko, da imajo bolniki z napredovalo boleznijo jeter večje tveganje za resne klinične zaplete, če pride do reaktivacije HBV. Na splošno je do reaktivacije prišlo kmalu po začetku zdravljenja, in sicer na način, ki nakazuje vzporednico s hitrim zmanjšanjem virusnega bremena HCV, kar je značilno za dinamiko virusnega bremena pri neposredno delujočih protivirusnih učinkovinah.

Na splošno je odbor PRAC menil, da obstajajo dokazi o tveganju za reaktivacijo HBV pri bolnikih s sočasno okužbo s HBV/HCV, zdravljenih z neposredno delujočimi protivirusnimi učinkovinami, zato je treba reaktivacijo HBV pri bolnikih s sočasno okužbo upoštevati kot pomembno ugotovljeno tveganje, ki ga je treba skrbno spremljati z rutinskimi dejavnostmi za zmanjševanje tveganja.

Odbor PRAC je za zmanjševanje tveganja za reaktivacijo HBV priporočil presejalno testiranje vseh bolnikov za okužbo z virusom hepatitisa B pred začetkom zdravljenja z neposredno delujočimi protivirusnimi učinkovinami, bolnike s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in C pa je treba spremljati in voditi v skladu s trenutnimi kliničnimi smernicami. Informacije o zdravilu morajo odražati te smernice in zdravstvene delavce obveščati o tem tveganju. Poleg tega je treba bolnikom svetovati, naj se obrnejo na zdravnika, če so bili kdaj okuženi z virusom hepatitisa B, saj je potrebno skrbno spremljanje.

Hepatocelularni karcinom

Kar zadeva pregled hepatocelularnega karcinoma pri zdravljenju z neposredno delujočimi protivirusnimi učinkovinami, so od imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom zahtevali, naj opravijo celovit pregled vseh razpoložljivih podatkov iz kliničnih preskušanj, opazovalnih študij, spontanah poročil in objavljene literature o hepatocelularnem karcinomu pri bolnikih s kroničnim hepatitisom C po zdravljenju z neposredno delujočimi protivirusnimi učinkovinami.

Reig in drugi, (2016) so v študiji dokazali signal za ponovitev hepatocelularnega karcinoma pri bolnikih, zdravljenih z neposredno delujočimi protivirusnimi učinkovinami, do podobnih rezultatov pa so prišli tudi Conti in drugi, (2016). Drugi objavljeni podatki iz večjih kohort teh izsledkov niso podprli (Pol in drugi, 2016). Vendar te kohorte bodisi niso bile zasnovane za ocenjevanje ponovitve hepatocelularnega karcinoma, kot je bilo pri kohorti ANRS CO22 HEPATHER, bodisi so vključevale omejeno število bolnikov s predhodnim hepatocelularnim karcinomom, ki so dosegli popoln radiološki odziv in so se v nadaljevanju zdravili z neposredno delujočimi protivirusnimi učinkovinami, kot je bilo pri kohorti ANRS CO12 CirVir.

Na splošno je odbor PRAC ocenil, da so potrebne nadaljnje študije za podrobnejšo opredelitev tveganja za ponovitev hepatocelularnega karcinoma, povezanega z neposredno delujočimi protivirusnimi učinkovinami, s čimer bi ocenili preostale negotovosti za ta morebitna tveganja in sprejeli sklep o potrebi po dodatnem svetovanju o kliničnem vodenju. Ob upoštevanju vseh razpoložljivih podatkov je odbor PRAC menil, da morajo imetniki dovoljenj za promet z zdravilom opraviti prospektivno študijo varnosti in predložiti njene rezultate, in sicer z uporabo podatkov iz kohorte dobro opredeljene skupine bolnikov na podlagi dogovorjenega protokola, ki določa merila za vključitev in spremljanje bolnikov glede časa in metode presejalnega testiranja. Protokol te študije morajo poslati odboru PRAC do 15. junija 2017, končne rezultate študije pa do zadnjega četrtertletja 2019.

Na podlagi izsledkov študije, ki so jo opravili Reig in drugi, so bili izraženi pomisleki o pojavu hepatocelularnega karcinoma *de novo* pri bolnikih s cirozo zaradi okužbe z virusom hepatitisa C, zdravljenih z neposredno delujočimi protivirusnimi učinkovinami. Kaj je pri teh bolnikih lahko prisoten še ne diagnosticiran hepatocelularni karcinom. Podatki iz kliničnih preskušanj o pojavnosti novega hepatocelularnega karcinoma kažejo višje točkovne ocene za hepatocelularni karcinom po dosegu trajnega virološkega odziva pri shemah, ki ne vsebujejo interferonov, kot pri shemah, ki vsebujejo interferone, tudi pri stratifikaciji glede na prisotnost ciroze. Vendar je bilo priznано, da je bilo v tej nerandomizirani primerjavi težko popolnoma na zornih zavajajoče dejavnike. Kljub temu je bilo ocenjeno, da morajo imetniki dovoljenj za promet z zdravilom podrobneje raziskati vpliv zdravljenja z neposredno delujočimi protivirusnimi učinkovinami na pojavnost in vrsto hepatocelularnih karcinomov *de novo*, in sicer s prospektivno kohortno študijo pri bolnikih, okuženih z virusom hepatitisa C, s kompenzirano cirozo (CPT-A) brez anamneze hepatocelularnega karcinoma in zdravljenih z neposredno delujočimi protivirusnimi učinkovinami. Raziskava mora prospektivno vključiti znane dejavnike tveganja za hepatocelularni karcinom in redno slikanje zaradi diagnoze hepatocelularnega karcinoma v skladu s trenutnimi evropskimi kliničnimi smernicami (EASL). Oceno izvedljivosti uporabe obstoječih podatkovnih virov za ta namen je treba odboru PRAC predložiti v ocenjevanje do 15. junija 2017. Če se izkaže, da uporaba obstoječih podatkovnih virov ni izvedljiva, je treba podati predlog za prospektivno zbiranje podatkov.

Odbor PRAC je menil tudi, da je treba pojav hepatocelularnega karcinoma in ponovni pojav hepatocelularnega karcinoma šteti za pomembni morebitni tveganji. Poleg tega je treba bolnike s predhodnim hepatocelularnim karcinomom šteti za manjkajoče podatke, saj je bila ta populacija izključena iz razpoložljivih kliničnih preskušanj. V skladu s tem se bodo posodobili načrt za obvladovanje tveganj (RMP) za zadevna zdravila.

Odbor PRAC je zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil, ki vsebujejo neposredno delujoče protivirusne učinkovine, še naprej ugodno, če se upoštevajo spremembe pogojev dovoljenj za promet z zdravilom.

Podlaga za priporočilo odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je obravnaval postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004, ki je bil na podlagi farmakovigilančnih podatkov sprožen za neposredno delujoče protivirusne učinkovine, indicirane za zdravljenje kroničnega hepatitisa C;
- odbor PRAC je pregledal vse podatke, ki so jih pisno in z ustno obrazložitvijo predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom v povezavi s tveganjem za reaktivacijo hepatitisa B in s pomisleki, ki so se pojavili med poročili o hepatocelularnem karcinomu pri bolnikih, ki uporabljajo neposredno delujoče protivirusne učinkovine, ter izid sestanka znanstvene svetovalne skupine o HIV/virusnih boleznih;
- glede reaktivacije HBV je odbor PRAC zaključil, da razpoložljivi podatki dokazujejo tveganje za reaktivacijo HBV pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in C, zdravljenih z neposredno delujočimi protivirusnimi učinkovinami zaradi hepatitisa C. Odbor PRAC je menil, da je treba vse bolnike pred začetkom zdravljenja z neposredno delujočimi protivirusnimi učinkovinami presejalno testirati za okužbo z virusom hepatitisa B. Bolnike s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B in C je treba spremljati med zdravljenjem in po njem v skladu s trenutnimi kliničnimi smernicami. Informacije o zdravilu bodo vključevale opozorilo za obveščanje o tveganju za reaktivacijo hepatitisa B in bodo odražale ta priporočila;
- glede tveganja za ponovitev hepatocelularnega karcinoma pri bolnikih, ki se zdravijo z neposredno delujočimi protivirusnimi učinkovinami je odbor PRAC menil, da so potrebni nadaljnji podatki o vplivu zdravljenja z neposredno delujočimi protivirusnimi učinkovinami na pojavnost ponovitve hepatocelularnega karcinoma. Vsi imetniki dovoljenja za promet z zdravili z neposredno delujočimi protivirusnimi učinkovinami bodo opravili prospektivno študijo varnosti pri dobro opredeljeni skupini bolnikov na podlagi dogovorjenega protokola, ki določa merila za vključitev in spremljanje preizkušarjev. Priporoča se izvedba skupne študije;
- odbor PRAC je menil tudi, da je treba podrobneje preučiti vpliv zdravljenja z neposredno delujočimi protivirusnimi učinkovinami na pojavnost in vrsto hepatocelularnega karcinoma *de novo* s prospektivno kohortno študijo pri bolnikih, okuženih z virusom hepatitisa C, ki imajo cirozo. Priporoča se izvedba skupne študije;

odbor PRAC meni, da je razmerje med tveganji in koristmi neposredno delujočih protivirusnih učinkovin še naprej ugodno, če se upoštevajo spremembe pogojev dovoljenj za promet z zdravilom.

Odbor PRAC zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi in Viekirax.

Mnenje odbora CHMP in podrobna obrazložitev znanstvene podlage za odstopanja od priporočila odbora PRAC

Podoben ko je odbor CHMP pregledal priporočilo odbora PRAC, se je strinjal s splošnimi znanstvenimi zaključki in podlago za priporočilo.

Da bi ovrednotili ponovitev hepatocelularnega karcinoma, povezano z neposredno delujočimi protivirusnimi učinkovinami, bodo imetniki dovoljenj za promet z zdravilom v skladu s priporočilom odbora PRAC opravili prospektivno študijo varnosti in predložili njene rezultate, in sicer z uporabo podatkov iz kohorte dobro opredeljene skupine bolnikov na podlagi dogovorjenega protokola, ki določa merila za vključitev in spremljanje bolnikov glede časa in metode presejalnega testiranja.

Odbor CHMP je po ponovni preučitvi časovnic, predlaganih za predložitev končnega študijskega poročila, in z upoštevanjem, da je treba protokol predložiti do 15. junija 2017, menil, da je treba

datum za predložitev končnega študijskega poročila preložiti na drugo četrtoletje leta 2021, kar bo omogočilo dovolj časa za dogovor o skupnem protokolu in zbiranje zadostne količine podatkov, ki bodo ustrezno odgovorili na znanstveno vprašanje.

Besedilo pogoja dovoljenja za promet z zdravilom je bilo ustrezno spremenjeno.

Poleg tega je treba vmesne rezultate odboru PRAC predložiti v ocenjevanje do zadnjega četrtoletja leta 2019.

Načrt za obvladovanje tveganja je treba ustrezno posodobiti v treh mesecih po izdaji tega mnenja odbora CHMP.

Splošni zaključek

Odbor CHMP posledično meni, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi in Viekirax še naprej ugodno, če se upoštevajo zgoraj opisane spremembe informacij o zdravilu in pogojev.

Zato priporoča spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravili Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi in Viekirax.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet