

ZAŁĄCZNIK IV
WNIOSKI NAUKOWE

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Współzakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV) i wirusem zapalenia wątroby typu C (HCV) nie jest rzadkie z uwagi na pokrywające się drogi przenoszenia. Wiadomo, że u współzakażonych pacjentów zakażenie HCV powoduje hamowanie replikacji HBV. Aspekty wirologiczne i immunologiczne współzakażenia HBV/HCV nie zostały w pełni poznane. Chociaż w przypadku podwójnego zakażenia aktywność i progresja choroby wątroby są na ogół cięższe, replikacja HBV ulega często zahamowaniu w obecności współzakażenia HCV. Zalecenia Europejskiego Towarzystwa Badań nad Wątrobą (European Association for the Study of the Liver, EASL) dotyczące leczenia wirusowego zapalenia wątroby typu C odwołują się do potencjalnego ryzyka reaktywacji HBV w trakcie lub po eliminacji HCV.

Bezpośrednio działające leki przeciwwirusowe (ang. direct-acting antiviral agents, DAA) celują w określone białka niestrukturalne wirusa zapalenia wątroby typu C i powodują przerwanie replikacji wirusa i zakażenia. Biorąc pod uwagę zwiększoną aktywność przeciw HCV i brak działania anty-HBV, ryzyko reaktywacji HBV może być większe w przypadku nowszych schematów leczenia niż w przypadku wcześniej dopuszczonych do obrotu leków przeciw HCV na bazie interferonu.

W literaturze (Balagopal i wsp., 2015; Collins i wsp., 2015; Ende i wsp., 2015) opisywano wzrost wiremii HBV po gwałtownym spadku wiremii HCV u pacjentów leczonych bezpośrednio działającymi lekami przeciwwirusowymi (DAA) w schematach bez interferonu, a kolejne przypadki zidentyfikowano w bazie EudraVigilance. U niektórych ze zidentyfikowanych przypadków leczonych DAA wystąpiły poważne konsekwencje, w tym pogorszenie stanu wątroby, a co najmniej w jednym przypadku pacjent wymagał przeszczepienia wątroby.

Replikacja HBV po rozpoczęciu leczenia DAA przeciw zakażeniu HCV aktualnie nie jest opisana w drukach informacyjnych produktów obecnie dopuszczonych do obrotu i wobec poważnego charakteru opisanych epizodów, konieczności ingerencji w replikację HBV i biologicznego prawdopodobieństwa replikacji uznano, że uzasadnione są dalsze badania. Bieżąca procedura przekazania została zainicjowana przez Komisję Europejską (KE) w celu umożliwienia dalszych badań ryzyka replikacji wirusa zapalenia wątroby typu B po rozpoczęciu leczenia DAA i zalecenia wszelkich stosownych środków dla zminimalizowania ryzyka.

Po zainicjowaniu tego przeglądu wyniki z badania (Reig i wsp. 2016) przeprowadzonego między październikiem 2014 r. a grudniem 2015 r. na oddziałach hepatologii czterech szpitali uniwersyteckich w Hiszpanii u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C i rakiem wątrobowokomórkowym (HCC) w wywiadzie leczonych DAA wskazywały na nieoczekiwane wczesny nawrót HCC.

Stwierdzono, że poza kwestią reaktywacji wirusa zapalenia wątroby typu B należy także przeprowadzić dalsze badania dotyczące ryzyka raka wątrobowokomórkowego i zwrócić uwagę na odpowiednie środki dla zoptymalizowania bezpieczeństwa i skuteczności stosowania tych produktów leczniczych. W związku z tym w kwietniu 2016 r. Komisja Europejska rozszerzyła zakres procedury, aby umożliwić rozpatrzenie innych danych do oceny ryzyka raka wątrobowokomórkowego i jego wpływu na stosunek korzyści do ryzyka dla wszystkich DAA w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C.

Z uwagi na to, że obydwa wnioski dotyczące uruchomienia procedury są następstwem oceny danych wynikających z działań w zakresie nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, KE zwróciła się o przyjęcie tej opinii do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) na podstawie zalecenia wydanego przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC).

Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC

W swojej ocenie PRAC uwzględnił wszystkie dane przekazane przez podmioty odpowiedzialne, jak również literaturę i dodatkowe informacje od naukowej grupy doradczej w związku z ryzykiem reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B oraz nawrotem i wystąpieniem raka wątrobowokomórkowego.

Reaktywacja wirusowego zapalenia wątroby typu B

Odnośnie do ryzyka reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B, z uwagi na to, że przewlekłe zakażenie wirusowym zapaleniem wątroby typu B (HbsAg+) uznawano na ogół za kryterium wykluczenia i gromadzenie danych na temat serologii HBV i DNA nie było obowiązkowe w programie rozwoju leków DAA, dostępność informacji na temat reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B możliwych do uzyskania z przeprowadzonych badań klinicznych jest ograniczona. W związku z tym dane dotyczące reaktywacji HBV w przypadku leczenia DAA są głównie danymi porejestacyjnymi.

Dostępne dane dowodzą, że reaktywacja replikacji HBV może nastąpić w kontekście leczenia przewlekłego aktywnego zakażenia HCV przy zastosowaniu jakiejkolwiek formy skutecznego leczenia u pacjentów współzakażonych HBV i HCV. Reaktywacja może nastąpić głównie u pacjentów z wykrywalnym HbsAg i aktywną replikacją HBV na dowolnym poziomie, na podstawie oceny mierzalnych poziomów DNA HBV, ale także u pacjentów bez wykrywalnego HbsAg, ale z wykrywalnym przeciwciałem anti-HBc, u niewielkiego odsetka których może także występować aktywna replikacja HBV na różnym poziomie.

Pomimo że w literaturze opisano ciężkie, a nawet śmiertelne przypadki reaktywacji HBV, dostępne dane wskazują, że reaktywacja replikacji HBV może zazwyczaj być łagodna, bez konsekwencji klinicznych. Wpływ cech charakterystycznych przewlekłego zakażenia HCV, takich jak genotyp HCV, wiremia i wynik badania histopatologicznego, na ryzyko wystąpienia reaktywacji HBV jest niemożliwy do wyjaśnienia na podstawie dostępnych danych. Można jednak założyć, że pacjenci z bardziej zaawansowaną chorobą wątroby mogą być narażeni na większe ryzyko ciężkich powikłań klinicznych w razie wystąpienia reaktywacji HBV. Na ogół reaktywacja następowała w niedługim czasie po rozpoczęciu leczenia według schematu, który sugeruje korelację z szybkim spadkiem wirerii HCV, charakterystycznym dla dynamiki wirerii przy zastosowaniu DAA.

Ogólnie rzecz biorąc, PRAC był zdania, że istnieją dowody na ryzyko reaktywacji HBV u pacjentów współzakażonych HBV/HCV leczonych DAA i w związku z tym reaktywację HBV u współzakażonych pacjentów należy uznać za istotne zidentyfikowane ryzyko, które należy uważnie monitorować poprzez rutynowe działania w zakresie minimalizacji ryzyka.

W celu zminimalizowania ryzyka reaktywacji HBV PRAC zalecił, aby wszystkich pacjentów poddawać badaniom przesiewowym pod kątem zakażenia HBV przed rozpoczęciem leczenia DAA i aby pacjentów wykazujących współzakażenie HBV/HCV monitorować i leczyć według aktualnych wytycznych klinicznych. Powyższe zalecenia powinny zostać uwzględnione w drukach informacyjnych, zawierających informacje dla personelu medycznego na temat tego ryzyka. Ponadto pacjentom należy zalecić konsultację lekarską, jeżeli kiedykolwiek byli zakażeni HBV, z uwagi na konieczność uważnego monitorowania.

Rak wątrobowokomórkowy

W kwestii przeglądu HCC w przypadku leczenia DAA zwrócono się do podmiotów odpowiedzialnych o przeprowadzenie kompleksowego przeglądu wszystkich dostępnych danych z badań klinicznych, badań obserwacyjnych, zgłoszeń spontanicznych i opublikowanej literatury dotyczących HCC u pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu C po leczeniu DAA.

Badanie Reig i wsp. (2016) wskazywało na sygnał nawrotu HCC u pacjentów leczonych DAA; podobne wyniki uzyskali Conti i wsp. (2016). Inne opublikowane dane z większych kohort nie potwierdzają tych ustaleń (Pol i wsp., 2016). Kohorty te nie zostały jednak zaplanowane w celu oceny nawrotu HCC (jak na przykład w przypadku kohorty ANRS CO22 HEPATHER) albo zawierały ograniczoną liczbę pacjentów z przebyłym HCC osiągających pełną odpowiedź radiologiczną, a następnie leczonych DAA (jak w kohorcie ANRS CO12 CirVir).

Ogólnie PRAC uznał, że uzasadnione są dalsze badania na potrzeby dodatkowego scharakteryzowania ryzyka nawrotu HCC związanego z DAA w celu wyjaśnienia pozostałych wątpliwości dotyczących tego potencjalnego ryzyka i rozstrzygnięcia konieczności wprowadzenia dodatkowych zaleceń w zakresie postępowania klinicznego. Uwzględniając wszystkie dostępne dane, PRAC był zdania, że podmioty odpowiedzialne powinny przeprowadzić prospektywne badanie bezpieczeństwa i przedstawić jego wyniki, z wykorzystaniem danych pochodzących z kohorty dobrze zdefiniowanej grupy pacjentów, na podstawie uzgodnionego protokołu z ustaleniem kryteriów włączenia i obserwacji pacjentów pod względem koordynacji w czasie i metody badań przesiewowych. Protokół tego badania powinien zostać przekazany do PRAC do 15 czerwca 2017 r., a końcowe wyniki badania do IV kwartału 2019 r.

Na podstawie ustaleń Reig i wsp. zgłoszono także wątpliwości dotyczące rozwoju HCC *de novo* u pacjentów z HCV z marskością wątroby leczonych DAA, ponieważ u tych pacjentów może występować jeszcze nierozpoznany HCC. Dane z badań klinicznych dotyczące częstości występowania nowych przypadków HCC wskazują na wyższe oszacowane wartości punktowe dla HCC po osiągnięciu SVR przy zastosowaniu schematów leczenia bez IFN w porównaniu ze schematami zawierającymi IFN, również w przypadku stratyfikacji według występowania marskości wątroby. Jednak stwierdzono trudność pełnego kontrolowania wpływu zmiennych zakłócających w tym nierandomizowanym porównaniu. Uznano jednak, że wpływ terapii DAA na częstość występowania i rodzaj HCC *de novo* powinien zostać poddany dalszym analizom przez podmioty odpowiedzialne poprzez prospektywne badanie w kohortach prowadzone u pacjentów zakażonych HCV z wyrównaną marskością wątroby (CPT-A) bez HCC w wywiadzie i leczonych DAA. Badania powinny w sposób prospektywny wychwytywać znane czynniki ryzyka HCC i okresowe badania obrazowe w celu rozpoznania HCC, według aktualnych europejskich wytycznych klinicznych (EASL). Ocena możliwości wykorzystania istniejących źródeł danych do tego celu powinna zostać przekazana do PRAC do 15 czerwca 2017 r. Gdyby wykorzystanie istniejących źródeł danych okazało się niemożliwe, należy przekazać propozycję prospektywnego gromadzenia danych.

PRAC był także zdania, że „wystąpienie raka wątrobowokomórkowego” i „nawrót raka wątrobowokomórkowego” należy uznać za istotne potencjalne ryzyko. Ponadto „pacjentów z przebyłym HCC” należy uznać za brakujące informacje, ponieważ tę populację wykluczono z dostępnych badań klinicznych. Należy odpowiednio zaktualizować RMP dotyczący odpowiednich produktów leczniczych.

W rezultacie PRAC uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów zawierających DAA pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia poprawek w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Podstawy zalecenia PRAC

Zważywszy, że

- PRAC rozważył procedurę na podstawie art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 z powodu danych otrzymanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczących bezpośrednio działających leków przeciwwirusowych (DAA) wskazanych w leczeniu przewlekłego zapalenia wątroby typu C.
- PRAC przeanalizował całość danych przedstawionych na piśmie oraz w trakcie ustnych wyjaśnień podmiotów odpowiedzialnych w związku z ryzykiem reaktywacji wirusowego

zapalenia wątroby typu B i wątpliwościami wynikającymi z doniesień dotyczących raka wątrobowokomórkowego u pacjentów stosujących DAA, jak również wyniki spotkania naukowej grupy doradczej na temat HIV/chorób wirusowych.

- Odnośnie do reaktywacji HBV PRAC stwierdził, że dostępne dane dostarczają dowodów na ryzyko reaktywacji HBV u pacjentów współzakażonych HBV/HCV leczonych DAA przeciw przewlekłemu zapaleniu wątroby typu C. PRAC był zdania, że wszystkich pacjentów należy poddawać badaniom przesiewowym pod kątem zakażenia wirusem zapalenia wątroby typu B przez wdrożeniem leczenia DAA. Pacjentów współzakażonych HBV/HCV należy monitorować w trakcie i po leczeniu zgodnie z bieżącym wytycznymi klinicznymi. Druki informacyjne będą zawierały ostrzeżenie informujące o ryzyku reaktywacji wirusowego zapalenia wątroby typu B i odzwierciedlające te zalecenia.
- Odnośnie do ryzyka nawrotu HCC u pacjentów stosujących DAA PRAC uznał, że konieczne są dodatkowe dane na temat wpływu leczenia DAA na częstość występowania nawrotów HCC. Wszystkie podmioty odpowiedzialne dla DAA powinny przeprowadzić prospektywne badanie bezpieczeństwa w dobrze zdefiniowanej grupie pacjentów na podstawie uzgodnionego protokołu z ustaleniem kryteriów włączenia i obserwacji. Zachęca się do przeprowadzenia wspólnego badania.
- PRAC był także zdania, że wpływ terapii DAA na częstość występowania i rodzaj raka wątrobowokomórkowego de novo powinien zostać poddany dalszym analizom poprzez prospektywne badanie w kohortach u pacjentów zakażonych HCV z marskością wątroby. Zachęca się do przeprowadzenia wspólnego badania.

W świetle powyższego PRAC uznał, że stosunek korzyści do ryzyka bezpośrednio działających leków przeciwwirusowych pozostaje korzystny z zastrzeżeniem wprowadzenia poprawek do warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

W rezultacie PRAC zalecił zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi, Viekirax.

Opinia CHMP oraz szczegółowe wyjaśnienie podstaw naukowych różnic w stosunku do zalecenia PRAC

Po dokonaniu przeglądu zalecenia PRAC CHMP zgodził się z ogółem wniosków naukowych i podstaw do wydanego zalecenia.

Zgodnie z zaleceniem PRAC w celu oceny nawrotu raka wątrobowokomórkowego związanego z bezpośrednio działającymi lekami przeciwwirusowymi podmioty odpowiedzialne powinny przeprowadzić prospektywne badanie bezpieczeństwa z wykorzystaniem danych pochodzących z kohorty dobrze zdefiniowanej grupy pacjentów na podstawie uzgodnionego protokołu z ustaleniem kryteriów włączenia i obserwacji pacjentów pod względem koordynacji w czasie i metody badań przesiewowych.

Po dodatkowym rozważeniu harmonogramu proponowanego dla przedłożenia końcowego sprawozdania z badania i biorąc pod uwagę, że protokół ma być przekazany do 15 czerwca 2017 r., CHMP był zdania, że datę przedłożenia końcowego sprawozdania z badania należy przełożyć na II kwartał 2021 r., aby zapewnić odpowiedni czas na uzgodnienie wspólnego protokołu i zgromadzenie wystarczających danych umożliwiających właściwe rozwiązanie kwestii naukowych.

Dokonano stosownych poprawek w warunkach pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

Ponadto do IV kwartału 2019 r. należy przedstawić do oceny PRAC wyniki cząstkowe.

W ciągu 3 miesięcy od otrzymania niniejszej opinii CHMP należy odpowiednio zaktualizować RMP.

Wnioski ogólne

W rezultacie CHMP uznaje, że stosunek korzyści do ryzyka leków Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi i Viekirax pozostaje korzystny z zastrzeżeniem wprowadzenia poprawek do druku informacyjnego oraz warunków, które opisano powyżej.

W związku z powyższym CHMP zaleca zmianę warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi i Viekirax.

Produkt leczniczy bez ważnego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu