

IV PIELIKUMS
ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI

Zinātniskie secinājumi

B hepatīta vīrusa (turpmāk —BHV) un C hepatīta vīrusa (turpmāk —CHV) koinfekcija ir sastopama samērā bieži abu vīrusu līdzīgo pārnesanas veidu dēļ. Zināms, ka koinficētos pacientos CHV infekcija apslāpē BHV replicēšanos. BHV/CHV koinfekcijas virusoloģiskie un imunoloģiskie aspekti vēl nav pilnībā izprasti. Kaut arī duālas infekcijas gadījumā aknu slimību aktivitāte un attīstība parasti ir daudz agresīvāka, CHV koinfekcijas gadījumā BHV replicēšanās nereti tiek apspiesta. Eiropas Aknu pētījumu asociācijas ieteikumos par C hepatīta ārstēšanu ir norādīts, ka CHV neitralizēšanas laikā vai pēc tās pastāv BHV reaktivācijas risks.

Tiešas iedarbības pretvīrusu līdzekļi iedarbojas uz noteiktiem C hepatīta vīrusa nestrukturētiem proteīniem un rezultātā bloķē vīrusa replicēšanos un aptur infekciju. Ņemot vērā šo līdzekļu iedarbīgumu uz CHV un iedarbības neesamību pret BHV, BHV reaktivācijas risks var būt lielāks, ja tiek izmantotas jaunākas CHV ārstēšanas shēmas, nekā, ja izmanto agrāk apstiprināto CHV terapiju ar interferonu.

Literatūrā apskatītajos gadījumos (*Balogal et al., 2015., Collins et al., 2015., Ende et al., 2015.*) ir aprakstīts BHV vīrusa slodzes pieaugums pēc ātras CHV vīrusa slodzes samazināšanās pacientiem, kuru ārstēšanai tika izmantoti tiešas iedarbības pretvīrusu līdzekļi bez interferona, savukārt vēl citi gadījumi ir apzināti sistēmā "EudraVigilance". Dažos gadījumos, kad lietoti tiešas iedarbības pretvīrusu līdzekļi, sekas bija smagas, proti, pasliktinājās aknu darbības statuss, turklāt vismaz vienā gadījumā pacientam bija nepieciešama aknu pārstādīšana.

To zāļu aprakstos, kuru tirdzniecība šobrīd ir atļauta, pašlaik nav minēta BHV replikācija pēc CHV infekcijas ārstēšanas uzsākšanas ar tiešas iedarbības pretvīrusu līdzekļiem, un, ņemot vērā minēto notikumu smagās sekas, kā arī nepieciešamību rīkoties saistībā ar BHV replikāciju un replikācijas bioloģisko ticamību, tika uzskatīts, ka ir pamats veikt tālāku izmeklēšanu. Pašreizējo pārvērtēšanas procedūru uzsāka Eiropas Komisija (turpmāk — EK), lai varētu veikt tālāku izmeklēšanu attiecībā uz B hepatīta vīrusa replikācijas risku pēc tam, kad tiek sākta ārstēšana ar tiešas iedarbības pretvīrusu līdzekļiem, un lai izstrādātu ieteikumus jebkādiem atbilstoši pasākumiem šā riska mazināšanai.

Pēc šī pārskata publicēšanas tika saņemti pētījuma rezultāti (*Reig et al., 2016.*), kas tika veikts laikposmā no 2014. gada oktobra līdz 2015. gada decembrim četru Spānijas universitāšu slimnīcu hepatoloģijas nodaļās, kurās ārstējās pacienti ar hronisku C hepatītu un aknu šūnu karcinomas vēsturi, un kuri tika ārstēti ar tiešas iedarbības pretvīrusu līdzekļiem. Šie rezultāti liecināja par negaidīti agru aknu šūnu karcinomas atjaunošanos.

Tika uzskatīts, ka tālāka izmeklēšana būtu jāveic ne tikai attiecībā uz B hepatīta vīrusa reaktivāciju, bet arī saistībā ar aknu šūnu karcinomas risku, un ka būtu jāizstrādā atbilstoši pasākumi ar mērķi pilnveidot šo zāļu lietošanu, lai tā būtu droša un iedarbīga. Tādēļ Eiropas Komisija 2016. gada aprīlī paplašināja procedūras piemērošanas jomu, lai dotu iespēju izskatīt arī citus datus ar mērķi izvērtēt aknu šūnu karcinomas risku un tās ietekmi uz visu tiešās iedarbības pretvīrusu līdzekļu ieguvumu un risku attiecību hroniska C hepatīta ārstēšanā.

Tā kā abu procedūras uzsākšanas iesniegumu pamatā bija farmakovigilances aktivitāšu rezultātā iegūto datu novērtējums, EK lūdza, lai atzinumu pieņemtu Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP), pamatojoties uz Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (PRAC) ieteikumu.

Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas veiktā zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja savā izvērtējumā ņēma vērā visus reģistrācijas apliecību turētāju iesniegtos datus, kā arī pieejamo literatūru un zinātniskās padomdevēju grupas sniegto

papildinformāciju par B hepatīta reaktivācijas risku un aknu šūnu karcinomas atjaunošanos un izveidošanos.

B hepatīta vīrusa reaktivācija

Runājot par B hepatīta reaktivācijas risku, informācija, ko iespējams iegūt no pabeigtām klīniskām izpētēm par B hepatīta reaktivāciju ir ierobežota, jo hroniska B hepatīta infekcija (HbsAg+) tika uzskatīta par izslēdzošu kritēriju un tiešās iedarbības pretvīrusu līdzekļu izstrādes programmā nebija obligāti jāievāc dati par BHV seroloģiju un DNS. Tādēļ dati par BHV reaktivāciju tiešās iedarbības pretvīrusu līdzekļu ietekmē pārsvarā tika iegūti pēcreģistrācijas posmā.

Pieejamie dati pierāda, ka BHV atjaunošanās reaktivācija var notikt, ārstējot hronisku un aktīvu CHV infekciju ar jebkāda veida iedarbīgiem medikamentiem, ja pacients ir inficēts vienlaikus ar BHV un CHV. Reaktivācija pārsvarā var notikt pacientiem, kuriem ir konstatējami *HBsAg* un jebkuras pakāpes aktīva BHV atjaunošanās, ko nosaka, izmantojot izmērāmus BHV-DNS līmeņus, taču tā var arī notikt pacientiem, kuriem *HBsAg* nav konstatējami, lai gan ir konstatējama B hepatīta kodola antiiviela, kuras procentuāli sīka daļa var arī saturēt mainīga daudzuma aktīvu BHV replikāciju.

Kaut arī literatūrā ir aprakstīti smagi un pat fatāli BHV reaktivācijas gadījumi, pieejamie dati liecina, ka BHV atjaunošanās reaktivācija vairumā gadījumā izpaužas viegli un bez klīniskām sekām. No pieejamajiem datiem nebija iespējams noskaidrot hroniskas CHV infekcijas īpašību, piemēram, CHV genotipa, vīrusa slodzes un histopatoloģiskās stadijas ietekmi uz BHV reaktivācijas iespējamību. Tomēr var pieņemt, ka pacientiem, kuru aknu slimība ir tālākā stadijā, ir lielāks risks, ka slimībai var būt smagas klīniskas sekas, ja notiktu BHV reaktivācija. Parasti reaktivācija notika īsi pēc ārstēšanas uzsākšanas, izpaužoties tādā veidā, kas vedina domāt, ka pastāv saikne ar strauju CHV vīrusa slodzes samazināšanos, kas liecina par vīrusa slodzes saistību ar tiešās iedarbības pretvīrusu līdzekļiem.

Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja kopumā uzskatīja, ka pastāv pierādījumi, ka pacientiem, kuri ir inficēti vienlaikus ar BHV un CHV un kuri tiek ārstēti ar tiešās iedarbības pretvīrusu līdzekļiem, pastāv BHV reaktivācijas risks, un tādēļ BHV reaktivācija šādi inficētiem pacientiem būtu jāuzskata par svarīgu konstatētu risku, kurš būtu rūpīgi jānovēro, veicot ierastās riska mazināšanas darbības.

Lai samazinātu BHV reaktivācijas risku, Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja ieteica, ka pirms sākt ārstēšanu ar tiešās iedarbības pretvīrusu līdzekļiem, būtu jāpārbauda visi pacienti, vai tie nav inficējušies ar BHV, un ka pacienti, kuriem ir konstatēta BHV/CHV koinfekcija, būtu jānovēro un jāārstē atbilstoši pašreizējām klīniskajām pamatnostādņēm. Šie ieteikumi būtu jāiekļauj zāļu aprakstā, lai informētu veselības aprūpes speciālistus par šo risku. Turklāt būtu arī jānorāda, ka pacientiem, kuri ir bijuši inficēti ar BHV, būtu jāvēršas pie ārsta, jo viņi ir rūpīgi jānovēro.

Aknu šūnu karcinoma

Saistībā ar pārskatu par aknu šūnu karcinomu un tiešās iedarbības pretvīrusu līdzekļiem, reģistrācijas apliecību turētājiem tika uzdots pārskatīt visus pieejamos datus no klīniskajām izpētēm, novērojumpētījumiem, brīvprātīgi sagatavotajiem ziņojumiem un literatūras par aknu šūnu karcinomu pacientiem ar hronisku C hepatītu pēc ārstēšanas ar tiešās iedarbības pretvīrusu līdzekļiem.

Reig et al. 2016. gadā veiktajā pētījumā tika konstatētas pazīmes, ka pacientiem, kuri tika ārstēti ar tiešās iedarbības pretvīrusu līdzekļiem, atjaunojās aknu šūnu karcinoma; līdzīgi secinājumi tika izdarīti *Conti et al.* 2016. gadā veiktajā pētījumā. Citi publiskotie dati, kas iegūti pētījumos ar skaitliski lielākām pacientu kohortām, neapstiprināja šos konstatējumus (*Pol et al.*, 2016.). Tomēr šīs pacientu kohortas vai nu nebija izveidotas ar mērķi novērtēt aknu šūnu karcinomas atjaunošanos, kā *ANRS CO22 HEPATHER* grupas gadījumā, vai arī tajās ietilpa ierobežots pacientu skaits ar agrāk izslimotu aknu šūnu karcinomu, kas uzrādījās radioloģiskajos izmeklējumos un tika ārstēti ar tiešās iedarbības pretvīrusu līdzekļiem (kā *ANRS CO12 CirVir* grupas gadījumā).

Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja kopumā uzskatīja, ka ir pamats veikt tālākus pētījumus, lai sīkāk izzinātu ar tiešas iedarbības pretvīrusu līdzekļiem saistītas aknu šūnu karcinomas atjaunošanās risku ar mērķi rast risinājumu atlikušajām neskaidrībām attiecībā uz šo potenciālo risku, kā arī lemtu, vai ir nepieciešami papildu ieteikumi attiecībā uz klīnisku ārstēšanu. Ņemot vērā visus pieejamos datus, Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja uzskatīja, ka reģistrācijas apliecību turētājiem būtu jāveic perspektīvs drošības pētījums, izmantojot datus no precīzi definētas pacientu kohortas, pamatojoties uz saskaņotu kārtību, kurā ir izklāstīti kritēriji pacientu iekļaušanai un turpmākai novērošanai, ņemot vērā izmeklēšanas laiku un metodi. Šī pētījuma protokolu iesniedz Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai līdz 2017. gada 15. jūnijam, bet pētījuma galīgos rezultātus līdz 2019. gada 4. ceturksnim.

Atsaucoties uz *Reig et al.* pētījuma konstatējumiem, tika arī paustas bažas par aknu šūnu karcinomas izveidošanos no jauna CHV pacientiem, kuri cieš no aknu cirozes un kuri tiek ārstēti ar tiešas iedarbības pretvīrusu līdzekļiem, jo šie pacienti var būt vēl nediagnosticētas aknu šūnu karcinomas nēsātāji. Klīniskās izpētes dati par jaunas uzbrūkošas aknu šūnu karcinomas izveidošanos rāda, ka aknu šūnu karcinomas prognožu augstākais punkts tiek novērots pēc noturīgas virusoloģiskas atbildes sasniegšanas, ārstējot bez interferona, salīdzinājumā ar ārstēšanu, kurā tiek izmantoti interferonu saturoši līdzekļi, arī, ja tiek veikts sadalījums pēc cirozes esamības. Tomēr tika atzīts, ka pastāv grūtības pilnībā kontrolēt maldinošo elementu šajā salīdzinājumā, kurš nav nejaušināts. Neskatoties uz to, tika uzskatīts, ka reģistrācijas apliecības turētājiem būtu jāturpina pētīt tiešas iedarbības pretvīrusu līdzekļu terapijas ietekme uz aknu šūnu karcinomas izveidošanos no jauna un tās veidu. Šajā nolūkā būtu jāveic perspektīvs kohortas pētījums ar CHV inficētiem pacientiem, kuriem ir konstatēta kompensēta aknu ciroze (*CPT-A*), kuriem nav iepriekšējas aknu šūnu karcinomas vēstures un kuri tiek ārstēti ar tiešas iedarbības pretvīrusu līdzekļiem. Izpētē būtu perspektīvi jāaptver zināmie aknu šūnu karcinomas riska faktori un jāiekļauj periodiska attēlu testēšana aknu šūnu karcinomas diagnozes noteikšanai saskaņā ar spēkā esošajām Eiropas klīniskajām pamatnostādņēm (Eiropas Aknu pētījumu asociācija). Paveicamības novērtējums attiecībā uz esošo datu avotu izmantojamību šim nolūkam būtu jāiesniedz Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai izvērtēšanai līdz 2017. gada 15. jūnijam. Ja tiek konstatēts, ka esošos datu avotus nav iespējams izmantot, būtu jāiesniedz priekšlikums perspektīvai datu vākšanai.

Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja arī uzskatīja, ka "aknu šūnu karcinomas izveidošanās" un "aknu šūnu karcinomas atjaunošanās" būtu jāuzskata par svarīgiem potenciāliem riskiem. Turklāt "pacienti, kuri ir agrāk slimojuši ar aknu šūnu karcinomu", būtu jāuzskata par iztrūkstošu informācijas posmu, jo šī grupa nebija iekļauta pieejamajās klīniskajās izpētēs. Attiecīgi tiks atjaunināti šo zāļu riska pārvaldības plāni.

Visbeidzot, Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja uzskatīja, ka tiešas iedarbības pretvīrusu līdzekļus saturošu zāļu ieguvumu un riska attiecība ir pozitīva ar nosacījumu, ka zāļu reģistrācijas apliecību noteikumos tiek ieviestas izmaiņas.

Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas ieteikuma pamatojums

Tā kā:

- Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja ņēma vērā Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantā minēto procedūru, pamatojoties uz farmakovigilances datiem attiecībā uz tiešas iedarbības pretvīrusu līdzekļiem, kas indicēti hroniska C hepatīta ārstēšanai.
- Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja pārskatīja reģistrācijas apliecības turētāju rakstveidā un mutisku paskaidrojumu veidā iesniegto datu kopumu saistībā ar B hepatīta reaktivācijas risku un bažām, kas aktualizējās pēc ziņojumiem par aknu šūnu karcinomu

pacienti, kuru ārstēšanā izmanto tiešas iedarbības pretvīrusu līdzekļus, kā arī zinātniskās padomdevēju grupas par HIV/vīrusu izraisītām slimībām sanāksmes iznākumu.

- Attiecībā uz BHV reaktivāciju Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja secināja, ka pieejamie dati pierāda, ka pacientiem, kuri ir inficēti vienlaikus ar BHV un CHV un kuriem tiek ārstēts hronisks C hepatīts, izmantojot tiešas iedarbības pretvīrusu līdzekļus, pastāv BHV reaktivācijas risks. Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja uzskatīja, ka pirms ārstēšanas uzsākšanas ar tiešas iedarbības pretvīrusu līdzekļiem, visi pacienti būtu jāpārbauda, lai noskaidrotu, vai viņi nav inficējušies ar B hepatīta vīrusu. Pacienti ar BHV un CHV koinfekciju būtu jānovēro ārstēšanas laikā un pēc tās atbilstoši pašreizējām klīniskajām pamatnostādņēm. Zāļu aprakstā tiks iekļauts brīdinājums, ka pastāv B hepatīta reaktivācijas risks, un izklāstīti minētie ieteikumi.
- Attiecībā uz aknu šūnu karcinomas atjaunošanās risku pacientiem, kuri lieto tiešas iedarbības pretvīrusu līdzekļus, Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja uzskatīja, ka ir nepieciešami papildu dati par to, kā šo līdzekļu izmantošana ārstēšanā ietekmē aknu šūnu karcinomas atjaunošanās iespējamību. Visi tiešas iedarbības pretvīrusu līdzekļu reģistrācijas apliecību turētāji veiks perspektīvu drošības pētījumu precīzi definētā pacientu grupā, pamatojoties uz saskaņotu kārtību, kurā izklāstīti kritēriji pacientu iekļaušanai un turpmākai novērošanai. Pētījumu ieteicams veikt kopīgi.
- Tāpat Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja uzskatīja, ka būtu jāveic tālāki pētījumi attiecībā uz tiešas iedarbības pretvīrusu līdzekļu terapijas ietekmi uz aknu šūnu karcinomas izveidošanos no jauna un tās veidu, veicot perspektīvu kohortas pētījumu ar CHV inficētiem pacientiem, kuri slimo ar aknu cirozi. Pētījumu ieteicams veikt kopīgi.

Ņemot vērā minēto, Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja uzskata, ka tiešas iedarbības pretvīrusu līdzekļu ieguvumu un riska attiecība ir labvēlīga ar nosacījumu, ka reģistrācijas apliecības noteikumos tiek veiktas attiecīgas izmaiņas.

Tādēļ Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja iesaka veikt izmaiņas *Daklinza*, *Exviera*, *Harvoni*, *Olysio*, *Sovaldi* un *Viekirax* reģistrācijas apliecību noteikumos.

Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas atzinums un detalizēts paskaidrojums par zinātniskā pamatojuma atšķirībām no Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas ieteikuma

Izskatījusi Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas ieteikumu, Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja piekrita vispārējiem zinātniskajiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.

Saskaņā ar Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas ieteikumu, lai novērtētu ar tiešas iedarbības pretvīrusu līdzekļiem saistītas aknu šūnu karcinomas atjaunošanos, reģistrācijas apliecību turētāji veiks perspektīvu drošības pētījumu, izmantojot datus no precīzi definētas pacientu kohortas, pamatojoties uz saskaņotu kārtību, kurā ir izklāstīti kritēriji pacientu iekļaušanai un turpmākai novērošanai, ņemot vērā izmeklēšanas laiku un metodi.

Pēc pētījuma galīgā ziņojuma ierosinātā iesniegšanas termiņa vēlreizējas izvērtēšanas un ņemot vērā to, ka protokols ir jāiesniedz līdz 2017. gada 15. jūnijam, Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja uzskatīja, ka pētījuma galīgā ziņojuma iesniegšanas termiņš būtu jāpārceļ uz 2021. gada 2. ceturksni, lai atvēlētu pietiekamu laiku vienoties par kopīgu kārtību un ievāktu pietiekamu datu daudzumu ar mērķi sagatavot pienācīgu atbildi uz attiecīgo zinātnisko jautājumu.

Attiecīgi tika grozīts reģistrācijas apliecības noteikumu formulējums.

Starpposma rezultāti būtu jāiesniedz Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejai izvērtēšanai līdz 2019. gada 4. ceturksnim.

3 mēnešu laikā pēc šī Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas atzinuma publiskošanas būtu atbilstoši jāatjaunina riska pārvaldības plāns.

Vispārējais secinājums

Ņemot vērā minēto, Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja uzskata, ka zāļu *Daklinza*, *Exviera*, *Harvoni*, *Olysio*, *Sovaldi* un *Viekirax* ieguvumu un riska attiecība ir labvēlīga ar nosacījumu, ka zāļu aprakstā un minētajos noteikumos tiek veiktas attiecīgas izmaiņas.

Tādēļ Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja iesaka veikt izmaiņas zāļu *Daklinza*, *Exviera*, *Harvoni*, *Olysio*, *Sovaldi* un *Viekirax* reģistrācijas apliecības noteikumos.