

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ IV
ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ

Φαρμακευτικό προϊόν του οποίου η άδεια κυκλοφορίας δεν είναι πλέον σε ισχύ

Επιστημονικά πορίσματα

Λόγω των αλληλεπικαλυπτόμενων τρόπων μετάδοσης, η συλλοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) και τον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) δεν είναι ασυνήθιστη. Η λοίμωξη με HCV είναι γνωστό ότι προκαλεί καταστολή του πολλαπλασιασμού του HBV σε ασθενείς με συλλοίμωξη. Οι ιολογικές και ανοσολογικές πτυχές της συλλοίμωξης με HBV/HCV δεν είναι πλήρως κατανοητές. Παρόλο που η δραστηριότητα και η εξέλιξη της ηπατικής νόσου είναι γενικά πιο σοβαρή παρουσία διπλής λοίμωξης, ο πολλαπλασιασμός του HBV συχνά καταστέλλεται παρουσία συλλοίμωξης με HCV. Οι συστάσεις της Ευρωπαϊκής Εταιρείας για τη Μελέτη του Ήπατος (EASL) σχετικά με τη θεραπεία της ηπατίτιδας C κάνουν αναφορά στον πιθανό κίνδυνο επανενεργοποίησης του HBV κατά τη διάρκεια ή μετά την απομάκρυνση του HCV.

Οι άμεσα δρώντες αντιικοί παράγοντες (DAA) στοχεύουν ειδικές μη δομικές πρωτεΐνες του ιού της ηπατίτιδας C και έχουν ως αποτέλεσμα τη διακοπή του πολλαπλασιασμού του ιού και της ιικής λοίμωξης. Λόγω της αυξημένης τους δραστηριότητας κατά του HCV και της έλλειψης δραστηριότητας κατά του HBV, ο κίνδυνος επανενεργοποίησης του HBV δύναται να είναι μεγαλύτερος με νεότερα θεραπευτικά σχήματα κατά του HCV παρά με τις προηγουμένως εγκεκριμένες θεραπείες κατά του HCV με βάση την ιντερφερόνη. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν περιστατικά (Balagopal et al., 2015; Collins et al., 2015; Ende et al., 2015) όπου περιγράφεται αύξηση του ιικού φορτίου HBV μετά από ταχεία πτώση του ιικού φορτίου HCV σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με άμεσα δρώντες αντιικούς παράγοντες (DAA) σε θεραπευτικά σχήματα ελεύθερα ιντερφερόνης, ενώ έχουν εντοπιστεί και άλλα περιστατικά στο σύστημα EudraVigilance. Ορισμένα από τα περιστατικά που εντοπίστηκαν με τη θεραπεία με παράγοντες DAA είχαν σοβαρές εκβάσεις, όπως επιδείνωση της ηπατικής λειτουργίας και τουλάχιστον ένα περιστατικό όπου ο ασθενής έχρηζε μεταμόσχευσης ήπατος.

Η αντιγραφή του HBV μετά την έναρξη της θεραπείας με παράγοντες DAA για λοίμωξη με HCV δεν περιγράφεται προς το παρόν στις πληροφορίες προϊόντος των επί του παρόντος εγκεκριμένων προϊόντων και ενόψει της σοβαρότητας των συμβάντων που περιγράφονται, της ανάγκης για παρέμβαση στον πολλαπλασιασμό του HBV και της βιολογικής αξιοπιστίας του πολλαπλασιασμού θεωρήθηκε ότι απαιτείτο περαιτέρω έρευνα. Η τρέχουσα διαδικασία παραπομπής κινήθηκε από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή προκειμένου να επιτραπεί η περαιτέρω διερεύνηση του κινδύνου πολλαπλασιασμού του ιού της ηπατίτιδας Β μετά την έναρξη της θεραπείας με παράγοντες DAA και να συστήσει κάθε κατάλληλο μέτρο για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου.

Μετά την έναρξη της επανεξέτασης αυτής, τα αποτελέσματα μιας μελέτης (Reig et al. 2016) που πραγματοποιήθηκε από τον Οκτώβριο του 2014 έως τον Δεκέμβριο του 2015, στις μονάδες ηπατολογίας τεσσάρων ισπανικών πανεπιστημιακών νοσοκομείων σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C και ιστορικό ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (ΗΚΚ) που έλαβαν θεραπεία με παράγοντες DAA υπέδειξαν μη αναμενόμενη, πρόωμη υποτροπή του ΗΚΚ.

Θεωρήθηκε ότι εκτός από την επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β, θα πρέπει επίσης να διερευνηθεί περαιτέρω ο κίνδυνος ηπατοκυτταρικού καρκινώματος, ενώ θα πρέπει να μελετηθεί το ενδεχόμενο λήψης επαρκών μέτρων προκειμένου να βελτιστοποιηθεί η ασφαλής και αποτελεσματική χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων. Ως εκ τούτου, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή διεύρυνε το πεδίο εφαρμογής της διαδικασίας τον Απρίλιο του 2016 ώστε να επιτρέψει την εξέταση των υπόλοιπων δεδομένων για την αξιολόγηση του κινδύνου ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και των επιπτώσεών του στο ασύζυγιο οφέλους-κινδύνου για όλους τους παράγοντες DAA στη θεραπεία της χρόνιας ηπατίτιδας C.

Καθώς αμφότερα τα αιτήματα για τη διαδικασία που κινήθηκε προκύπτουν από την αξιολόγηση των δεδομένων που προέκυψαν από τις δραστηριότητες φαρμακοεπαγρύπνησης, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή ζήτησε η γνώμη να υιοθετηθεί από την Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) βάσει σύστασης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC).

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης της PRAC

Στην αξιολόγησή της, η PRAC εξέτασε όλα τα δεδομένα που υποβλήθηκαν από τους κατόχους αδειών κυκλοφορίας (ΚΑΚ), καθώς και τη βιβλιογραφία και τις πρόσθετες πληροφορίες από μια επιστημονική συμβουλευτική ομάδα σε σχέση με τον κίνδυνο επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β και την υποτροπή και εμφάνιση ηπατοκυτταρικού καρκινώματος.

Επανενεργοποίηση του ιού ηπατίτιδας Β

Όσον αφορά τον κίνδυνο επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας Β, καθώς η χρόνια λοίμωξη με ηπατίτιδα Β (HBsAg+) γενικά θεωρείτο κριτήριο αποκλεισμού και η συλλογή στοιχείων σχετικά με τις ορολογικές εξετάσεις HBV και DNA δεν ήταν υποχρεωτική στο πλαίσιο του προγράμματος ανάπτυξης των παραγόντων DAA, υπάρχουν περιορισμένες πληροφορίες σχετικά με την επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β που μπορούν να ληφθούν από τις ήδη ολοκληρωμένες κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, τα δεδομένα για επανενεργοποίηση του HBV με τη θεραπεία με παράγοντες DAA προέκυψαν κυρίως μετά την κυκλοφορία των παραγόντων στην αγορά.

Τα διαθέσιμα δεδομένα αποδεικνύουν ότι η επανενεργοποίηση του πολλαπλασιασμού του HBV μπορεί να προκύψει στο πλαίσιο της θεραπείας της χρόνιας ενεργού λοίμωξης με HCV με οποιαδήποτε μορφή αποτελεσματικής θεραπείας σε ασθενείς με συλλοίμωξη με HBV και HCV. Η επανενεργοποίηση μπορεί να συμβεί κυρίως σε άτομα με ανιχνεύσιμο HBsAg και ενεργό πολλαπλασιασμό του HBV οποιουδήποτε επιπέδου, όπως αυτή εκτιμήθηκε από μετρήσιμα επίπεδα HBV-DNA, αλλά μπορεί επίσης να εμφανιστεί σε άτομα χωρίς ανιχνεύσιμο HBsAg αλλά με ανιχνεύσιμο αντίσωμα έναντι του πυρηνικού αντιγόνου (anti-HBc), εκ των οποίων ένα μικρό ποσοστό μπορεί επίσης να εμφανίσει και διάφορα επίπεδα ενεργού πολλαπλασιασμού του HBV.

Παρά το γεγονός ότι έχουν περιγραφεί στη βιβλιογραφία σοβαρά, ακόμη και θανατηφόρα περιστατικά επανενεργοποίησης του HBV, τα διαθέσιμα στοιχεία δείχνουν ότι η επανενεργοποίηση του πολλαπλασιασμού του HBV μπορεί κυρίως να είναι ήπια και χωρίς κλινικές συνέπειες. Η επίδραση των χαρακτηριστικών της χρόνιας λοίμωξης με HCV, όπως ο γονότυπος του HCV, το ιικό φορτίο και η ιστοπαθολογική σταδιοποίηση, στον κίνδυνο εμφάνισης επανενεργοποίησης του HBV, δεν θα μπορούσε να διευκρινιστεί από τα διαθέσιμα δεδομένα. Μπορούμε να υποθέσουμε, ωστόσο, ότι οι ασθενείς με πιο προχωρημένη ηπατική νόσο μπορεί να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών κλινικών επιπλοκών εάν προκύψει επανενεργοποίηση του HBV. Σε γενικές γραμμές, η επανενεργοποίηση συνέβη λίγο μετά την έναρξη της θεραπείας σε ένα μοτίβο που συνεπάγεται μια σχέση με την ταχεία μείωση του ιικού φορτίου HCV, κάτι που χαρακτηρίζει τη δυναμική ιικού φορτίου της θεραπείας με παράγοντες DAA.

Συνολικά, η PRAC ήταν της άποψης ότι υπάρχουν αποδείξεις σχετικά με τον κίνδυνο επανενεργοποίησης του HBV σε ασθενείς με συλλοίμωξη με HCV/HBV οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με παράγοντες DAA και, ως εκ τούτου, η επανενεργοποίηση του HBV σε ασθενείς με ταυτόχρονη λοίμωξη θα πρέπει να θεωρείται σημαντικός αναγνωρισμένος κίνδυνος που θα πρέπει να παρακολουθείται στενά μέσω δραστηριοτήτων ρουτίνας για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου.

Προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος επανενεργοποίησης του HBV, η PRAC συνέστησε ότι όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για λοίμωξη με HBV πριν από την έναρξη της θεραπείας με παράγοντες DAA και ότι οι ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν συλλοίμωξη με HBV/HCV θα πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις τρέχουσες κλινικές κατευθυντήριες γραμμές. Οι πληροφορίες του προϊόντος θα πρέπει να αντικατοπτρίζουν αυτές τις συστάσεις και να ενημερώνουν τους επαγγελματίες υγείας σχετικά με αυτόν τον κίνδυνο. Επιπλέον, θα πρέπει να συνιστάται στους ασθενείς να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους εάν έχουν ποτέ μολυνθεί με HBV, καθώς απαιτείται στενή παρακολούθηση.

Ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα

Όσον αφορά την επανεξέταση του ΗΚΚ κατά τη θεραπεία με παράγοντες DAA, οι ΚΑΚ κλήθηκαν να εκτελέσουν μια συνολική επανεξέταση όλων των διαθέσιμων δεδομένων από τις κλινικές μελέτες, τις μελέτες παρατήρησης, τις αυθόρμητες αναφορές και τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία σχετικά με το ΗΚΚ σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C μετά τη θεραπεία με παράγοντες DAA.

Μια μελέτη από τους Reig et al. (2016) έδειξε σήμα υποτροπής του ΗΚΚ σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με παράγοντες DAA. Παρόμοια αποτελέσματα ελήφθησαν από τους Conti et al. (2016). Άλλα δημοσιευμένα δεδομένα από μεγαλύτερες κοόρτες δεν υποστηρίζουν τα ευρήματα (Poi et al, 2016). Ωστόσο, αυτές οι κοόρτες είτε δεν είχαν σχεδιαστεί για την αξιολόγηση της υποτροπής του ΗΚΚ, όπως είναι η περίπτωση της κοόρτης ANRS CO22 HEPATHER, είτε συμπεριελάμβαναν περιορισμένο αριθμό ασθενών με προηγούμενο ΗΚΚ που είχε επιδείξει πλήρη ακτινολογική ανταπόκριση και οι οποίοι στη συνέχεια υποβλήθηκαν σε θεραπεία με παράγοντες DAA, όπως στην κοόρτη ANRS CO12 CirVir.

Συνολικά, η PRAC έκρινε ότι απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για να χαρακτηριστεί περαιτέρω ο κίνδυνος υποτροπής του ΗΚΚ που σχετίζεται με τη θεραπεία με παράγοντες DAA, προκειμένου να αντιμετωπισθούν οι εναπομένουσες αβεβαιότητες σχετικά με αυτόν τον δυνητικό κίνδυνο και να αποφανθεί σχετικά με την ανάγκη για επιπλέον συμβουλές κλινικής διαχείρισης. Λαμβάνοντας υπόψη όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, η PRAC ήταν της άποψης ότι οι ΚΑΚ θα πρέπει να διεξάγουν και να υποβάλουν τα αποτελέσματα μιας προοπτικής μελέτης για την ασφάλεια με τη χρήση δεδομένων που προκύπτουν από την κοόρτη μιας καλά καθορισμένης ομάδας ασθενών, βάσει ενός συμφωνημένου πρωτοκόλλου που θα καθορίζει τα κριτήρια εισαγωγής και παρακολούθησης των ασθενών όσον αφορά το χρονοδιάγραμμα και τη μέθοδο διαλογής. Το πρωτόκολλο της μελέτης αυτής θα πρέπει να υποβληθεί στην PRAC μέχρι τις 15 Ιουνίου 2017 και τα τελικά αποτελέσματα της μελέτης έως το 4ο τρίμηνο του 2019.

Με βάση τα ευρήματα των Reig et al., διατυπώθηκαν επίσης ανησυχίες σχετικά με την ανάπτυξη *de novo* ΗΚΚ σε κίρρωτικούς ασθενείς με HCV που λαμβάνουν θεραπεία με παράγοντες DAA, καθώς οι ασθενείς αυτοί μπορεί να έχουν ΗΚΚ που δεν έχει ακόμη διαγνωστεί. Δεδομένα από κλινικές μελέτες σχετικά με τη συχνότητα εμφάνισης του νεοεμφανιζόμενου ΗΚΚ δείχνουν υψηλότερες σημειακές εκτιμήσεις για το ΗΚΚ μετά την επίτευξη σταθερής ιολογικής απόκρισης (SVR) με θεραπευτικά σχήματα ελεύθερα IFN συγκριτικά με σχήματα που περιέχουν IFN, ακόμα και κατά τη διαστροφμάτωση ανάλογα με την παρουσία ή απουσία κίρρωσης. Ωστόσο, αναγνωρίστηκε η δυσκολία πλήρους ελέγχου της σύγχυσης σε αυτήν τη μη τυχαίοποιημένη σύγκριση. Παρόλα αυτά, θεωρήθηκε ότι η επίδραση των θεραπειών με παράγοντες DAA στη συχνότητα εμφάνισης και το είδος των *de novo* ΗΚΚ θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω από τους ΚΑΚ μέσω μιας προοπτικής μελέτης κοόρτης που θα διεξαχθεί σε ασθενείς με λοίμωξη HCV με αντιρροπούμενη κίρρωση (CPT-A), χωρίς ιστορικό ΗΚΚ και που λαμβάνουν θεραπεία με παράγοντες DAA. Η έρευνα θα πρέπει να αποδώσει προοπτικά τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου για ΗΚΚ και τον περιοδικό έλεγχο απεικόνισης για τη διάγνωση ΗΚΚ, σύμφωνα με τις τρέχουσες ευρωπαϊκές κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες (EASL). Μια μελέτη σκοπιμότητας της χρήσης των υφιστάμενων πηγών δεδομένων για το σκοπό αυτό θα πρέπει να υποβληθεί για αξιολόγηση από την PRAC έως τις 15 Ιουνίου 2017. Σε περίπτωση που η χρήση των υφιστάμενων πηγών δεδομένων δεν αποδειχθεί εφικτή, θα πρέπει να προβλεφθεί μια πρόταση για την προοπτική συλλογή των δεδομένων.

Η PRAC ήταν επίσης της άποψης ότι «η εμφάνιση του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος» και «η υποτροπή του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος» θα πρέπει να θεωρούνται σημαντικοί δυνητικοί κίνδυνοι. Επιπλέον, «οι ασθενείς με ιστορικό ΗΚΚ» θα πρέπει να θεωρούνται ελλείποντα στοιχεία, καθώς ο πληθυσμός αυτός είχε αποκλειστεί από τις διαθέσιμες κλινικές μελέτες. Τα σχέδια διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ) όλων των σχετικών φαρμακευτικών προϊόντων θα επικαιροποιηθούν ανάλογα.

Συμπερασματικά, η PRAC έκρινε ότι το ισοζύγιο οφέλους-κινδύνου για τα προϊόντα που περιέχουν παράγοντες DAA παρέμεινε θετικό, υπό την επιφύλαξη των τροποποιήσεων των όρων των αδειών κυκλοφορίας.

Λόγοι για τη διατύπωση σύστασης από την PRAC

Εκτιμώντας ότι,

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία που κινήθηκε δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 βάσει των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης για τους άμεσα δρώντες αντιϊικούς παράγοντες (DAA) που ενδείκνυνται για την αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C.
- Η PRAC επανεξέτασε το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν εγγράφως, καθώς και κατά τη διάρκεια προφορικών εξηγήσεων από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας σε σχέση με τον κίνδυνο επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας B και τις ανησυχίες που εκφράστηκαν μετά από αναφορές ηπατοκυτταρικού καρκινώματος σε ασθενείς που λάμβαναν παράγοντες DAA, καθώς και το πόρισμα της συνεδρίασης της επιστημονικής συμβουλευτικής ομάδας για τις ιογενείς ασθένειες/HIV.
- Όσον αφορά την επανενεργοποίηση του HBV, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα διαθέσιμα δεδομένα αποδεικνύουν τον κίνδυνο επανενεργοποίησης του HBV σε ασθενείς με συλλοίμωξη με HBV/HCV που λαμβάνουν θεραπεία με παράγοντες DAA για την αντιμετώπιση της χρόνιας ηπατίτιδας C. Η PRAC ήταν της άποψης ότι όλοι οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας B πριν από την έναρξη της θεραπείας με παράγοντες DAA. Οι ασθενείς με συλλοίμωξη HBV/HCV θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια και μετά τη θεραπεία σύμφωνα με τις τρέχουσες κλινικές κατευθυντήριες γραμμές. Οι πληροφορίες προϊόντος θα περιλαμβάνουν μια προειδοποίηση ενημέρωσης σχετικά με τον κίνδυνο επανενεργοποίησης της ηπατίτιδας B και θα αντικατοπτρίζουν τις συστάσεις αυτές.
- Όσον αφορά τον κίνδυνο υποτροπής του ΗΚΚ σε ασθενείς που λαμβάνουν παράγοντες DAA, η PRAC έκρινε ότι απαιτούνται περισσότερα δεδομένα για τις επιπτώσεις της θεραπείας με παράγοντες DAA στη συχνότητα εμφάνισης της υποτροπής ΗΚΚ. Όλοι οι ΚΑΚ των παραγόντων DAA θα διεξάγουν μια προοπτική μελέτη για την ασφάλεια σε μια καλά καθορισμένη ομάδα ασθενών βάσει ενός συμφωνημένου πρωτοκόλλου που θα καθορίζει τα κριτήρια εισαγωγής και παρακολούθησης. Ενθαρρύνεται η διεξαγωγή μιας κοινής μελέτης.
- Η PRAC ήταν επίσης της γνώμης ότι η επίδραση της θεραπείας με παράγοντες DAA στη συχνότητα εμφάνισης και το είδος του de novo ηπατοκυτταρικού καρκινώματος θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω μέσω μιας προοπτικής μελέτης κοόρτης σε ασθενείς με λοίμωξη HCV με κίρρωση. Ενθαρρύνεται η διεξαγωγή μιας κοινής μελέτης.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η PRAC έκρινε ότι το ισοζύγιο οφέλους-κινδύνου των άμεσα δρώντων αντιϊικών παραγόντων παραμένει θετικό υπό την επιφύλαξη των τροποποιήσεων των όρων των αδειών κυκλοφορίας.

Κατά συνέπεια, η PRAC εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας κυκλοφορίας των Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi και Viekirax.

Γνωμοδότηση της CHMP και λεπτομερής αιτιολόγηση σχετικά με τους επιστημονικούς λόγους αποκλισης από τη σύσταση της PRAC

Η CHMP, αφού εξέτασε τη σύσταση της PRAC, συμφώνησε με τα γενικά επιστημονικά πορίσματα και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων.

Σύμφωνα με τη σύσταση της PRAC, προκειμένου να αξιολογηθεί η υποτροπή του ηπατοκυτταρικού καρκινώματος που σχετίζεται με τους άμεσα δρώντες αντιϊικούς παράγοντες, οι ΚΑΚ θα διεξάγουν και θα

υποβάλλουν τα αποτελέσματα μιας προοπτικής μελέτης για την ασφάλεια με τη χρήση δεδομένων που προκύπτουν από την κοόρτη μιας καλά καθορισμένης ομάδας ασθενών, βάσει ενός συμφωνημένου πρωτοκόλλου που θα καθορίζει τα κριτήρια εισαγωγής και παρακολούθησης των ασθενών όσον αφορά το χρονοδιάγραμμα και τη μέθοδο διαλογής.

Μετά από περαιτέρω εξέταση των χρονοδιαγραμμάτων που προτείνονται για την υποβολή της τελικής έκθεσης της μελέτης και λαμβάνοντας υπόψη ότι το πρωτόκολλο θα πρέπει να υποβληθεί έως τις 15 Ιουνίου 2017, η CHMP ήταν της γνώμης ότι η ημερομηνία για την υποβολή της τελικής έκθεσης της μελέτης θα πρέπει να αναβληθεί για το 2ο τρίμηνο του 2021, προκειμένου να δοθεί επαρκής χρόνος για την επίτευξη συμφωνίας για ένα κοινό πρωτόκολλο και για τη συλλογή αρκετών στοιχείων προκειμένου να υπάρξει επαρκής απάντηση σχετικά με την επιστημονική ερώτηση.

Η διατύπωση του όρου της άδειας κυκλοφορίας έχει τροποποιηθεί αναλόγως.

Επιπλέον, τα ενδιάμεσα αποτελέσματα θα πρέπει να υποβληθούν για αξιολόγηση από την PRAC έως το 4ο τρίμηνο του 2019.

Τα ΣΔΚ θα πρέπει να επικαιροποιηθούν αναλόγως εντός 3 μηνών από την παρούσα γνωμοδότηση της CHMP.

Γενικό πόρισμα

Κατά συνέπεια, η CHMP κρίνει ότι το ισοζύγιο οφέλους-κινδύνου για τα προϊόντα Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi και Viekirax παραμένει θετικό, υπό την επιφύλαξη των τροποποιήσεων των πληροφοριών προϊόντος και των προϋποθέσεων που περιγράφονται παραπάνω.

Επομένως, η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων των αδειών κυκλοφορίας για τα προϊόντα Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi και Viekirax.