

IV PRIEDAS
MOKSLINĒS IŠVADOS

Neberregistruotas vaistinis preparātas

Mokslinės išvados

Dėl iš dalies sutampančių plitimo būdų hepatito B viruso (HBV) ir hepatito C viruso (HCV) koinfekcija nėra retas reiškinys. Žinoma, kad HCV infekcija slopina HBV replikaciją abiem šiais virusais užsikrėtusių pacientų organizme. Virologiniai ir imunologiniai HBV ir HCV koinfekcijos aspektai nėra visiškai ištirti. Nors esant dvigubai infekcijai, paprastai kepenų liga yra aktyvesnė ir sparčiau progresuoja, dažnai, esant gretutinei HCV infekcijai, HBV replikacija slopinama. Europos kepenų tyrimų asociacijos (angl. *European Association for the Study of the Liver*, EASL) rekomendacijose dėl hepatito C gydymo užsimenama apie galimą HBV reaktyvacijos riziką gydant arba išgydžius HCV infekciją.

Tiesiogiai veikiantys antivirusiniai vaistai (TVAV) veikia hepatito C viruso specifinius nestruktūrinius baltymus. Dėl to sutrinkdama viruso replikacija ir infekcijos progresavimas. Atsižvelgiant į stipresnį poveikį HCV ir nepakankamą poveikį HBV, taikant naujesnius gydymo vaistus nuo HCV rizikos, HBV reaktyvacijos rizika gali būti didesnė, palyginti su anksčiau patvirtintais vaistais nuo HCV, kurių veiklioji medžiaga yra interferonas.

Literatūroje aprašytuose atvejuose (*Balogopal et al., 2015; Collins et al., 2015; Ende et al., 2015*) aprašytas HBV virusinio krūvio padidėjimas po sparčiai sumažėjusio HCV virusinio krūvio, nustatyto pacientams, kurie buvo gydomi tiesiogiai veikiančiais antivirusiniais vaistais (TVAV) be interferono; daugiau atvejų buvo nustatyta *EudraVigilance* duomenų bazėje. Kai kuriais iš nustatytų su TVAV susijusių atvejų pacientai patyrė rimtas pasekmes, t. y. pasunkėjo kepenų būklė, taip pat bent vienu atveju pacientui teko persodinti kepenis.

Šiuo metu HBV replikacija pradėjus gydymą TVAV nuo HCV infekcijos nėra aprašyta šiuo metu įregistruotų preparatų informaciniuose dokumentuose, todėl atsižvelgiant aprašytų reiškinų rimtumą, būtinybę imtis intervencinių priemonių dėl HBV replikacijos ir biologinę replikacijos galimybę, nuspręsta, kad reikia atlikti išsamesnį tyrimą. Pradėti šią kreipimosi procedūrą paskatino Europos Komisija, siekdama, kad būtų galima išsamiau ištirti hepatito B viruso replikacijos pradėjus gydymą TVAV riziką ir rekomenduoti atitinkamas priemones šiai rizikai sumažinti.

Pradėjus šią peržiūros procedūrą, įvertinus 2014 m. spalio mėn.–2015 m. gruodžio mėn. (*Reig et al. 2016*) keturių universitetinių Ispanijos ligoninių hepatologijos skyriuose atlikto tyrimo su lėtiniais hepatitu C sergančiais pacientais, kuriems praeityje buvo diagnozuota hepatoceliulinė karcinoma (HCK) ir kurie buvo gydomi TVAV, nustatyta, kad HCK atsinaujino gerokai anksčiau, nei tikėtasi.

Nuspręsta, kad, be hepatito C viruso reaktyvacijos, taip pat reikėtų išsamiau ištirti hepatoceliulinės karcinomos riziką ir apsvarstyti atitinkamas priemones, kuriomis būtų galima užtikrinti optimaliai saugų ir veiksmingą šių vaistinių preparatų vartojimą. Dėl šių priežasčių 2016 m. balandžio mėn. Europos Komisija išplėtė procedūros taikymo sritį, kad būtų galima apsvarstyti ir kitus duomenis ir įvertinti hepatoceliulinės karcinomos riziką bei jos poveikį TVAV naudos ir rizikos santykiui gydant lėtinį hepatitą C.

Kadaangi abu su pradėta procedūra susiję prašymai buvo pateikti įvertinus duomenis, kurie buvo surinkti vykdant farmakologinio budrumo veiklą, Komisija paprašė, kad nuomonę, remdamasis Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (PRAC) rekomendacija, priimtų Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP).

PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Atlikdamas savo vertinimą, PRAC apsvarstė visus registruotojų pateiktus duomenis, taip pat mokslinių konsultacijų grupės pateiktą literatūrą ir papildomą informaciją, susijusią su hepatito B reaktyvacijos rizika ir su hepatoceliulinės karcinomos bei jos atsinaujinimo atvejais.

Hepatitis B viruso reaktyvacija

Kalbant apie hepatitis B reaktyvacijos riziką, kadangi lėtinė hepatitis B infekcija (HbsAg+) paprastai buvo laikoma pacientų neįtraukimo į tyrimą kriterijumi, o kuriant TVAV, nebuvo privaloma rinkti duomenų, susijusių su HBV serologija ir DNR, atliktuose klinikiniuose tyrimuose informacijos apie hepatitis B reaktyvaciją nėra daug. Todėl dauguma duomenų apie HBV reaktyvaciją vartojant TVAV buvo surinkti po to, kai vaistiniai preparatai buvo pateikti rinkai.

Turimi duomenys patvirtina, kad HBV replikacijos reaktyvacija gali pasireikšti pacientams, kurie koinfektuoti HBV ir HCV, kai jiems diagnozuota lėtinė aktyvi HCV infekcija gydoma bet kokios formos veiksmingais vaistais. Tokia reaktyvacija gali pasireikšti daugiausia tiems pacientams, kurių organizme randama HBsAg ir nustatoma kokio nors lygio aktyvi HBV replikacija (vertinant pagal išmatuojamus HBV DNR kiekius), tačiau ji taip pat gali pasireikšti tiems pacientams, kurių organizme HBsAg nerandama, bet randamas hepatitis B šerdinis antikūnas, kurio nedidelė procentinė dalis taip pat gali susidaryti esant įvairaus lygio aktyviai HBV replikacijai.

Nors literatūroje aprašyta keletas sunkių ar net mirtinų HBV reaktyvacijos atvejų, iš turimų duomenų matyti, kad HBV replikacijos reaktyvacija daugiausia gali būti lengvos formos ir neturėti klinikinių pasekmių. Iš turimų duomenų nepavyko nustatyti lėtinės HCV infekcijos charakteristikų, kaip antai HCV genotipo, virusinio krūvio ir histopatologinės stadijos, poveikio HPV reaktyvacijos pasireiškimo rizikai. Tačiau galima daryti prielaidą, kad pasireiškus HBV reaktyvacijai, pacientams, kurių kepenų liga yra labiau pažengusios stadijos, kyla didesnė sunkių klinikinių komplikacijų rizika. Dažniausiai reaktyvacija pasireiškė netrukus po to, kai buvo pradėtas gydymas, ir tai, kaip šis procesas prasidėjo, leidžia manyti, kad tai susiję su staigiai sumažėjusiu HCV virusiniu krūviu, t. y. būdinga virusinio krūvio dinamika vartojant TVAV.

Apskritai PRAC laikėsi nuomonės, jog HBV reaktyvacijos rizika HBV ir HCV koinfektuotus pacientus gydant TVAV yra įrodyta, todėl HBV reaktyvacija koinfektuotų pacientų organizme turėtų būti vertinama kaip svarbi nustatyta rizika, kurią reikėtų atidžiai stebėti, taikant įprastines rizikos mažinimo priemones.

Siekiant sumažinti HBV reaktyvacijos riziką, PRAC rekomendavo, prieš pradėdant gydymą TVAV, visus pacientus tikrinti dėl HBV infekcijos, o nustatčius HBV ir HCV koinfekciją – stebėti pacientus ir kontroliuoti jų būklę vadovaujantis šiuo metu patvirtintomis klinikinėmis gairėmis. Preparato informaciniuose dokumentuose turėtų būti atsižvelgta į šias rekomendacijas ir pateikta sveikatos priežiūros specialistams skirta informacija apie šią riziką. Be to, pacientus reikėtų informuoti apie tai, kad, jeigu jie kada nors buvo užsikrėtę HBV, jie turėtų kreiptis į savo gydytoją, nes jų būklę būtina atidžiai stebėti.

Hepatoceliulinė karcinoma

Kalbant apie HCK gydymo TVAV peržiūrą, registruotojų buvo paprašyta išsamiai peržiūrėti visus turimus klinikinių ir stebėjimo tyrimų, taip pat spontaninių pranešimų ir publikuotų straipsnių duomenis apie HCK, kuri po gydymo TVAV buvo diagnozuota lėtinio hepatito C sergantiems pacientams.

Iš Reig *et al.* (2016) tyrimo rezultatų nustatyta HCK atsinaujinimo vartojant TVAV požymių; panašūs rezultatai buvo gauti atlikus Conti *et al.* (2016) tyrimą. Kiti publikuoti didesnių kohortų tyrimo duomenys šių išvadų nepatvirtino (Pol *et al.*, 2016). Tačiau šios kohortos nebuvo sudarytos taip, kad būtų galima įvertinti HCK atsinaujinimą (kaip, pvz., ANRS CO22 HEPATHER kohortos atveju) arba į jas buvo įtraukta pernelyg mažai pacientų, kuriems anksčiau buvo diagnozuota HCK ir nustatytas visiškas atsakas į radiologinį gydymą ir kurie vėliau buvo gydomi TVAV (kaip, pvz., ANRS CO12 CirVir kohortos atveju).

- dėl HCK atsinaujinimo rizikos TVAV vartojantiems pacientams PRAC laikėsi nuomonės, kad reikia surinkti daugiau duomenų apie gydymo TVAV poveikį HCK atsinaujinimo dažniui. Visi TVAV registruotojai privalo, remdamiesi suderintu protokolu, kuriame turėtų būti nustatyti pacientų įtraukimo į tyrimą ir tolesnio stebėjimo kriterijai, atlikti perspektyvinį saugumo tyrimą su griežtai apibrėžta pacientų grupe. Registruotojai skatinami atlikti jungtinį tyrimą;
- PRAC taip pat laikėsi nuomonės, kad gydymo TVAV poveikį *de novo* hepatoceliulinės karcinomos dažniui ir tipui reikėtų išsamiau ištirti, atliekant perspektyvinį kohortinį tyrimą su HCV infekuotais pacientais, kuriems išsivysčiusi cirozė. Registruotojai skatinami atlikti jungtinį tyrimą;

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta pirmiau, PRAC laikosi nuomonės, kad tiesiogiai veikiančių antivirusinių vaistų naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti iš dalies pakeistos registracijos pažymėjimų sąlygos.

Dėl šios priežasties PRAC rekomenduoja keisti Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi ir Viekirax registracijos pažymėjimų sąlygas.

CHMP nuomonė ir išsamus CHMP nuomonės ir PRAC rekomendacijos šiuose vaistų mokslinio pagrindo paaiškinimas

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CHMP sutiko su visomis PRAC išvadomis ir argumentais, kuriais buvo pagrįsta ši rekomendacija.

Vadovaudamiesi PRAC rekomendacija, siekdami įvertinti su tiesiogiai veikiančiais antivirusiniais vaistais siejamą hepatoceliulinės karcinomos atsinaujinimą, registruotojai turi, remdamiesi suderintu protokolu, kuriame turėtų būti išdėstyti su atrankos laiku ir metodu susiję pacientų įtraukimo į tyrimą ir tolesnio stebėjimo kriterijai, naudodami griežtai apibrėžtos pacientų kohortos tyrimo duomenis, atlikti perspektyvinį saugumo tyrimą ir pateikti jo rezultatus.

Išsamiau apsvaistę pasiūlytus galutinės tyrimo ataskaitos pateikimo terminus ir atsižvelgdamas į tai, kad protokolą turi būti pateiktas iki 2017 m. birželio 15 d., CHMP laikėsi nuomonės, kad galutinės tyrimo ataskaitos pateikimo terminas turėtų būti nukeltas iki 2021 m. 2-o ketvirčio, kad pakaktų laiko susitarti dėl jungtinio protokolo ir surinkti duomenų atsakymams į iškeltą mokslinį klausimą surasti.

Atsižvelgiant į tai, iš dalies pakeista registracijos pažymėjimo galiojimo sąlygos formuluotė.

Be to, tarpiniai rezultatai turėtų būti pateikti PRAC įvertinimui iki 2019 m. 4-o ketvirčio.

RVP turėtų būti atitinkamai atnaujintas per tris mėnesius nuo šios CHMP nuomonės paskelbimo.

Bendroji išvada

Dėl šių priežasčių CHMP laikosi nuomonės, kad Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi ir Viekirax naudos ir rizikos santykis tebėra palankus, tačiau turi būti iš dalies pakeisti preparato informaciniai dokumentai ir įvykdytos pirmiau aprašytos sąlygos.

Taigi CHMP rekomenduoja keisti Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi ir Viekirax registracijos pažymėjimų sąlygas.