

ANEXA IV
CONCLUZII ȘTIINȚIFICE

Produsul medicinal nu mai este autorizat

Concluzii științifice

Frecvența coinfecției cu virusul hepatitei B (VHB) și virusul hepatitei C (VHC) nu este scăzută, cauza fiind căile de transmitere multiple. Este cunoscut faptul că infecția cu VHC duce la supresia replicării VHB la pacienții coinfectați. Aspectele virale și imunologice ale coinfecției VHB/VHC nu sunt pe deplin cunoscute. Cu toate că activitatea și progresia bolii sunt, în general, mult mai severe în prezența dublei infecții, replicarea VHB este deseori suprimată în prezența coinfecției cu VHC. Tratamentul pentru hepatita C recomandat de Asociația europeană pentru studiul bolilor hepatice (EASL) face referire la potențialul risc al reactivării VHB în timpul sau după clearance-ul VHC.

Antiviralele cu acțiune directă (AAD) acționează ținând asupra proteinelor nestructurale ale virusului hepatitei C, ducând la întreruperea replicării și infecției. Ca urmare a activității crescute împotriva VHC și lipsei activității anti-VHB, riscul reactivării VHB poate fi mai mare în asocieră cu administrarea noii terapii comparativ cu tratamentele bazate pe interferon aprobate anterior împotriva VHC. Cazuri din literatură (Balagopal et al., 2015; Collins et al., 2015; Ende et al., 2015) descriu creșterea încărcăturii virale cu VHB după scaderea rapidă a încărcăturii virale cu VHC la pacienții tratați cu antivirale cu acțiune directă (AAD) în regimuri terapeutice fără interferon; s-au identificat și alte cazuri în EudraVigilance. Unele cazuri identificate cu AAD au consecințe grave, cu înrăutățirea funcției hepatice și cel puțin un caz în care pacientul a necesitat transplant hepatic.

Replicarea VHB după inițierea tratamentului cu AAD pentru infecția cu VHC nu este în prezent descrisă în informațiile referitoare la produs ale produselor autorizate în prezent și, având în vedere gravitatea evenimentelor descrise, necesitatea intervenției asupra replicării VHB și plauzibilitatea biologică a replicării, s-a considerat că investigarea mai aprofundată este justificată. Procedura de sesizare în curs a fost inițiată de Comisia Europeană (CE) pentru a permite investigarea mai aprofundată a riscului replicării virusului hepatitei B după inițierea tratamentului cu AAD și pentru a recomanda orice măsură adecvată pentru a minimiza riscul.

După inițierea acestei analize, rezultatele unui studiu (Reig et al. 2016) derulat între octombrie 2014 și decembrie 2015 în secțiile de hepatologie din patru spitale universitare spaniole pe pacienți cu hepatită C cronică și istoric de carcinom hepatocelular (CHC) tratați cu AAD au sugerat recurența timpurie neașteptată a CHC.

S-a considerat că, pe lângă reactivarea virusului hepatitei B, trebuie investigat și riscul carcinomului hepatocelular și trebuie acordată o atenție deosebită pentru a optimiza siguranța și utilizarea eficientă a acestor medicamente. De aceea, în aprilie 2016, Comisia Europeană a extins sfera de aplicare a procedurii pentru a permite luarea în considerare a altor date pentru evaluarea riscului carcinomului hepatocelular și a impactului acestuia asupra raportului beneficiu-risc pentru toate AAD în tratamentul hepatitei cronice C.

Deoarece ambele solicitări pentru procedura inițiată rezultă din evaluarea datelor obținute din activități de farmacovigilență, CE a cerut ca avizul să fie adoptat de Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) pe baza unei recomandări a Comitetului de farmacovigilență pentru evaluarea riscului (PRAC).

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

În realizarea evaluării, PRAC a luat în considerare toate datele depuse de titularii autorizației de punere pe piață, precum și informațiile din literatură și informațiile suplimentare furnizate de un grup științific consultativ cu privire la riscul reactivării hepatitei B și la recurența și apariția carcinomului hepatocelular.

Reactivarea virusului hepatitei B

În ceea ce privește riscul reactivării hepatitei B, întrucât hepatita B cronică (HbsAg+) a fost considerată un criteriu de excludere, iar culegerea de date cu privire la serologia și ADN-ul VHB nu a fost obligatorie în dezvoltarea programului cu agenți AAD, informațiile cu privire la reactivarea hepatitei B, accesibile din studii clinice finalizate, sunt limitate. De aceea, datele despre reactivarea VHB cu AAD au apărut, în mare parte, ulterior punerii pe piață.

Datele disponibile furnizează dovada că reactivarea replicării VHB poate să apară în contextul tratamentului infecției active cronice cu VHC, cu orice formă de tratament eficient la pacienții coinfectați cu VHB și VHC. Reactivarea poate să apară, în mare parte, la subiecți cu HbsAg detectabili și replicare VHB activă la orice nivel, evaluată pe baza nivelurilor măsurabile de ADN-VHB, dar poate să apară și la subiecți cu HbsAg nedetectabili și cu anticorpi anti-HBc detectabili, din care un procent mic poate, de asemenea, să prezinte niveluri variabile ale replicării active a VHB.

Deși au fost descrise în literatură cazuri grave și chiar fatale ale reactivării VHB, datele disponibile indică faptul că reactivarea replicării VHB poate fi, în mare parte, moderată și fără consecințe clinice. Caracteristicile impactului infecției cronice cu VHC, cum ar fi genotipul VHC, încărcătura virală și examenele histopatologice, asupra riscului de apariție a reactivării VHB, nu au putut fi clarificate pe baza datelor disponibile. Totuși, se poate presupune că pacienții cu boala hepatică mai avansată pot prezenta un risc mai mare de complicații clinice grave în cazul reactivării VHB. În general, reactivarea s-a produs la scurt timp după inițierea tratamentului, tiparul constând într-o corelație cu scăderea rapidă a încărcăturii virale VHC care caracterizează dinamica încărcăturii virale cu AAD.

Per ansamblu, PRAC a fost de părere că există dovezi ale riscului de reactivare VHB la pacienții coinfectați VHB/VHC tratați cu AAD și, prin urmare, reactivarea la pacienții coinfectați trebuie considerată un risc identificat important care trebuie monitorizat cu atenție prin activități de rutină de minimizare a riscului.

Pentru a minimiza riscul reactivării VHB, PRAC a recomandat ca toți pacienții să fie testați pentru infecția cu VHB înainte de inițierea tratamentului cu AAD și ca pacienții coinfectați cu VHB/VHC să fie monitorizați și tratați conform ghidurilor clinice curente. Informațiile referitoare la produs trebuie să reflecte aceste recomandări și să informeze profesioniștii din domeniul sănătății asupra riscului. În plus, pacienții trebuie sfătuiți să se adreseze medicului dacă au fost vreodată infectați cu VHB, deoarece este necesară o monitorizare atentă.

Carcinomul hepatocelular

Cu privire la analiza CHC cu AAD, titularilor autorizației de punere pe piață li s-a solicitat să efectueze o analiză complexă a tuturor datelor disponibile din studii clinice, studii observaționale, rapoarte spontane și literatura publicată cu privire la CHC la pacienți cu hepatită cronică C după tratament cu AAD.

Un studiu derulat de Reig et al. (2016) a arătat că există un semnal de recurență a CHC la pacienții tratați cu AAD; rezultate asemănătoare au fost obținute de Conti et al. (2016). Alte date publicate din cohorte mari nu au susținut concluziile (Pol et al, 2016). Aceste cohorte însă fie nu erau concepute pentru evaluarea recurenței CHC, acesta fiind cazul cohortei ANRS CO22 HEPATHER, fie au cuprins un număr limitat de pacienți cu CHC care au atins răspunsul radiologic complet și au fost tratați ulterior cu AAD în cohorta ANRS CO12 CirVir.

Per ansamblu, PRAC a considerat studiile ulterioare vor caracteriza cu certitudine riscul recurenței CHC asociat cu AAD, pentru a aborda neclaritățile rămase despre acest potențial risc și a concluzionat asupra necesității recomandărilor suplimentare în managementul clinic. Luând în considerare toate datele disponibile, PRAC a fost de părere că titularii autorizației de punere pe piață trebuie să deruleze

și să depună rezultatele unui studiu prospectiv de siguranță folosind date obținute din cohorta unei grupe de pacienți foarte bine definite, pe baza unui protocol convenit care să stabilească criteriile de înrolare și urmărire a pacienților în termeni de planificare în timp și metode de selectare. Protocolul acestui studiu va fi depus la PRAC până pe 15 iunie 2017, iar rezultatele finale ale studiului până în trimestrul 4 al anului 2019.

Pe baza concluziilor trase de Reig et al, s-au ridicat întrebări și privind evoluția *de novo* a CHC la pacienții cirofici cu VHC, tratați cu AAD, deoarece acești pacienți pot avea CHC nedignosticat încă. Datele din studii clinice privind incidența CHC cu debut nou indică estimări mai ridicate pentru CHC după atingerea răspunsului virologic susținut (RVS) prin administrarea tratamentelor fără interferon comparativ cu administrarea tratamentelor care conțin interferon, chiar și la stratificarea în funcție de prezența cirozei. S-a recunoscut însă dificultatea de a controla pe deplin confuziile în această comparație nerandomizată. S-a considerat însă că impactul terapiilor cu AAD asupra incidenței și tipului de *de novo* al CHC trebuie investigat mai aprofundat de către titularii autorizației de punere pe piață printr-un studiu prospectiv de tip cohortă derulat pe pacienți infectați cu VHC cu ciroză compensată (CTP-A), fără istoric de CHC și tratați cu AAD. Cercetarea trebuie să acopere prospectiv factorii de risc cunoscuți pentru CHC și testarea imagistică periodică pentru diagnosticul CHC, conform ghidurilor clinice europene în vigoare (EASL). O evaluare a fezabilității utilizării surselor de date existente pentru acest scop trebuie depusă la PRAC în scopul evaluării până la 15 iunie 2017. Dacă utilizarea surselor de date existente nu este fezabilă, trebuie furnizată o propunere pentru culegerea prospectivă de date.

PRAC a fost, de asemenea, de părere că „apariția carcinomului hepatocelular” și „recurența carcinomului hepatocelular” trebuie considerate riscuri potențiale importante. În plus, „pacienții cu CHC anterior” trebuie considerați informații absente, deoarece această populație a fost exclusă din studiile clinice disponibile. Planul de management al riscului (PMR) pentru medicamentele relevante va fi actualizat corespunzător.

În concluzie, PRAC a considerat că raportul beneficiu-risc al produselor ce conțin AAD rămâne favorabil, sub rezerva modificării termenilor autorizațiilor de punere pe piață.

Motive pentru recomandarea PRAC

Întrucât

- PRAC a considerat că procedura intră sub incidența Articolului 20 al Regulamentului (CE) nr 726/2004 rezultând din datele de farmacovigilență pentru antivirale cu acțiune directă (AAD) indicate în tratamentul hepatitei cronice C.
- PRAC a revizuit toate datele depuse în scris și în timpul expunerilor orale de către titularii autorizației de punere pe piață în legătură cu riscul reactivării hepatitei B și cu întrebările ridicate în urma rapoartelor privind carcinomul hepatocelular la pacienți ce au utilizat AAD, cât și cu privire la rezultatul ședinței grupului științific consultativ asupra infecției HIV/bolilor virale.
- În ceea ce privește reactivarea VHB, PRAC a concluzionat că datele disponibile furnizează dovezi ale riscului reactivării VHB la pacienții coinfectați cu VHB/VHC tratați pentru hepatită cronică C cu AAD. PRAC a fost de părere că toți pacienții trebuie testați pentru infecția cu virusul hepatitei B înainte de inițierea tratamentului cu AAD. Pacienții coinfectați cu VHB/VHC trebuie monitorizați în timpul și după tratament, conform ghidurilor clinice actuale. Informațiile referitoare la produs trebuie să includă o atenționare de informare asupra riscului reactivării hepatitei B și să reflecte aceste recomandări.
- În ceea ce privește riscul recurenței CHC la pacienții ce utilizează AAD, PRAC a considerat că sunt necesare date suplimentare asupra impactului tratamentului cu AAD asupra incidenței

recurenței CHC. Toți titularii autorizației de punere pe piață pentru AAD trebuie să deruleze un studiu prospectiv de siguranță într-o grupă de pacienți clar definită, pe baza unui protocol convenit care stabilește criteriile de înrolare și urmărire. Este încurajată derularea unui studiu de tip joint.

- PRAC a fost, de asemenea, de părere că impactul tratamentului cu AAD asupra incidenței și tipului de carcinom hepatocelular de novo trebuie investigat mai aprofundat printr-un studiu prospectiv de tip cohortă derulat pe pacienți infectați cu VHC și diagnosticați cu ciroză. Este încurajată derularea unui studiu de tip joint.

Ținând seama de cele de mai sus, PRAC a considerat că raportul beneficiu-risc al AAD rămâne favorabil, sub rezerva modificării termenilor autorizațiilor de punere pe piață.

În consecință, PRAC recomandă diferențierea termenilor autorizațiilor de punere pe piață pentru Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi și Viekirax.

Avizul CHMP și explicație detaliată a argumentelor științifice pentru diferențele față de recomandarea PRAC

După ce a analizat recomandarea PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile științifice generale și cu motivele recomandării.

În conformitate cu recomandarea PRAC, pentru a evalua recurența carcinomului hepatocelular asociat cu antivirale cu acțiune directă, titularii autorizației de punere pe piață trebuie să deruleze și să depună rezultatele unui studiu prospectiv de siguranță folosind date obținute din cohorta unei grupe de pacienți foarte bine definite, pe baza unui protocol convenit care stabilește criteriile de înrolare și urmărire a pacienților în termeni de planificare în timp și metode de selectare.

După examinarea mai atentă a termenelor propuse pentru depunerea raportului final al studiului și, luând în considerare că termenul pentru depunerea protocolului este 15 iunie 2017, CHMP a fost de părere că data pentru depunerea raportului final al studiului trebuie amânată până în trimestrul 2 al anului 2021 pentru a aloca suficient timp stabilirii unui acord asupra protocolului de tip joint și culegerii unui volum suficient de date pentru a răspunde corespunzător întrebării științifice.

Formularea condiției autorizației de punere pe piață a fost modificată corespunzător.

În plus, rezultatele intermediare trebuie depuse pentru evaluarea de către PRAC până trimestrul 4 al anului 2019.

Planul de management al riscului (PMR) trebuie actualizat corespunzător în 3 luni de la avizul CHMP.

Concluzie generală

În consecință, CHMP a considerat că raportul beneficiu-risc al Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi și Viekirax rămâne favorabil, sub rezerva modificării informațiilor referitoare la produs și a condițiilor descrise mai sus.

Prin urmare, CHMP recomandă diferențierea termenilor autorizațiilor de punere pe piață pentru Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi și Viekirax.