

PRÍLOHA IV
VEDECKÉ ZÁVERY

Vedecké závery

Koinfekcia vírusom hepatitídy B (HBV) a vírusom hepatitídy C (HCV) nie je vzhľadom na prekrývajúce sa spôsoby prenosu neobvyklá. Je známe, že infekcia HCV spôsobuje potlačenie replikácie HBV u koinfikovaných pacientov. Virologické a imunologické aspekty koinfekcie vírusmi HBV a HCV ešte nie sú úplne pochopené. Hoci aktivita a progresia ochorenia pečene sú väčšinou v prítomnosti dvojitej infekcie závažnejšie, replikácia HBV je v prítomnosti koinfekcie HCV často potlačená. V odporúčaniach Európskej asociácie pre štúdium pečene (EASL) týkajúcich sa liečby hepatitídy C sa odkazuje na potenciálne riziko reaktívácie HBV v priebehu klírensu HCV alebo po ňom.

Priamo pôsobiace antivirotiká (DAA) sa zameriavajú na špecifické neštrukturálne proteíny vírusu hepatitídy C, čo vedie k narušeniu vírusovej replikácie a infekcie. Vzhľadom na silnejší účinok novších liečebných režimov proti HCV a nedostatočnú účinnosť proti HBV v porovnaní s liečbami proti HCV založenými na interferónoch, ktoré boli schválené v minulosti, môže byť riziko reaktívácie HBV vyššie. V literatúre (Balagopal et al., 2015, Collins et al., 2015, Ende et al., 2015) sa opisovali prípady zvýšenia vírusovej záťaže HBV po rapidnom znížení vírusovej záťaže HCV u pacientov liečených priamo pôsobiacimi antivirotikami (DAA) v režimoch bez interferónov a ďalšie prípady boli identifikované v databáze EudraVigilance. Niektoré identifikované prípady liečby pomocou DAA mali závažné následky so zhoršením stavu pečene a minimálne v jednom prípade bola u pacienta potrebná transplantácia pečene.

Replikácia HBV po začatí liečby infekcie HCV pomocou DAA nie je v súčasnosti opísaná v informáciách o lieku pre lieky, ktoré sú v súčasnosti povolené a vzhľadom na závažnosť opísaných udalostí, nutnosť intervencie v prípade replikácie HBV a biologickú prijateľnosť replikácie sa usúdilo, že ďalšie skúmanie je oprávnené. Európska komisia (EK) iniciovala súčasné konanie o postúpenej veci s cieľom umožniť ďalšie skúmanie rizika replikácie vírusu hepatitídy B po začatí liečby pomocou DAA a odporučiť akékoľvek vhodné opatrenie na minimalizovanie tohto rizika.

Po začatí tohto preskúmania z výsledkov štúdie (Reig et al., 2016) vykonávanej od októbra 2014 do decembra 2015 na hepatologických oddeleniach štyroch španielskych univerzitných nemocníc u pacientov s chronickou hepatitídou C a hepatocelulárnym karcinómom (HCC) v anamnéze, liečených pomocou DAA, vyplýva neočakávane skorá rekurencia HCC.

Usúdilo sa, že okrem reaktívácie vírusu hepatitídy B by sa malo ďalej skúmať aj riziko hepatocelulárneho karcinómu a malo by sa zväžiť prijatie primeraných opatrení na optimalizáciu bezpečného a účinného používania týchto liekov. Európska komisia preto v apríli 2016 rozšírila rozsah tohto konania s cieľom umožniť zohľadnenie ďalších údajov pri posudzovaní rizika hepatocelulárneho karcinómu a jeho vplyvu na pomer prínosu a rizika pre všetky DAA pri liečbe chronickej hepatitídy C.

Keďže obe žiadosti o začatie konania sú založené na vyhodnotení údajov pochádzajúcich z farmakovigilančných činností, EK požiadala Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP), aby prijal stanovisko na základe odporúčania Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC).

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Výbor PRAC vzal pri svojom hodnotení do úvahy všetky údaje, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, ako aj literatúru a ďalšie informácie od vedeckej poradnej skupiny týkajúce sa rizika reaktívácie hepatitídy B a rekurencie a výskytu hepatocelulárneho karcinómu.

Reaktívacia vírusu hepatitídy B

Vzhľadom na to, že chronická infekcia vírusom hepatitídy B (HbsAg+) sa vo všeobecnosti považovala za kritérium na vylúčenie zo štúdie a zber údajov o sérologii HBV a DNA nebol v rámci programu vývoja liekov DAA povinný, v súvislosti s rizikom reaktívácie hepatitídy B sú z dokončených klinických

skúšaní k dispozícii len obmedzené informácie o reaktivácii hepatitídy B. Údaje o reaktivácii HBV pomocou DAA sa preto väčšinou objavili až po uvedení lieku na trh.

Dostupné údaje sú dôkazom, že k reaktivácii replikácie HBV môže dôjsť pri liečbe chronickej aktívnej infekcie HCV akoukoľvek formou účinnej liečby u pacientov koinfikovaných vírusmi HBV a HCV.

K reaktivácii môže dôjsť najmä u pacientov so zistiteľnou hladinou HBsAg a aktívnou replikáciou HBV s akoukoľvek úrovňou stanovenou na základe merateľných hladín HBV-DNA, ale aj u pacientov bez zistiteľnej hladiny HBsAg, avšak so zistiteľnou protilátkou proti Hbc, z ktorých malé percento môže mať aj variabilné úrovne aktívnej replikácie HBV.

Hoci v literatúre sú opísané závažné a dokonca i smrteľné prípady reaktivácie HBV, z dostupných údajov vyplýva, že reaktivácia replikácie HBV môže byť väčšinou mierna a bez klinických následkov. Na základe dostupných údajov nebolo možné objasniť vplyv charakteristík chronickej infekcie HCV, napríklad genotypu HCV, vírusovej záťaže a histopatologického štádia, na riziko výskytu reaktivácie HBV. Možno však predpokladať, že u pacientov s pokročilejším ochorením pečene môže existovať vyššie riziko závažných klinických komplikácií v prípade reaktivácie HBV. K reaktivácii väčšinou došlo krátko po začatí liečby takým spôsobom, ktorý nasvedčuje korelácii s rýchlym poklesom vírusovej záťaže HCV typickým pre dynamiku vírusovej záťaže pri liečbe pomocou DAA.

Výbor PRAC dospel celkovo k názoru, že existujú dôkazy o riziku reaktivácie HBV u pacientov koinfikovaných vírusmi HBV/HCV liečených pomocou DAA, a preto by sa reaktivácia HBV u koinfikovaných pacientov mala považovať za dôležité identifikované riziko, ktoré by sa malo starostlivo monitorovať prostredníctvom bežných činností na minimalizovanie rizika.

V záujme minimalizovania rizika reaktivácie HBV výbor PRAC odporučil, aby sa všetci pacienti pred začatím liečby pomocou DAA podrobili skriningovému vyšetreniu infekcie HBV a aby boli pacienti s koinfekciou vírusmi HBV/HCV sledovaní a liečení v súlade so súčasnými klinickými usmerneniami. Informácie o lieku by mali obsahovať tieto odporúčania a mali by informovať zdravotníckych pracovníkov o tomto riziku. Pacientov treba tiež poučiť, aby sa obrátili na svojho lekára, ak boli niekedy infikovaní vírusom HBV, lebo v takom prípade je potrebné pacienta dôkladne sledovať.

Hepatoceleulárny karcinóm

Vzhľadom na preskúvanie HCC pri liečbe pomocou DAA, držiteľia povolenia na uvedenie na trh boli požiadaní, aby podrobne preskúmali všetky dostupné údaje z klinických skúšaní, pozorovacích štúdií, spontánnych hlásení a uverejnenej literatúry o HCC u pacientov s chronickou hepatitídou C po liečbe pomocou DAA.

V štúdií autorov Reig et al. (2016) sa preukázali známky rekurencie HCC u pacientov liečených pomocou DAA a podobné výsledky dosiahli vo svojej štúdií aj Conti et al. (2016). Iné publikované údaje z väčších kohort tieto zistenia nepotvrdili (Pol et al., 2016). Tieto kohorty však buď neboli určené na posudzovanie rekurencie HCC, ako to bolo v prípade kohorty ANRS CO22 HEPATHER, alebo zahŕňali obmedzený počet pacientov s predchádzajúcim HCC, ktorí dosiahli úplnú rádiologickú odpoveď a následne boli liečení pomocou DAA, ako napríklad v kohorte ANRS CO12 CirVir.

Výbor PRAC celkovo usúdil, že sú odôvodnené ďalšie štúdie za účelom ďalšej charakterizácie rizika rekurencie HCC súvisiacej s DAA, aby sa vyriešili zvyšné nejasnosti, pokiaľ ide o toto potenciálne riziko, a vyvodil sa záver o potrebe akýchkoľvek ďalších odporúčaní pre klinickú liečbu. Výbor PRAC vzal do úvahy všetky dostupné údaje a dospel k názoru, že držiteľia povolenia na uvedenie na trh by mali uskutočniť prospektívnu štúdiu bezpečnosti s použitím údajov odvodených z kohorty dobre definovanej skupiny pacientov na základe schváleného protokolu, v ktorom budú stanovené kritériá na zaradenie a sledovanie pacientov z hľadiska načasovania a metódy skriningového vyšetrenia, a mali by predložiť výsledky tejto štúdie. Protokol tejto štúdie sa má výboru PRAC predložiť do 15. júna 2017 a konečné výsledky štúdie do 4. štvrtroku 2019.

Na základe zistení autorov Reig et al. sa tiež objavili výhrady v súvislosti s rozvojom HCC *de novo* u pacientov s HCV a cirhózou, ktorí boli liečení pomocou DAA, keďže títo pacienti môžu trpieť ešte nediagnostikovaným HCC. Z údajov z klinických skúšaní týkajúcich sa výskytu nových vzniknutých HCC vyplývajú vyššie bodové odhady pre HCC po dosiahnutí SVR pri liečebných režimoch bez IFN v porovnaní s režimami obsahujúcimi IFN, a to aj v prípade stratifikácie podľa prítomnosti cirhózy. Uznáva sa však, že pri tomto nerandomizovanom porovnaní bolo ťažké úplne skontrolovať skresľujúce faktory. Napriek tomu sa usúdilo, že držiteľia povolenia na uvedenie na trh by mali ďalej skúmať vplyv terapií zahŕňajúcich DAA na výskyt a druh HCC vzniknutých *de novo* prostredníctvom prospektívnej kohortovej štúdie u pacientov infikovaných vírusom HCV s kompenzovanou cirhózou (CPT-A) bez HCC v anamnéze, ktorí sú liečení pomocou DAA. Výskum by mal prospektívne zaznamenať známe rizikové faktory HCC a pravidelné zobrazovacie testovanie diagnózy HCC podľa súčasných európskych klinických usmernení (EASL). Posúdenie uskutočniteľnosti využitia existujúcich zdrojov údajov na tieto účely by sa malo predložiť výboru PRAC na posúdenie do 15. júna 2017. Ak by nebolo možné použiť existujúce zdroje údajov, mal by sa predložiť návrh na prospektívny zber údajov.

Výbor PRAC zastával tiež názor, že by sa „vznik hepatocelulárneho karcinómu“ a „rekurencia hepatocelulárneho karcinómu“ mali považovať za dôležité potenciálne riziká. „Pacienti s predchádzajúcim HCC“ by sa navyše mali považovať za chýbajúce informácie, keďže táto populácia bola vylúčená z dostupných klinických skúšaní. Plán riadenia rizík pre príslušné lieky bude zodpovedajúcim spôsobom aktualizovaný.

Na záver výbor PRAC usúdil, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich DAA ostáva priaznivý za predpokladu, že sa vykonajú zmeny v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh.

Odôvodnenie odporúčania výboru PRAC

Kedže

- Výbor PRAC zväzil konanie podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 na základe farmakovigilančných údajov pre priamo pôsobiace antivirotiká (DAA) indikované na liečbu chronickej hepatitídy C.
- Výbor PRAC preskúmal všetky údaje, ktoré držiteľia povolenia na uvedenie na trh predložili písomne a v rámci ústnych vysvetlení v súvislosti s rizikom reaktivácie hepatitídy B a výhradami vyplývajúcimi z hlásených prípadov hepatocelulárneho karcinómu u pacientov užívajúcich DAA, ako aj výsledok stretnutia vedeckej poradnej skupiny pre HIV/vírusové ochorenia.
- Pokiaľ ide o reaktiváciu HBV, výbor PRAC dospel k záveru, že dostupné údaje poskytujú dôkazy o riziku reaktivácie HBV u pacientov koinfikovaných vírusmi HBV/HCV liečených pomocou DAA na chronickú hepatitídu C. Výbor PRAC dospel k názoru, že všetci pacienti by mali pred začatím liečby pomocou DAA absolvovať skriningové vyšetrenie infekcie vírusom hepatitídy B. Pacienti s koinfekciou vírusmi HBV/HCV by mali byť sledovaní počas liečby i po nej v súlade so súčasnými klinickými usmerneniami. Informácie o lieku budú obsahovať upozornenie s informáciou o riziku reaktivácie hepatitídy B a budú odzrkadľovať tieto odporúčania.
- Pokiaľ ide o riziko rekurencie HCC u pacientov užívajúcich DAA, výbor PRAC usúdil, že sú potrebné ďalšie údaje o vplyve liečby pomocou DAA na výskyt rekurencie HCC. Všetci držiteľia povolenia na uvedenie na trh pre DAA uskutočnia prospektívnu štúdiu bezpečnosti u náležite definovanej skupiny pacientov na základe schváleného protokolu, v ktorom budú stanovené kritériá na zaradenie a sledovanie. Odporúča sa uskutočniť spoločnú štúdiu.
- Výbor PRAC dospel tiež k názoru, že by sa mal ďalej skúmať vplyv liečby pomocou DAA na výskyt a druh hepatocelulárneho karcinómu vzniknutého *de novo* prostredníctvom

prospektívnej kohortovej štúdie u pacientov infikovaných HCV s cirhózou. Odporúča sa uskutočniť spoločnú štúdiu.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor PRAC usúdil, že pomer prínosu a rizika priamo pôsobiacich antivirov ostáva priaznivý za predpokladu, že sa vykonajú zmeny v podmienkach vydania povolení na uvedenie na trh.

Výbor PRAC preto odporúča vykonať zmenu v podmienkach vydania povolení na uvedenie liekov Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi a Viekirax na trh.

Stanovisko výboru CHMP a podrobné vysvetlenie vedeckého odôvodnenia rozdielov oproti odporúčaniam výboru PRAC

Po preskúmaní odporúčania výboru PRAC výbor CHMP súhlasil s celkovými vedeckými závermi a odôvodnením odporúčania.

V súlade s odporúčaním výboru PRAC uskutočnia držitelia povolenia na uvedenie na trh prospektívnu štúdiu bezpečnosti s cieľom vyhodnotiť rekurenciu hepatocelulárneho karcinómu súvisiacu s priamo pôsobiacimi antivirovami, a to s použitím údajov odvodených z kohorty náležite definovanej skupiny pacientov na základe schváleného protokolu, v ktorom budú stanovené kritériá na zaradenie a sledovanie pacientov z hľadiska načasovania a metódy skriningového vyšetrenia, a predložia výsledky tejto štúdie.

Po ďalšom zvážení navrhovaného časového harmonogramu na predloženie záverečnej správy zo štúdie a vzhľadom na to, že lehota predloženia protokolu je 15. júna 2017, dospel výbor CHMP k stanovisku, že dátum predloženia záverečnej správy zo štúdie by sa mal posunúť na 2. štvrtrok 2021, aby bolo dost' času na schválenie spoločného protokolu a na zhromaždenie dostatočného množstva údajov, ktoré umožnia primerane odpovedať na vedeckú otázku.

Znenie podmienok vydania povolenia na uvedenie na trh sa zodpovedajúcim spôsobom zmenilo.

Predbežné výsledky by mali byť okrem toho predložené výboru PRAC na posúdenie v 4. štvrtroku 2019.

Do 3 mesiacov od dátumu vydania tohto stanoviska výboru CHMP má byť plán riadenia rizík zodpovedajúcim spôsobom aktualizovaný.

Celkový záver

Výbor CHMP preto usudzuje, že pomer prínosu a rizika liekov Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi a Viekirax ostáva priaznivý za predpokladu, že sa vykonajú zmeny v informáciách o lieku a že sa splnia uvedené podmienky.

Výbor CHMP preto odporúča zmenu podmienok vydania povolení na uvedenie liekov Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi a Viekirax na trh.