

BILAGA IV

VETENSKAPLIGA SLUTSATSER

Läkemedlet är inte längre godkänt för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Samtidig infektion med hepatit B-virus (HBV) och hepatit C-virus (HCV) är inte ovanlig på grund av överlappande överföringssätt. Det är känt att HCV-infektion ger upphov till suppression av HBV-replikation hos patienter som är infekterade med båda virusen. De virologiska och immunologiska aspekterna av samtidig infektion med HBV/HCV är inte fullständigt utredda. Även om leversjukdomsaktivitet och -progression i allmänhet är allvarigare vid förekomst av dubbelinfektion, så undertrycks ofta HBV-replikation vid samtidig infektion med HCV. Rekommendationer från European Association for the Study of the Liver (EASL) angående behandling av hepatit C hänvisar till den potentiella risken för HBV-reaktivering under eller efter HCV-utläkning.

Direktverkande antiviraler (DAA) inriktar sig på specifika icke-strukturella proteiner i hepatit C-viruset och leder till störning av virusreplikation och -infektion. Med tanke på deras ökade styrka mot HCV och brist på anti-HBV-aktivitet, kan risken för HBV-reaktivering öka med nyare HCV-behandlingsregimer jämfört med de tidigare godkända interferonbaserade HCV-behandlingarna.

Fall i litteraturen (Balagopal et al., 2015; Collins et al., 2015; Ende et al., 2015) beskrev öknings av HBV-virusmängden efter en snabb nedgång av HCV-virusmängden hos patienter som behandlats med direktverkande antiviraler (DAA) i interferonfria regimer, och ytterligare fall har identifierats i EudraVigilance. Vissa av fallen som identifierats med DAA hade allvarliga utfall, med försämrad leverstatus och minst ett fall där patienten måste genomgå levertransplantation.

HBV-replikation efter inledd behandling med DAA för HCV-infektion beskrivs för närvarande inte i produktinformationen till nuvarande godkända produkter och med tanke på allvarlighetsgraden för de beskrivna händelserna, behovet av intervention mot HBV-replikation och den biologiska sannolikheten för replikationen ansågs det att ytterligare undersökning var berättigad. Det nuvarande hänskjutningsförfarandet utlöstes av Europeiska kommissionen (EC) för att möjliggöra ytterligare undersökning av risken för hepatit B-virusreplikation efter start av behandling med DAA och rekommendera en lämplig åtgärd för att minimera risken.

Efter initieringen av denna granskning tydde resultat från en studie (Reig et al. 2016) som utfördes mellan oktober 2014 och december 2015 på leveravdelningar på fyra spanska sjukhus med patienter med kronisk hepatit C och en historik med hepatocellulärt karcinom (HCC) som behandlades med DAA på oväntade tidiga recidiv av HCC.

Man ansåg att förutom reaktiveringen av hepatit B-virus, skulle även risken för hepatocellulärt karcinom undersökas vidare och man skulle beakta adekvata åtgärder för att optimera säker och effektiv användning av dessa läkemedel. Därför utvidgade Europeiska kommissionen omfattningen av förfarandet i april 2016 för att möjliggöra beaktande av övriga data för att bedöma risken för hepatocellulärt karcinom och dess inverkan på nytta-riskförhållandet för alla typer av DAA vid behandlingen av kronisk hepatit C.

Eftersom båda begärandena om det utlösta förfarandet är en följd av bedömningen av data som kommit fram vid farmakovigilansåtgärder, begärde EC att yttrandet skulle antas av kommittén för humanläkemedel (CHMP) på basis av en rekommendation från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC).

Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering

I sin bedömning beaktade PRAC alla data som lämnats in av innehavarna av godkännandena för försäljning, liksom litteratur och ytterligare information från en vetenskaplig rådgivande grupp när det gällde risken för reaktivering av hepatit B och recidiv och uppkomst av hepatocellulärt karcinom.

Hepatit B-virusreakivering

När det gäller risken för hepatit B-reakivering, eftersom kronisk hepatit B-infektion (HbsAg+) allmänt betraktades som ett exklusionskriterium och insamlingen av data om HBV-serologi och -DNA inte var obligatorisk i utvecklingsprogrammet för DAA, finns endast begränsad information om hepatit B-reakivering att tillgå från de slutförda kliniska studierna. Därför kommer data om HBV-reakivering med DAA mest från undersökningar efter marknadsföring.

Tillgängliga data ger evidens för att reaktivering av HBV-replikation kan uppstå inom kontexten för behandlingen av aktiv kronisk HCV-infektion med någon form av effektiv behandling hos patienter som samtidigt är infekterade med HBV och HCV. Reaktiveringen kan uppstå främst hos patienter med detekterbar HbsAg och aktiv HBV-replikation på någon nivå, utvärderat med mätbara nivåer av HBV-DNA, men kan även uppstå hos patienter utan detekterbar HbsAg men med detekterbar anti-HBc-antikropp, av vilka en liten andel även kan ha olika nivåer av aktiv HBV-replikation.

Även om svåra och även dödliga fall av HBV-reakivering har beskrivits i litteraturen, visar tillgängliga data att reaktivering av HBV-replikation i de flesta fall kan vara lindrig och utan kliniska följder. Inverkan av kännetecken på kronisk HCV-infektion, såsom HCV-genotyp, virusmängd och histopatologisk stadieindelning, på risken för uppkomst av HBV-reakivering kunde inte förtydligas utifrån tillgängliga data. Man kan dock förutsätta att patienter med mer avancerad leversjukdom kan ha en högre risk för svåra kliniska komplikationer om HBV-reakivering uppstår. Generellt sett uppstod reaktiveringen kort efter insättningen av behandling i ett mönster som tyder på ett samband med den snabba nedgången av HCV-virusmängden som kännetecknar dynamiken för virusmängd med direktverkande antiviraler.

Totalt sett ansåg PRAC att det finns evidens för en risk för HBV-reakivering hos patienter som samtidigt är infekterade med HBV och HCV och behandlas med DAA och därför ska HBV-reakivering hos dessa patienter ses som en viktig identifierad risk som ska övervakas noga genom rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

För att minimera risken för HBV-reakivering rekommenderade PRAC att alla patienter ska screenas för HBV-infektion före insättning av behandling med DAA och att patienter med samtidig infektion med HBV och HCV ska övervakas och hanteras enligt nuvarande kliniska riktlinjer. Produktinformationen ska utökas med dessa rekommendationer och informera hälso- och sjukvårdspersonal om denna risk. Dessutom ska patienter informeras om att kontakta sin läkare om de någon gång har varit infekterade med HBV eftersom noggrann övervakning krävs.

Hepatocellulärt karcinom

När det gäller granskningen av HCC med DAA ålades innehavarna av godkännandet för försäljning att utföra en omfattande granskning av alla tillgängliga data från kliniska prövningar, observationsstudier, spontana rapporter och publicerad litteratur om HCC hos patienter med kronisk hepatit C efter behandling med DAA.

I en studie av Reig et al. (2016) visades en signal för HCC-recidiv hos patienter som behandlats med DAA:er, liknande resultat erhöles av Conti et al. (2016). Övriga publicerade data från större kohorter gav inget stöd åt fynden (Pol et al, 2016). Dessa kohorter var dock antingen inte utformade för bedömning av HCC-recidiv, så som är fallet med ANRS CO22 HEPATHER-kohorten, eller också innehöll de ett begränsat antal patienter med en tidigare HCC som uppnått fullständigt radiologiskt svar och sedan behandlats med DAA så som i ANRS CO12 CirVir-kohorten.

Totalt sett ansåg PRAC att det krävdes vidare studier för att ytterligare beskriva risken för HCC-recidiv i samband med DAA, i syfte att åtgärda resterande ovisshet om denna potentiella risk och dra slutsatser om behovet av ytterligare råd om klinisk hantering. Efter att ha beaktat alla tillgängliga data

ansåg PRAC att innehavarna av godkännande för försäljning skulle utföra och lämna in resultaten av en prospektiv säkerhetsstudie med användning av data från en väldefinierad grupp av patienter, baserat på ett överenskommet protokoll där man angett kriterier för inskrivning och uppföljning av patienter i termer av lämplig tid och metod för screening. Protokollet för denna studie ska vara inlämnat till PRAC den 15 juni 2017 och de slutliga studieresultaten senast kvartal 4 år 2019.

Baserat på fynden av Reig et al tog man även upp farhågor angående utvecklingen av *de novo* HCC hos HCV-patienter med cirros som behandlades med DAA, eftersom dessa patienter kan ha ännu inte diagnostiserad HCC. Kliniska provningsdata om incidensen av nydebuterad HCC visar högre punkttestimat för HCC efter att ha nått SVR med IFN-fria regimer jämfört med IFN-innehållande regimer, även vid stratifiering efter förekomst av cirros. Svårigheten att helt kontrollera motstridigheter i denna icke-randomiserade jämförelse bekräftades dock. Man ansåg ändå att inverkan av DAA-terapi på incidensen och typen av *de novo* HCC skulle undersökas ytterligare av innehavarna av godkännande för försäljning genom utförandet av en prospektiv kohortstudie på HCV-infekterade patienter med kompenserad cirros (CPT-A) utan historik med HCC som behandlades med DAA. Forskningen ska prospektivt fånga upp de kända riskfaktorerna för HCC och den periodiska bildtestningen för HCC-diagnos, enligt nuvarande europeiska kliniska riktlinjer (EASL). En genomförbarhetsbedömning av användningen av befintliga datakällor för detta syfte ska vara inlämnad för PRAC-bedömning senast 15 juni 2017. Om användningen av befintliga datakällor inte visar sig genomförbar, ska ett förslag till prospektiv insamling av data tillhandahållas.

PRAC ansåg dessutom att "uppkomst av hepatocellulärt karcinom" och "recidiv av hepatocellulärt karcinom" ska beaktas som viktiga potentiella risker. Dessutom ska "patienter med tidigare HCC" ses som saknad information, eftersom denna population exkluderats från tillgängliga kliniska studier. Riskhanteringsplanen för de relevanta läkemedlen ska uppdateras med hänsyn till detta.

Sammanfattningsvis fann PRAC att nytta-riskförhållandet för produkter som innehåller DAA var fortsatt gynnsamt, förutsatt ändringarna i villkoren för godkännande för försäljning.

Skäl till PRAC:s rekommendation

Skälen är som följer:

- PRAC har beaktat förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 som var följden av farmakovigilansdata för direktverkande antiviraler (DAA) som är indicerade vid behandling av kronisk hepatit C.
- PRAC granskade samtliga data som lämnats in skriftligt och under de muntliga förklaringarna av innehavarna av godkännande för försäljning i relation till risken för hepatit B-reakivering och farhågorna som tagits upp efter rapporter om hepatocellulärt karcinom hos patienter som använder DAA, liksom utfallet av den vetenskapliga rådgivande gruppens möte angående HIV/virussjukdomar.
- När det gäller HBV-reakivering drog PRAC slutsatsen att tillgängliga data ger evidens för en risk för HBV-reakivering hos patienter som är infekterade med HBV och HCV samtidigt och behandlas för kronisk hepatit C med DAA. PRAC ansåg att alla patienter skulle screenas för hepatit B-virusinfektion före insättningen av behandling med DAA. Patienter som samtidigt är infekterade med HBV och HCV ska övervakas under och efter behandling enligt nuvarande kliniska riktlinjer. Produktinformationen ska utökas med en varning om att informera om risken för hepatit B-reakivering och återge dessa rekommendationer.
- När det gäller risken för recidiv av HCC hos patienter som använder DAA, ansåg PRAC att det krävs ytterligare data om inverkan av DAA-behandling på incidensen av HCC-recidiv. Alla innehavare av godkännande för försäljning av DAA ska utföra en prospektiv säkerhetsstudie i

en väldefinierad grupp av patienter baserat på ett överenskommet protokoll med kriterier för inskrivning och uppföljning. En gemensam studie uppmuntras.

- PRAC ansåg även att inverkan av DAA-behandling på incidensen och typen av de novo hepatocellulärt karcinom ska undersökas ytterligare genom en prospektiv kohortstudie på HCV-infekterade patienter med cirros. En gemensam studie uppmuntras.

Mot denna bakgrund ansåg PRAC att nytta-riskförhållandet för direktverkande antiviraler är fortsatt gynnsamt med beaktande av ändringarna i villkoren för godkännande för försäljning.

PRAC rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännande för försäljning för Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi och Viekirax.

CHMP:s yttrande och utförlig förklaring av de vetenskapliga skälen till skillnaderna jämfört med PRAC:s rekommendation

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i de övergripande vetenskapliga slutsatserna och skälen till rekommendation.

I enlighet med PRAC:s rekommendation, i syfte att utvärdera recidiv av hepatocellulärt karcinom i samband med direktverkande antiviraler, ska innehavarna av godkännande för försäljning utföra och lämna in resultaten av en prospektiv säkerhetsstudie med användning av data från en väldefinierad grupp av patienter, baserat på ett överenskommet protokoll där man angett kriterier för inskrivning och uppföljning av patienter i termer av lämplig tid och metod för screening.

Efter ytterligare beaktande av de tidsperioder som föreslagits för inlämningen av den slutliga studierapporten och med tanke på att protokollet ska vara inlämnat senast 15 juni 2017, ansåg CHMP att datumet för inlämning av den slutliga studierapporten ska skjutas fram till andra kvartalet år 2021 för att ge tillräcklig tid för överenskommelse om ett gemensamt protokoll och för insamling av tillräckliga data för att kunna besvara den kliniska frågeställningen på ett adekvat sätt.

Ordalydelsen i villkoret för godkännande för försäljning har ändrats i enlighet med detta.

Dessutom ska interimistiska resultat vara inlämnade för PRAC-bedömning senast fjärde kvartalet år 2019.

Riskhanteringsplanen ska uppdateras i enlighet med detta inom 3 månader efter detta yttrande av CHMP.

Övergripande slutsatser

CHMP anser följaktligen att nytta-riskförhållandet för Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi och Viekirax är fortsatt gynnsamt med beaktande av de ovan beskrivna ändringarna i produktinformationen och villkoren.

CHMP rekommenderar därför ändring av villkoren för godkännandena för försäljning för Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi and Viekirax.