

IV. MELLÉKLET

TUDOMÁNYOS KÖVETKEZTETÉSEK

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Tudományos következtetések

A hepatitisz B vírus (HBV) és hepatitisz C vírus (HCV) társfertőzés az átfedő terjedési mód miatt nem ritka. Ismeretes, hogy a HCV fertőzés csökkenti a HBV replikációját a társfertőzésben szenvedő betegekben. A HBV/HCV társfertőzés virológiai és immunológiai szempontjai nem teljesen ismertek. Bár a májbetegség aktivitása és progressziója általában súlyosabb a kettős fertőzés jelenlétében, a HBV replikáció gyakran csökken a HCV társfertőzés mellett. Az Európai Májkutató Társaság (EASL) hepatitisz C kezelésére vonatkozó ajánlása utal a HBV reaktiváció lehetséges kockázatára a HCV eltűnése közben vagy után.

A direkt ható antivirális szerek (DAA) a hepatitisz C vírus specifikus, nem strukturális fehérjéit célozzák meg, így a vírusreplikáció és a fertőzés megszűnéséhez vezetnek. A fokozott HCV-ellenes hatás és a hiányzó HBV-ellenes aktivitás miatt az újabb HCV kezeléseknél alkalmazásával kapcsolatosan a HBV reaktiváció kockázata magasabb lehet, mint a korábban engedélyezett, interferon alapú HCV kezeléseknél. A szakirodalomban megjelent eseteknél (Balagopal et al., 2015; Collins et al., 2015; Ende et al., 2015) gyors HCV vírusterhelés-csökkenést követő HBV vírusterhelés-növekedésről számoltak be interferon nélkül, direkt ható antivirális szerekkel (DAA) kezelt betegekben. Egyes, DAA-val kezelt eseteknél a kimenetel súlyos volt, a máj állapota rosszabbodott, és legalább egy esetben a betegnek májátültetésre volt szüksége.

A HCV fertőzés ellenes DAA kezelés megkezdése után fellépő HBV replikáció jelenleg nem szerepel a jelenleg engedélyezett készítmények kísérőirataiban, és a leírt események súlyossága, a HBV replikáció elleni beavatkozás szükségese, valamint a replikáció biológiai plauzibilitása tükrében úgy vélték, hogy további vizsgálatok indokoltak. A jelenlegi beterjesztési eljárást az Európai Bizottság (EB) kezdeményezte, hogy lehetővé tegye a DAA kezelés megkezdése után fellépő hepatitisz B vírus replikáció kockázatának további vizsgálatát, és a kockázatot minimalizáló, megfelelő intézkedéseket javasoljon.

A felülvizsgálat megkezdését követően egy, 2014. október és 2015. december között, négy spanyol egyetemi klinika hepatológia osztályán, krónikus hepatitisz C-ben és korábban hepatocelluláris karcinómában (HCC) szenvedő, DAA-val kezelt betegekben végzett vizsgálatból (Reig et al. 2016) származó adatok a HCC nem várt, korai kiújulására utaltak.

Úgy vélték, hogy a hepatitisz B vírus reaktiváción felül a hepatocelluláris karcinóma kockázatát is tovább kell tanulmányozni, és megfelelő intézkedéseket kell mérlegelni ezen gyógyszerek biztonságos és hatásos alkalmazásának optimalizálása céljából. Az Európai Bizottság ezért 2016. áprilisban kiterjesztette az eljárás hatályát, hogy lehetővé váljon az egyéb adatok vizsgálata a hepatocelluláris karcinóma kockázatának, valamint annak a krónikus hepatitisz C kezelésében az összes DAA előny-kockázat profiljára kifejtett hatásának értékelése céljából.

Mivel a kezdeményezett eljárás iránti mindkét felkérést a farmakovigilanciái tevékenységekből származó adatok értékelése eredményezte, az EB kérése szerint a véleményt az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságának (CHMP) kell elfogadnia a farmakovigilanciái kockázatfelmérési bizottságtól (PRAC) származó ajánlás alapján.

A PRAC általi tudományos értékelés átfogó összegzése

Értékelésében a PRAC megvizsgálta a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által benyújtott összes adatot, valamint a szakirodalmat és egy tudományos tanácsadó testülettől származó, további információkat a hepatitisz B reaktiváció kockázatával, valamint a hepatocelluláris karcinóma kiújulásával és előfordulásával kapcsolatosan.

Hepatitisz B vírus reaktiváció

A hepatitisz B reaktiváció kockázatát illetően, mivel a krónikus hepatitisz B fertőzést (HbsAg+) általában kizárási feltételnek tekintették, és a HBV szerológiával és DNS-sel kapcsolatos adatgyűjtés nem volt kötelező a DAA szerek fejlesztési programjában, a befejezett klinikai vizsgálatokból korlátozott információ áll rendelkezésre a hepatitisz B reaktivációról. Ezért a DAA szerek alkalmazásával kapcsolatban a HBV reaktivációra vonatkozó adatok többségében a forgalomba hozatal után keletkeztek.

A rendelkezésre álló adatok bizonyítják, hogy a HBV replikáció reaktivációja fordulhat elő a krónikus aktív HCV fertőzés kezelésének keretében bármilyen hatásos kezelési forma alkalmazása során a HBV-vel és HCV-vel egyidejűleg fertőzött betegeknél. A reaktiváció legtöbbször kimutatható HbsAg és a HBV-DNS mérhető szintje alapján bármilyen szintű, aktív HBV replikáció esetén jelentkezik, azonban olyan betegeknél is előfordulhat, akiknél HbsAg nem, csak anti-HBc antitest mutatható ki, amely kis százalékban változó mértékű, aktív HBV replikáció esetén is megjelenhet.

Bár a HBV reaktiváció súlyos, és akár halálos kimenetelű eseteiről számoltak be a szakirodalomban, a rendelkezésre álló adatok arra utalnak, hogy a HBV replikáció reaktivációja többségében enyhe lehet, és nincsenek klinikai következményei. A rendelkezésre álló adatok alapján nem lehetett tisztázni a krónikus HCV fertőzés jellemzőinek, például a HCV genotípusnak, a vírusterhelésnek és a szövettani stádiumnak a HBV reaktiváció előfordulásának kockázatára kifejtett hatását. Azonban feltételezhető, hogy előrehaladottabb májbetegségben szenvedő betegeknél nagyobb lehet a súlyos klinikai szövődmények kockázata, amennyiben HBV reaktiváció jelentkezik. Általánosságban a reaktiváció röviddel a kezelés megkezdését követően jelentkezett egy olyan mintázattal, amely a HCV vírusterhelés gyors csökkenésével való összefüggést sugall, amely jellemzi a DAA szerek alkalmazásával kapcsolatos vírusterhelési dinamikát.

Összességében a PRAC azon a véleményen volt, hogy a DAA szerekkel kezelt, HBV/HCV társfertőzésben szenvedő betegeknél a HBV reaktiváció kockázata bizonyított, és ezért a társfertőzött betegeknél a HBV reaktivációt fontos azonosított kockázatnak kell tekinteni, amelyet a rutin kockázatminimalizáló tevékenységeken keresztül szorosan ellenőrizni kell.

A HBV reaktiváció kockázatának minimalizálása érdekében a PRAC javasolta, hogy minden betegnél végezzék el a HBV fertőzés szűrővizsgálatát a DAA kezelés megkezdése előtt, és hogy HBV/HCV társfertőzés kimutatása esetén a beteget a jelenlegi klinikai irányelveknek megfelelően kell ellenőrizni és kezelni. A kísérőiratoknak tartalmazniuk kell ezeket az ajánlásokat, és tájékoztatást kell nyújtaniuk az egészségügyi szakemberek számára erről a kockázatról. Ezenfelül fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy forduljanak kezelőorvosukhoz, ha korábban HBV fertőzésük volt, mivel szoros ellenőrzésre van szükség.

Hepatocelluláris karcinóma

A DAA kezelés kapcsán jelentkező HCC felülvizsgálatát illetően kérték a forgalomba hozatali engedély jogosultjait, hogy végezzék el a klinikai vizsgálatokból, megfigyeléses vizsgálatokból, spontán jelentésekből és publikált szakirodalomból származó, a krónikus hepatitisz C-ben szenvedő betegeknél a DAA kezelést követően előforduló HCC-re vonatkozóan rendelkezésre álló adatok átfogó áttekintését.

Reig et al. (2016) vizsgálata jelzést mutatott a HCC előfordulását illetően a DAA szerekkel kezelt betegeknél; hasonló eredményeket kaptak Conti et al. (2016). Más, nagyobb kohorszokból származó, publikált adatok nem támasztották alá ezeket az eredményeket (Pol et al., 2016). Ugyanakkor ezeket a kohorszokat vagy nem a HCC kiújulásának értékelésére tervezték, mint például az ANRS CO22 HEPATHER kohorsz esetében, vagy pedig korlátozott számban tartalmaztak olyan, korábban HCC-ben szenvedő betegeket, akik komplett radiológiai választ értek el, és ezután DAA szerekkel kezelték őket, mint például az ANRS CO12 CirVir kohorsz esetében.

Összességében a PRAC úgy ítélte meg, hogy további vizsgálatok indokoltak a DAA szerek alkalmazásához társuló HCC kiújulása kockázatának további karakterizálása érdekében, hogy kezeljék az ezzel a potenciális kockázattal kapcsolatosan megmaradó bizonytalanságokat, és eldöntsék, van-e szükség bármilyen további tanácsra a klinikai kezeléssel kapcsolatosan. Minden rendelkezésre álló adatot figyelembe véve a PRAC azon a véleményen volt, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultjai egy prospektív biztonságossági vizsgálatot kötelesek elvégezni egy jól meghatározott betegcsoport kohorszából kinyert adatok felhasználásával, a megállapodás szerinti protokoll alapján, amely feltételeket szab a betegek belépésének és utánkövetésének a szűrés időzítését és módját illetően, valamint benyújtani annak eredményeit. A vizsgálat protokollját 2017. június 15-ig kell a PRAC-hoz benyújtani, a vizsgálati eredményeket pedig 2019 harmadik negyedévéig.

Reig et al. eredményei alapján aggályok merültek fel a DAA szerekkel kezelt, HCV cirrózisos betegeknél a HCC *de novo* keletkezésével kapcsolatosan is, mivel ezeknél a betegeknél még nem diagnosztizált HCC lehet jelen. Az újonnan kialakuló HCC incidenciájára vonatkozó klinikai vizsgálati adatok magasabb becsült értékeket mutatnak a tartós virológiai válasz (SVR) elérése után kialakuló HCC-t illetően az IFN-t nem tartalmazó kezelés esetén, mint az IFN-t tartalmazó kezelés esetén, a cirrózis jelenlétén alapuló alcsoportba sorolás esetén is. Azonban elismerték, hogy ebben a nem randomizált összehasonlításban a zavaró tényezők teljes mértékű kontrollálása nehézségekbe ütközik. Mégis úgy vélték, hogy a forgalomba hozatali engedély jogosultjának tovább kell vizsgálniuk a DAA kezelések hatását a *de novo* HCC incidenciájára és típusára egy prospektív kohorszvizsgálat révén, amelyet HCV fertőzött, kompenzált cirrózisban (CPT-A) szenvedő, korábban HCC-vel nem diagnosztizált, DAA szerekkel kezelt betegeknél kell végezni. A kutatásnak prospektív módon magába kell foglalnia a HCC ismert kockázati tényezőit, valamint időszakos képalkotó vizsgálatokat a HCC diagnózisához a jelenlegi európai klinikai irányelvek (EASL) alapján. Erre a célra a meglévő adatforrások felhasználásának megvalósíthatósági értékelését 2017. június 15-ig kell benyújtani a PRAC általi értékeléshez. Amennyiben a meglévő adatforrások használata nem bizonyul kivitelezhetőnek, prospektív adatgyűjtésre vonatkozó javaslatot kell benyújtani.

A PRAC továbbá azon a véleményen volt, hogy a „hepatocelluláris karcinóma kialakulását” és a „hepatocelluláris karcinóma kiújulását” fontos lehetséges kockázatnak kell tekinteni. Ezenfelül a „HCC a kórelőzményben” hiányzó információk tekintendő, mivel ezt a populációt kizárták a rendelkezésre álló klinikai vizsgálatokból. Ennek megfelelően kell frissíteni a releváns készítmények kockázatkezelési tervét.

Összefoglalva, a PRAC úgy ítélte meg, hogy a DAA tartalmú készítmények előny-kockázat profilja kedvező maradt a forgalomba hozatali engedély feltételeinek módosításai mellett.

A PRAC ajánlásának indoklása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a krónikus hepatitisz C kezelésére javallott direkt ható antivirális szer (DAA) tartalmú gyógyszerekre vonatkozóan a 726/2004/EK irányelv 20. cikke szerint indított, a farmakovigilanciai adatokon alapuló eljárást.
- A PRAC áttekintette a forgalomba hozatali engedély jogosultjai által írásban benyújtott és szóbeli magyarázat során előadott adatok összességét a hepatitisz B reaktiváció kockázatával és a DAA szerekkel kezelt betegeknél a hepatocelluláris karcinómáról szóló jelentések miatt felmerült aggályokkal kapcsolatosan, valamint a HIV-vel és vírusos betegségekkel foglalkozó tudományos tanácsadó testület megbeszélésének eredményét.
- A HBV reaktivációt illetően a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a rendelkezésre álló adatok alátámasztják a HBV reaktiváció kockázatát a HBV/HCV társfertőzésben szenvedő, a krónikus hepatitisz C miatt DAA szerekkel kezelt betegeknél. A PRAC azon a véleményen volt,

hogy a DAA kezelés megkezdése előtt minden betegnél szűrővizsgálatot kell végezni a hepatitisz B fertőzés irányában. A HBV/HCV társfertőzésben szenvedő betegeket a kezelés alatt és után ellenőrizni kell a jelenlegi klinikai irányelvek szerint. A kísérőiratok tartalmazni fognak egy figyelmeztetést, amely tájékoztatást ad a hepatitisz B reaktiváció kockázatáról, és magában foglalja ezeket az ajánlásokat.

- A DAA szerekkel kezelt betegeknél a HCC kiújulásának kockázatát illetően a PRAC úgy vélte, hogy további adatokra van szükség a DAA kezelésnek a HCC kiújulás incidenciájára kifejtett hatásával kapcsolatban. A DAA szerek forgalomba hozatali engedélyének minden jogosultja köteles prospektív biztonságossági vizsgálatot végezni egy jól meghatározott betegcsoportban a megállapodás szerinti protokoll alapján, amely megszabja a beválasztás és az utánpótlás feltételeit. A közös vizsgálat támogatott.
- A PRAC továbbá azon a véleményen volt, hogy a DAA kezelés hatása a *de novo* hepatocelluláris karcinóma incidenciájára és típusára további kivizsgálást igényel egy HCV fertőzött, cirrózisban szenvedő betegekként végzett, prospektív kohorszvizsgálat keretében. A közös vizsgálat támogatott.

A fentiek alapján a PRAC úgy ítélte meg, hogy a direkt ható antivirális szerek előny-kockázat profilja kedvező marad a forgalomba hozatali engedély feltételeinek módosítása mellett.

A PRAC ennek következményeként a Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi és Viekirax forgalomba hozatali engedélyének feltételeit érintő módosításokat javasolt.

CHMP vélemény és a PRAC ajánlástól való eltérések tudományos indoklásának részletes magyarázata

A PRAC ajánlás áttekintése után a CHMP egyetértett az ajánlás általános tudományos következtetéseivel és indoklásával.

A PRAC ajánlásnak megfelelően, a direkt ható antivirális szerek alkalmazásával kapcsolatban a hepatocelluláris karcinóma kiújulásának értékelése céljából a forgalomba hozatali engedély jogosultjai egy prospektív biztonságossági vizsgálatot kötelesek elvégezni egy jól meghatározott betegcsoport kohorszából kinyert adatok felhasználásával, a megállapodás szerinti protokoll alapján, amely feltételeket szab a betegek beválasztásának és utánpótlásának a szűrés időzítését és módját illetően, valamint benyújtani annak eredményeit.

A végleges vizsgálati jelentés benyújtására javasolt határidők további vizsgálatát követően és figyelembe véve, hogy a protokollt 2017. június 15-ig kell benyújtani, a CHMP azon a véleményen volt, hogy a végleges vizsgálati jelentés benyújtási határidejét 2021 második negyedévére kell halasztani, hogy elegendő idő álljon rendelkezésre egy közös protokollban történő megegyezéshez és az elégséges adatok összegyűjtéséhez a tudományos kérdés megfelelő megválaszolása érdekében.

A forgalomba hozatali engedély feltételének szövegét ennek megfelelően módosították.

Ezenfelül köztes eredményeket kell benyújtani a PRAC általi értékeléshez 2019 negyedik negyedévéig.

A kockázatkezelési tervet ennek megfelelően kell módosítani a jelen CHMP állásfoglalástól számított 3 hónapon belül.

Az előző következtetés

A CHMP ennek következtében úgy véli, hogy a Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi és Viekirax előny-kockázat profilja kedvező marad a kísérőiratok módosítása és a fent leírt feltételek mellett.

A CHMP ezért a Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi és Viekirax forgalomba hozatali engedélyeinek feltételeit érintő módosításokat javasol.