

## **ANHANG IV**

### **WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN**

## Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Aufgrund der sich überschneidenden Übertragungsmodi sind Koinfektionen mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV) und dem Hepatitis-C-Virus (HCV) nichts Ungewöhnliches. Die HCV-Infektion führt bei koinfizierten Patienten nachweislich zur Unterdrückung der HBV-Replikation. Die virologischen und immunologischen Aspekte der HBV/HCV-Koinfektion sind nicht vollständig bekannt. Aktivität und Progression der Lebererkrankung sind zwar bei Vorliegen einer Doppelinfection im Allgemeinen schwerer, die HBV-Replikation wird bei Vorliegen einer HCV-Koinfektion aber oft unterdrückt. In den Empfehlungen der Europäischen Lebergesellschaft (European Association for the Study of the Liver – EASL) zur Behandlung von Hepatitis C wird auf das potenzielle Risiko der HBV-Reaktivierung während oder nach einer HCV-Clearance verwiesen.

Direkt wirkende antivirale Substanzen (Direct-acting antiviral agents – DAA) zielen auf spezifische nicht strukturelle Proteine des Hepatitis-C-Virus ab und führen zu einer Unterbrechung der Virusreplikation und -infektion. Angesichts der höheren Wirksamkeit gegen HCV und des Mangels an Anti-HBV-Aktivität könnte bei neueren HCV-Therapien ein größeres Risiko einer HBV-Reaktivierung bestehen als bei den zuvor zugelassenen HCV-Therapien auf der Basis von Interferon. In der Literatur (Balagopal et al., 2015; Collins et al., 2015; Ende et al., 2015) wurden Fälle einer Zunahme der HBV-Viruslast nach schneller Abnahme einer HCV-Viruslast bei Patienten beschrieben, die in interferonfreien Therapien mit direkt wirkenden antiviralen Substanzen (DAA) behandelt wurden, und in EudraVigilance wurden weitere Fälle identifiziert. In einigen der identifizierten Fälle mit DAA-Therapie waren die Ergebnisse schwerwiegend: Der Leberstatus verschlechterte sich, und in mindestens einem Fall benötigte der Patient eine Lebertransplantation.

In den Produktinformationen der aktuell zugelassenen Produkte wird derzeit nicht darauf eingegangen, dass es nach Beginn der Behandlung einer HCV-Infektion mit DAA zu einer HBV-Replikation kommen kann, und angesichts der Schwere der beschriebenen Ereignisse, der Notwendigkeit einer Intervention bei einer HBV-Replikation und der biologischen Plausibilität der Replikation wurde die Auffassung vertreten, dass eine weitere Untersuchung gerechtfertigt ist. Das derzeitige Befassungsverfahren wurde durch die Europäische Kommission ausgelöst, um eine weitere Untersuchung des Risikos einer Hepatitis-B-Virus-Replikation nach Beginn der Behandlung mit DAA zu ermöglichen und geeignete Maßnahmen zur weitestgehenden Verringerung des Risikos zu empfehlen.

Nach der Einleitung dieser Prüfung deuteten Ergebnisse aus einer Studie (Reig et al. 2016), die zwischen Oktober 2014 und Dezember 2015 in hepatologischen Abteilungen von vier spanischen Universitätskliniken an mit DAA behandelten Patienten mit chronischer Hepatitis C und einem stattgehabten hepatozellulären Karzinom (Hepatocellular carcinoma – HCC) durchgeführt wurden, auf ein unerwartet frühes HCC-Rezidivieren hin.

Es wurde die Auffassung vertreten, dass zusätzlich zur Hepatitis-B-Virus-Reaktivierung das Risiko eines hepatozellulären Karzinoms weiter untersucht werden sollte und angemessene Maßnahmen zur Optimierung der sicheren und wirksamen Anwendung dieser Arzneimittel erwogen werden sollten. Die Europäische Kommission hat daher im April 2016 den Rahmen des Verfahrens ausgeweitet, um die Berücksichtigung anderer Daten zur Bewertung des Risikos eines hepatozellulären Karzinoms und dessen Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis für alle DAA bei der Behandlung einer chronischen Hepatitis C zu ermöglichen.

Da beide Ersuchen um das ausgelöste Verfahren aufgrund der Bewertung von Daten aus Pharmakovigilanz-Aktivitäten erfolgten, wurde seitens der Europäischen Kommission verlangt, dass die Stellungnahme vom Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use – CHMP) auf Grundlage einer Empfehlung des Beratenden Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment – PRAC) zu verabschieden ist.

## **Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC**

Bei seiner Bewertung hat der PRAC alle von den Inhabern einer Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Daten sowie Literatur und zusätzliche Informationen einer wissenschaftlichen Beratergruppe in Bezug auf das Risiko einer Hepatitis-B-Reaktivierung und das Wiederauftreten und Auftreten eines hepatozellulären Karzinoms berücksichtigt.

### ***Reaktivierung des Hepatitis-B-Virus***

Da die chronische Hepatitis-B-Infektion (HBsAg+) im Allgemeinen als Ausschlusskriterium angesehen wurde und die Erfassung von Daten zur HBV-Serologie und -DNA im DAA-Entwicklungsprogramm nicht obligatorisch war, gibt es aus den abgeschlossenen klinischen Prüfungen nur begrenzte Informationen bezüglich des Risikos einer Hepatitis-B-Reaktivierung. Daher stammen die Daten zur HBV-Reaktivierung durch DAA größtenteils aus der Zeit nach der Markteinführung.

Die verfügbaren Daten zeigen, dass die Reaktivierung der HBV-Replikation im Kontext der Behandlung einer aktiven chronischen HCV-Infektion bei jeder Form einer wirksamen Behandlung von Patienten mit einer Koinfektion mit HBV und HCV auftreten kann. Die Reaktivierung kann meist bei Personen mit nachweisbarem HBsAg und aktiver HBV-Replikation jeder Stufe auftreten, was sich durch messbare HBV-DNA-Werte nachweisen lässt, sie kann aber auch bei Personen ohne nachweisbarem HBsAg, aber mit nachweisbarem Anti-HBc-Antikörper auftreten, von denen ein kleiner Prozentsatz auch variable Stufen einer aktiven HBV-Replikation haben kann.

Obwohl in der Literatur Fälle einer HBV-Reaktivierung mit schwerem oder sogar tödlichem Verlauf beschrieben sind, weisen die verfügbaren Daten darauf hin, dass die Reaktivierung der HBV-Replikation überwiegend leicht und ohne klinische Folgen sein könnte. Die Auswirkungen der Merkmale einer chronischen HCV-Infektion, wie der HCV-Genotyp, die Viruslast und das histopathologische Staging auf das Risiko des Auftretens einer HBV-Reaktivierung konnten anhand der verfügbaren Daten nicht geklärt werden. Es kann aber angenommen werden, dass Patienten mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung ein höheres Risiko schwerer klinischer Komplikationen haben können, sollte es zu einer HBV-Reaktivierung kommen. Im Allgemeinen trat die Reaktivierung kurz nach Einleitung der Behandlung in einem Muster auf, das auf einen Zusammenhang mit der schnellen Senkung der HCV-Viruslast hindeutet, die kennzeichnend für die Viruslastdynamik bei DAA ist.

Der PRAC war insgesamt der Auffassung, dass es Beweise für ein Risiko einer HBV-Reaktivierung bei Patienten mit HBV/HCV-Koinfektion gibt, die mit DAA behandelt werden, und dass daher die HBV-Reaktivierung koinfizierter Patienten als ein wichtiges erkanntes Risiko angesehen werden sollte, das während der Routineaktivitäten zur weitestgehenden Risikoverringering genau beobachtet werden sollten.

Der PRAC hat zur weitestgehenden Verringerung des Risikos einer HBV-Reaktivierung empfohlen, dass alle Patienten vor Einleitung einer Behandlung mit DAA auf eine HBV-Infektion untersucht werden sollten und dass Patienten, die eine HBV/HCV-Koinfektion aufweisen, gemäß den aktuellen klinischen Leitlinien überwacht und versorgt werden sollten. Die Produktinformation sollte diese Empfehlungen widerspiegeln und medizinische Fachkräfte über dieses Risiko in Kenntnis setzen. Außerdem sollten Patienten darauf hingewiesen werden, ihren Arzt zu kontaktieren, wenn sie in der Vergangenheit eine HBV-Infektion hatten, da dann eine genaue Überwachung erforderlich ist.

### ***Hepatozelluläres Karzinom***

Hinsichtlich der Überprüfung des Auftretens von HCC bei DAA-Behandlung wurden die Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen aufgefordert, eine umfangreiche Überprüfung aller verfügbaren

Daten aus klinischen Prüfungen, Beobachtungsstudien, Spontanmeldungen und veröffentlichter Literatur zu HCC bei Patienten mit chronischer Hepatitis C nach der Behandlung mit DAA durchzuführen.

Eine Studie von Reig et al. (2016) zeigte einen Hinweis auf das Rezidivieren von HCC bei mit DAA behandelten Patienten; ähnliche Ergebnisse ergaben sich bei Conti et al. (2016). Von anderen veröffentlichten Daten aus größeren Kohorten wurden die Ergebnisse nicht unterstützt (Pol et al, 2016). Diese Kohorten waren aber entweder nicht auf die Bewertung des Rezidivierens von HCC ausgelegt, wie im Fall der Kohorte ANRS CO22 HEPATHER, oder sie umfassten eine begrenzte Zahl von Patienten mit stattgehabter HCC, die die komplette radiologische Response erreicht hatten und anschließend mit DAA behandelt wurden, wie dies bei der Kohorte ANRS CO12 CirVir der Fall war.

Der PRAC war insgesamt der Auffassung, dass weitere Studien zur weiteren Charakterisierung des HCC-Rezidivrisikos im Zusammenhang mit DAA angebracht seien, um die verbliebenen Unsicherheiten hinsichtlich dieses potenziellen Risikos auszuräumen und eine Schlussfolgerung zum Bedarf zusätzlicher Empfehlungen zur klinischen Behandlung zu ziehen. Nach Berücksichtigung aller verfügbaren Daten war der PRAC der Ansicht, dass die Inhaber einer Genehmigung für das Inverkehrbringen eine prospektive Unbedenklichkeitsstudie durchführen und deren Ergebnisse vorlegen sollten, die auf Daten basiert, die anhand einer aus einer klar definierten Gruppe von Patienten bestehenden Kohorte gewonnen wurden. Für diese Studie sollte ein vereinbartes Protokoll gelten, das Kriterien für die Aufnahme und Nachbeobachtung von Patienten in Bezug auf den Zeitpunkt und die Screening-Methode festlegt. Das Protokoll dieser Studie ist dem PRAC bis zum 15. Juni 2017 vorzulegen, und die abschließenden Studienergebnisse sind bis zum 4. Quartal 2019 einzureichen.

Aufgrund der Ergebnisse der von Reig et al. veröffentlichten Studie wurden auch Bedenken hinsichtlich der Entwicklung eines *De-novo*-HCC bei zirrhotischen HCV-Patienten erhoben, die mit DAA behandelt wurden, da bei diesen Patienten ein noch nicht diagnostiziertes HCC vorliegen könnte. Daten aus klinischen Prüfungen zur Inzidenz eines neu auftretenden HCC zeigen höhere Punktschätzungen für HCC nach Erreichen der SVR bei IFN-freien Therapien im Vergleich zu IFN-haltigen Therapien, auch bei Stratifikation nach Vorliegen einer Zirrhose. Allerdings wird eingeräumt, dass es schwierig ist, den Konfundierungseffekt in diesem nicht randomisierten Vergleich vollständig unter Kontrolle zu halten. Dennoch wurde die Auffassung vertreten, dass die Auswirkungen der DAA-Therapien auf die Inzidenz und den Typ des *De-novo*-HCC durch die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen in Form einer prospektiven Kohortenstudie an HCV-infizierten Patienten mit kompensierter Zirrhose (CPT-A) ohne stattgehabtem HCC, die mit DAA behandelt wurden, weiter untersucht werden sollte. Die Untersuchungen sollten prospektiv die bekannten Risikofaktoren für HCC und die wiederkehrende Bildprüfung zur HCC-Diagnose nach den aktuellen europäischen Leitlinien der klinischen Praxis (EASL) aufgreifen. Eine Machbarkeitsstudie zur Verwendung vorhandener Datenquellen zu diesem Zweck ist dem PRAC bis zum 15. Juni 2017 zur Beurteilung vorzulegen. Sollte sich die Verwendung vorhandener Datenquellen als nicht machbar erweisen, sollte ein Vorschlag für eine prospektive Sammlung von Daten unterbreitet werden.

Der PRAC war außerdem der Ansicht, dass „Entstehung eines hepatozellulären Karzinoms“ und „Rezidiv eines hepatozellulären Karzinoms“ als wichtige potenzielle Risiken zu betrachten sind. Außerdem ist „Patienten mit vorangegangenem HCC“ als fehlende Information zu betrachten, da diese Population aus vorliegenden klinischen Prüfungen ausgeschlossen war. Der RMP der entsprechenden Arzneimittel wird entsprechend aktualisiert werden.

Schlussfolgernd gelangte der PRAC zu der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von DAA-haltigen Arzneimitteln vorbehaltlich der Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen positiv bleibt.

## **Begründung für die Empfehlung des PRAC**

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtigte das Verfahren nach Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 aufgrund von Daten zur Pharmakovigilanz von direkt wirkenden antiviralen Substanzen (DAA), die für die Behandlung einer chronischen Hepatitis C indiziert sind.
- Der PRAC prüfte die Gesamtheit der in schriftlicher Form und während der mündlichen Erläuterungen durch die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Informationen bezüglich des Risikos einer Hepatitis-B-Reaktivierung und der Bedenken, die nach Meldungen über hepatozelluläre Karzinome bei mit DAA behandelten Patienten aufgetreten waren, sowie die Ergebnisse des Treffens der wissenschaftlichen Beratergruppe zu HIV/Viruserkrankungen.
- Bezüglich der HBV-Reaktivierung kam der PRAC zu dem Schluss, dass die verfügbaren Daten den Nachweis erbracht haben, dass bei Patienten mit HBV/HCV-Koinfektion, die aufgrund einer chronischen Hepatitis C mit DAA behandelt werden, das Risiko einer HBV-Reaktivierung besteht. Der PRAC war der Ansicht, dass alle Patienten vor Einleitung einer Behandlung mit DAA auf eine Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus untersucht werden sollten. Patienten mit HBV/HCV-Koinfektion sollten während und nach der Behandlung entsprechend den aktuellen Leitlinien zur klinischen Praxis überwacht werden. Die Produktinformation wird eine Warnung enthalten, die über das Risiko einer Hepatitis-B-Reaktivierung informiert, und diese Empfehlungen widerspiegeln.
- In Bezug auf das HCC-Rezidivrisiko bei Patienten, die mit DAA behandelt werden, war der PRAC der Auffassung, dass weitere Daten zu den Auswirkungen der DAA-Behandlung auf die Inzidenz von HCC-Rezidiven erforderlich sind. Alle Inhaber von Genehmigungen für das Inverkehrbringen von DAA sollten eine prospektive Unbedenklichkeitsstudie an einer klar definierten Gruppe von Patienten auf der Basis eines vereinbarten Protokolls durchführen, das Kriterien für die Aufnahme und Nachbeobachtung von Patienten festlegt. Es wird eine gemeinsame Studie angeregt.
- Der PRAC war außerdem der Auffassung, dass die Auswirkungen der DAA-Behandlung auf die Inzidenz und den Typ des de novo auftretenden hepatozellulären Karzinoms im Rahmen einer prospektiven Kohortenstudie an HCV-infizierten Patienten mit Zirrhose weiter untersucht werden sollten. Es wird eine gemeinsame Studie angeregt.

Angesichts des Genannten ist der PRAC der Meinung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von direkt wirkenden antiviralen Substanzen vorbehaltlich der Änderung der Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen weiterhin positiv ist.

Daher empfiehlt der PRAC die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi und Viekirax.

## **Stellungnahme des CHMP und detaillierte Erläuterung der wissenschaftlichen Gründe für die Abweichungen von der Empfehlung des PRAC**

Nach Prüfung der Empfehlung des PRAC stimmte der CHMP den wissenschaftlichen Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung zu.

In Übereinstimmung mit der Empfehlung des PRAC sollten die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen zur Beurteilung des Rezidivierens hepatozellulärer Karzinome im Zusammenhang mit direkt wirkenden antiviralen Substanzen eine prospektive Unbedenklichkeitsstudie durchführen und deren Ergebnisse vorlegen, die auf Daten basiert, die anhand einer aus einer klar definierten Gruppe

von Patienten bestehenden Kohorte gewonnen wurden. Für diese Studie sollte ein vereinbartes Protokoll gelten, das Kriterien für die Aufnahme und Nachbeobachtung von Patienten in Bezug auf den Zeitpunkt und die Screening-Methode festlegt.

Nach weiterer Erwägung der für die Einreichung des abschließenden Studienberichts vorgeschlagenen Fristen und unter Berücksichtigung der Tatsache, dass das Protokoll bis zum 15. Juni 2017 vorzulegen ist, vertrat der CHMP die Auffassung, dass das Datum für die Einreichung des abschließenden Studienberichts auf das 2. Quartal 2021 verschoben werden sollte, um genügend Zeit für die Verabschiedung eines gemeinsamen Protokolls und die Sammlung ausreichender Daten für die angemessene Beantwortung der wissenschaftlichen Frage zu haben.

Die Formulierung der Bedingung für die Genehmigung für das Inverkehrbringen ist entsprechend geändert worden.

Darüber hinaus sollten bis zum 4. Quartal 2019 Zwischenergebnisse zur Beurteilung durch den PRAC eingereicht werden.

Der RMP sollte innerhalb von drei Monaten nach dieser Stellungnahme des CHMP entsprechend aktualisiert werden.

### ***Gesamtschlussfolgerung***

Im Ergebnis erachtet der CHMP das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi und Viekirax vorbehaltlich der Änderung der Produktinformationen und der oben genannten Bedingungen als weiterhin positiv.

Daher empfiehlt der CHMP die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi und Viekirax.