

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI**

Lijek koji više nije odobren

## Znanstveni zaključci

Koinfekcija virusa hepatitisa B (HBV) i virusa hepatitisa C (HCV) nije neuobičajena zbog preklapajućih načina prijenosa. Poznato je da infekcija HCV-a uzrokuje potiskivanje replikacije HBV-a u koinficiranih bolesnika. Virološki i imunološki aspekti koinfekcije virusom hepatitisa B (HBV) / hepatitisa C (HCV) nisu u potpunosti razumljivi. Iako su bolesti jetre i progresija uglavnom ozbiljnije kod dvostruke infekcije, replikacija HBV-a često je potisnuta ako postoji koinfekcija HCV-a. Preporuke Europskog društva za bolesti jetre (EASL) u vezi s liječenjem hepatitisa C navode mogući rizik od ponovne aktivacije HBV-a tijekom ili nakon čišćenja HCV-a.

Direktno djelujući antivirusni lijekovi (DAA) ciljaju određene, nestrukturirane proteine virusa hepatitisa C i dovode do replikacije virusa i infekcije. Budući da ti lijekovi imaju jako djelovanje protiv HCV-a i manjak djelovanja protiv HBV-a, rizik od ponovne aktivacije HBV-a može biti veći uz nove načine liječenja HCV-a nego kod prethodno odobrenih načina liječenja HCV-a koja se temelje na interferonu. Slučajevi iz literature (Balagopal i drugi, 2015.; Collins i drugi, 2015.; Ende i drugi, 2015.) opisuju povećanje virusnog opterećenja HCV-om nakon rapidnog smanjenja virusnog opterećenja HBV-om u bolesnika koji se liječe direktno djelujućim antivirusnim lijekovima (DAA) bez interferona. Utvrđeni su dodatni slučajevi u sustavu EudraVigilance. Neki od slučajeva s direktno djelujućim antivirusnim lijekovima imali su ozbiljne ishode, odnosno pogoršanje stanja jetre, a u barem jednom slučaju bolesnik je trebao transplantaciju jetre.

Replikacija HBV-a nakon početka liječenja direktno djelujućim antivirusnim lijekovima za infekciju HCV-om trenutačno nije opisana u informacijama o lijeku trenutačno odobrenih lijekova. Uzimajući u obzir ozbiljnost opisanih događaja, potrebu za intervencijom u pogledu replikacije HBV-a i biološku vjerodostojnost replikacije, zaključeno je da je potrebno daljnje istraživanje. Europska komisija (EC) pokrenula je trenutačni postupak upućivanja radi dodatnog istraživanja rizika od replikacije virusa hepatitisa B nakon početka liječenja direktno djelujućim antivirusnim lijekovima i preporučivanja odgovarajućih mjera za smanjenje rizika.

Nakon pokretanja ove procjene, rezultati istraživanja (Reig i drugi, 2016.) provedenog između listopada 2014. i prosinca 2015. na hepatološkim odjelima četiriju španjolskih bolnica na bolesnicima koji imaju kronični hepatitis C i anamnezu hepatocelularnog karcinoma (HCC) te su liječeni direktno djelujućim antivirusnim lijekovima, pokazuju neočekivano rano vraćanje HCC-a.

Smatra se da bi se uz rizik od ponovne aktivacije hepatitisa B trebao istražiti i rizik od hepatocelularnog karcinoma te da bi se trebale donijeti odgovarajuće mjere za optimizaciju sigurne i učinkovite upotrebe tih lijekova. Europska komisija stoga u travnju 2016. proširila područje primjene postupka kako bi omogućila razmatranje drugih podataka za procjenu rizika od hepatocelularnog karcinoma i njegova utjecaja na omjer koristi i rizika za sve direktno djelujuće lijekove u liječenju kroničnog hepatitisa C.

Budući da oba zahtjeva za pokrenuti postupak proizlaze iz ocjenjivanja podataka na temelju aktivnosti farmakovigilancije, Europska komisija zatražila je od Odbora za lijekove za humanu uporabu (CHMP) da donese mišljenje na temelju preporuke Odbora za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC).

### Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene PRAC-a

PRAC je u svojoj ocjeni razmotrio sve podatke koje su nositelji odobrenja (MAH-ovi) podnijeli, kao i literaturu te dodatne informacije iz znanstvene savjetodavne skupine u vezi s rizikom od ponovne aktivacije hepatitisa B i od vraćanja te pojavljivanja hepatocelularnog karcinoma.

### **Ponovna aktivacija hepatitisa B**

Budući da se kronični hepatitis B (HbsAg+) općenito smatrao kao kriterij za isključivanje, a prikupljanje podataka u pogledu serologije HBV-a i DNK-a nije bilo obavezno u razvojnom programu za direktno djelujuće antivirusne lijekove, informacije o riziku od ponovne aktivacije hepatitisa B koje se mogu nabaviti iz dovršenih kliničkih ispitivanja ograničene su. Stoga su se podaci o ponovnoj aktivaciji HBV-a uz direktno djelujuće antivirusne lijekove uglavnom pojavili nakon stavljanja lijeka u promet.

Dostupni podaci pokazuju da se ponovna aktivacija replikacije HBV-a može dogoditi u kontekstu liječenja kronične aktivne infekcije HCV-a bilo kakvim liječenjem bolesnika koji su koinficirani HBV-om i HCV-om. Ponovna aktivacija događa se uglavnom kod subjekata s uočljivim antigenom HbsAg i aktivnom replikacijom HBV-a bilo koje razine na temelju ocjene mjerljivih razina HBV-a/DNK-a, no može se javiti i kod bolesnika bez uočljivog antigena HbsAg, bez obzira na to što imaju antitijelo anti-HBc, od kojih mali postotak može imati i promjenjive razine replikacije aktivnog HBV-a.

Iako su u literaturi opisani ozbiljni, čak i smrtonosni slučajevi ponovne aktivacije HBV-a, dostupni podaci pokazuju da je ponovna aktivacija replikacije HBV-a uglavnom blaga i bez kliničkih posljedica. Učinak karakteristika kronične infekcije HCV-a, kao što su HCV genotip, virusno opterećenje i histopatološko stupnjevanje, na rizik od pojavljivanja ponovne aktivacije HBV-a ne može se razjasniti iz dostupnih podataka. Međutim, može se pretpostaviti da bolesnici s uznapredovalom bolesti jetre mogu imati veći rizik od ozbiljnih kliničkih komplikacija u slučaju ponovne aktivacije. Ponovna aktivacija općenito se dogodila kratko nakon uvođenja liječenja u obrascu koji ukazuje na povezanost brzog smanjenja virusnog opterećenja HCV-a, što karakterizira dinamiku virusnog opterećenja s direktno djelujućim antivirusnim lijekovima.

PRAC je smatrao da postoje dokazi o riziku ponovne aktivacije HBV-a u bolesnika koji su koinficirani HBV-om/HCV-om i koji se liječe direktno djelujućim antivirusnim lijekovima te bi se stoga ponovna aktivacija HBV-a u koinficiranih bolesnika trebala smatrati važnim utvrđenim rizikom koji bi se trebao pobliže nadzirati tijekom provedbe rutinskih mjera za smanjenje rizika.

Kako bi se smanjio rizik od ponovne aktivacije HBV-a, PRAC je preporučio da bi se svi bolesnici trebali testirati na HBV prije početka liječenja direktno djelujućim antivirusnim lijekovima i da bi bolesnike koji su koinficirani HBV-om/HCV-om trebalo nadzirati i njima upravljati u skladu s trenutačnim kliničkim smjernicama. Informacije o lijeku trebaju odražavati te preporuke i obavještavati zdravstvene radnike o tom riziku. Nadalje, bolesnike bi trebalo savjetovati da se obrate svojem liječniku ako su ikada bili zaraženi HBV-om jer je u tom slučaju potreban porniji nadzor.

### **Hepatocelularni karcinom**

U pogledu procjene hepatocelularnog karcinoma s direktno djelujućim antivirusnim lijekovima, od MAH-a je zatraženo da provede opsežnu procjenu svih dostupnih podataka iz kliničkih ispitivanja, opservacijskih ispitivanja, spontanih izvješća i objavljene literature o hepatocelularnom karcinomu u bolesnika s kroničnim hepatitisom C nakon liječenja direktno djelujućim antivirusnim lijekovima.

Istraživanje Reiga i dr. (2016.) pokazalo je vraćanje hepatocelularnog karcinoma u bolesnika koji su liječeni direktno djelujućim antivirusnim lijekovima; slične rezultate dobili su Conti i dr. (2016.) Drugi podaci iz većih kohortnih ispitivanja ne podržavaju te nalaze (Pol i dr., 2016.). Međutim, ta kohortna ispitivanja nisu osmišljena za procjenu vraćanja hepatocelularnog karcinoma (na primjer u kohorti ANRS CO22 HEPATHER) ili su uključivala ograničen broj bolesnika koji su imali hepatocelularni karcinom, postigli su potpuni radiološki odgovor i nakon toga su se liječili direktno djelujućim antivirusnim lijekovima (na primjer u kohorti ANRS CO12 CirVir).

PRAC je smatrao da treba provesti dodatna istraživanja za dodatno određivanje karakteristika rizika od vraćanja hepatocelularnog karcinoma povezanog s direktno djelujućim antivirusnim lijekovima kako bi

se riješile preostale nesigurnosti u pogledu tog mogućeg rizika i donio zaključak o potrebi za dodatnim savjetom o kliničkom upravljanju. PRAC je u obzir uzeo sve dostupne podatke i zaključio da bi MAH-ovi trebali provesti prospektivno ispitivanje sigurnosti pomoću podataka iz kohortnog ispitivanja pomno definirane skupine bolesnika na temelju dogovorenog protokola koji utvrđuje kriterije za sudjelovanje i praćenje bolesnika u pogledu vremena i metode probira te podnijeti rezultate tog ispitivanja. Protokol tog ispitivanja treba se podnijeti PRAC-u do 15. lipnja 2017., a konačne rezultate ispitivanja do 4. tromjesečja 2019.

Na temelju ispitivanja koje je proveo Reig i dr. pojavila se zabrinutost u pogledu razvoja *de novo* hepatocelularnog karcinoma u bolesnika s cirotičnim HCV-om koji su liječeni direktno djelujućim antivirusnim lijekovima jer ti bolesnici mogu imati hepatocelularni karcinom koji još nije dijagnosticiran. Podaci kliničkih ispitivanja o učestalosti novog hepatocelularnog karcinoma pokazuju procjene veće učestalosti hepatocelularnog karcinoma nakon dostizanja SVR-a u liječenju bez IFN-a u usporedbi s liječenjem s IFN-a, kao i tijekom raslojavanja zbog prisutnosti ciroze. Međutim, otkrivene su poteškoće u pogledu potpune kontrole u ovoj usporedbi koja nije randomizirana. No, zaključeno je da bi MAH trebao dodatno istražiti učinak liječenja direktno djelujućim antivirusnim lijekovima na učestalost i vrstu *de novo* hepatocelularnog karcinoma putem prospektivnog kohortnog ispitivanja na bolesnicima s HCV-om i kompenziranom cirozom (CPT-a) bez povijesti hepatocelularnog karcinoma koji su liječeni direktno djelujućim antivirusnim lijekovima. Ispitivanje bi trebalo prospektivno obuhvatiti poznate čimbenike rizika za HCC i povremeno slikovno ispitivanje za dijagnozu hepatocelularnog karcinoma u skladu s važećim europskim kliničkim smjernicama (EASL). Do 15. lipnja 2017. PRAC-u treba na ocjenu predati procjenu provedivosti u pogledu upotrebe postojećih izvora podataka za tu svrhu. Ako se pokaže da postojeći izvori podataka nisu provedivi, treba dostaviti prijedlog za prospektivno prikupljanje podataka.

PRAC također smatra da bi se „hitnost hepatocelularnog karcinoma“ i „vraćanje hepatocelularnog karcinoma“ trebali smatrati važnim mogućim rizicima. Osim toga, „bolesnici koji su prije bolovali od hepatocelularnog karcinoma“ trebali bi se smatrati informacijama koje nedostaju jer je ta skupina isključena iz dostupnih kliničkih ispitivanja. Plan upravljanja rizikom trebalo bi na odgovarajući način ažurirati za sve relevantne lijekove.

Naposljetku, PRAC je zaključio da je omjer koristi i rizika kod lijekova koji sadrže direktno djelujuće antivirusne lijekove i dalje povoljan, pod uvjetom izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

### **Razlozi za preporuku PRAC-a**

Budući da:

- PRAC je razmatrao postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 iz podataka o farmakovigilanciji za lijekove koji sadrže antivirusne lijekove (DAA) indicirane za liječenje kroničnog hepatitisa C.
- PRAC je ocijenio sveukupne pismeno podnesene podatke i usmena objašnjenja nositelja odobrenja za stavljanje lijekova u promet u pogledu rizika za ponovnu aktivaciju hepatitisa B i zabrinutosti koje su proizašle iz izvješća o hepatocelularnom karcinomu u bolesnika koji primjenjuju antivirusne lijekove, kao i rezultate sastanka znanstvene savjetodavne skupine za virusne bolesti / HIV.
- U pogledu ponovne aktivacije HBV-a PRAC je zaključio da dostupni podaci ukazuju na rizik od ponovne aktivacije HBV-a u bolesnika koji su koinficirani HBV-om/HCV-om i liječe se od kroničnog hepatitisa direktno djelujućim antivirusnim lijekovima. PRAC smatra da bi se svi bolesnici trebali testirati na virus hepatitisa B prije početka liječenja direktno djelujućim antivirusnim lijekovima. Bolesnici koji su koinficirani HBV-om/HCV-om trebali bi se nadzirati

tijekom i nakon liječenja u skladu s trenutačnim kliničkim smjernicama. Informacije o lijeku uključivat će upozorenje u kojem se navode rizici ponovne aktivacije hepatitisa B i koje održava ove preporuke.

- U pogledu rizika od vraćanja hepatocelularnog karcinoma u bolesnika koji primjenjuju direktno djelujuće antivirusne lijekove, PRAC smatra da su potrebni dodatni podaci o utjecaju liječenja direktno djelujućim antivirusnim lijekovima na učestalost vraćanja hepatocelularnog karcinoma. Svi MAH-ovi direktno djelujućih antivirusnih lijekova provest će prospektivno ispitivanje sigurnosti na pomno definiranoj skupini bolesnika na temelju dogovorenog protokola koji uspostavlja kriterije za sudjelovanje i praćenje. Preporučuje se zajedničko ispitivanje.
- PRAC također smatra da bi se utjecaj liječenja direktno djelujućim antivirusnim lijekovima na učestalost i vrstu *de novo* hepatocelularnog karcinoma trebao dodatno istražiti u prospektivnom kohortnom ispitivanju na bolesnicima s HCV-om i cirozom. Preporučuje se zajedničko ispitivanje.

S obzirom na sve prethodno navedeno, PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika ostaje povoljan pod uvjetom da se uvedu izmjene u uvjete za odobrenje za stavljanje lijeka u promet.

Slijedom toga, PRAC preporučuje izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijekova Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi i Viekirax.

#### **Mišljenje CHMP-a i detaljno objašnjenje znanstvene osnove za odstupanja od preporuke PRAC-a**

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CHMP se složio s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku.

U skladu s preporukom PRAC-a, MAH-ovi bi za ocjenu povezanosti vraćanja hepatocelularnog karcinoma i primjene direktno djelujućih antivirusnih lijekova trebali provesti prospektivno ispitivanje sigurnosti pomoću podataka iz kohortnog ispitivanja pomno definirane skupine bolesnika na temelju dogovorenog protokola koji utvrđuje kriterije za ulazak i praćenje bolesnika u pogledu vremena i metode probira te podnijeti rezultate tog ispitivanja.

Nakon dodatnog razmatranja vremenskih rokova koji su predloženi pri podnošenju konačnog izvješća o ispitivanju i uzimajući u obzir da se protokol treba podnijeti do 15. lipnja 2017., CHMP smatra da bi se datum za podnošenje konačnog izvješća o ispitivanju trebao odgoditi na 2. tromjesečje 2021. kako bi ostalo dovoljno vremena za dogovaranje o zajedničkom protokolu i za prikupljanje podataka za odgovarajući odgovor na znanstveno pitanje.

U skladu s tim izmijenjen je tekst uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Nadalje, sve rezultate potrebno je predati PRAC-u na ocjenu do 4. tromjesečja 2019.

Plan upravljanja rizikom trebalo bi na odgovarajući način ažurirati u roku od 3 mjeseca od donošenja ovog mišljenja CHMP-a.

#### **Opći zaključak**

CHMP slijedom toga zaključuje da omjer koristi i rizika lijekova Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi i Viekirax ostaje povoljan, podložno izmjenama informacija o lijeku i gore opisanim uvjetima.

CHMP stoga preporučuje izmjene uvjeta za izdavanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi i Viekirax.