

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

Ravimil on müügiluba lõppenud

Teaduslikud järeldused

Üheaegses nakatumises B-hepatiidi viirusesse (HBV) ja C-hepatiidi viirusesse (HCV) ei ole kattuvate levikuviiside tõttu midagi ebatavalist. Teadaolevalt pärssib HCV-nakkus sellise liitnakkusega patsientidel HBV replikatsiooni. HBV/HCV liitnakkuse viroloogilisi ja immunoloogilisi aspekte ei mõisteta täielikult. Kuigi maksahaiguse aktiivsus ja kulg on topeitnakkuse puhul üldjuhul tõsisem, on HBV replikatsioon koos HCVga nakatumisel sageli pärssitud. Euroopa maksauuringute assotsiatsiooni (EASL) soovitusel C-hepatiidi ravi kohta viidatakse HBV reaktivatsiooni võimalikkusele C-hepatiidi viirusest paranemise ajal või järel.

Otsese toimega viirusevastased ained (DAAd) mõjutavad C-hepatiidi viiruse spetsiifilisi mittestruktuurvalke, mille tulemusena katkeb viiruse replikatsioonitsükkel ja nakatumine. Arvestades nende tugevamat HCV-vastast toimet ja HBV-vastase aktiivsuse puudumist, võib HBV reaktivatsiooni risk uute HCV-vastaste raviskeemide puhul olla suurem kui varem heakskiidetud HCV-vastase interferoonipõhise ravi puhul. Erialakirjanduses (Balagopal *et al.*, 2015; Collins *et al.*, 2015; Ende *et al.*, 2015) käsitletud juhtumites on kirjeldatud HBV viiruskoormuse suurenemist peale HCV viiruskoormuse kiiret langust patsientidel, keda raviti otsese toimega viirusevastaste ainete (DAA) interferoonivaba raviskeemi järgi, ja veebilehel EudraVigilance tutvustatakse sellekohaseid lisajuhtumeid. Mõne juhtumi puhul, kus kasutati otsese toimega viirusevastaseid aineid, esines raske tagajärjena maksa seisundi halvenemist, ja ühel juhul vajas patsient maksasiirdamist.

HCV-nakkuse vastase otsese toimega viirusevastaste ainete ravi alustamise järel tekkivat HBV replikatsiooni ei ole praegu heaks kiidetud ravimite tooteinfos kirjeldatud. Võttes arvesse kirjeldatud juhtumite raskust, HBV replikatsiooni sekkumise vajadust ja replikatsiooni bioloogilist tõendatavust, leiti, et vajalik on edasine uurimine. Euroopa Komisjon algatas käesoleva esildismenetluse, et teha lisauuringuid B-hepatiidi viiruse replikatsiooniriski kohta pärast otsese toimega viirusevastaste ainete ravi alustamist ja soovitada sobivaid meetmeid riski vähendamiseks.

Pärast selle läbivaatamise alustamist tuvastati 2014. aasta oktoobrist kuni 2015. aasta detsembrini kestnud uuringus (Reig *et al.* 2016) mis tehti nelja Hispaania ülikooli haigla hepatoloogia osakonnas kroonilist C-hepatiiti põdevate ja hepatotsellulaarse kartsinoomi anamneesiga patsientidel, keda raviti otsese toimega viirusevastaste ainete, ootamatult varajane hepatotsellulaarse kartsinoomi kordumine.

Leiti, et lisaks B-hepatiidi viiruse reaktivatsioonile tuleb edasi uurida ka hepatotsellulaarse kartsinoomi riski ning kaaluda tuleb asjakohaseid meetmeid nende ravimite ohutu ja tõhusa kasutamise optimeerimiseks. Seetõttu laiendas Euroopa Komisjon 2016. aasta aprillis menetluse ulatust, et võtta arvesse muid andmeid, mille alusel hinnata hepatotsellulaarse kartsinoomi riski ning selle mõju otsese toimega viirusevastaste ainete kasulikkuse ja riski tasakaalule kroonilise C-hepatiidi ravis.

Et mõlemad algatatud menetluse taotlused põhinevad ravimiohutuse järelevalve tegevusest johtuval andmete hinnangul, palus Euroopa Komisjon võtta inimravimite komiteel vastu ravimiohutuse riskihindamise komitee (PRAC) soovitusel põhinev aramus.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis hindamisel arvesse kõiki müügiloa hoidjate esitatud andmeid, samuti erialakirjandust ja teaduslikult nõuanderühmalt saadud lisateavet B-hepatiidi viiruse reaktivatsiooniriski ning hepatotsellulaarse kartsinoomi kordumise ja tekke kohta.

B-hepatiidi viiruse reaktivatsioon

B-hepatiidi viiruse reaktivatsiooniriski osas peeti kroonilist B-hepatiidi nakkust (HbsAg+) üldjuhul välistavaks kriteeriumiks ning andmete kogumine HBV seroloogia ja DNA kohta ei olnud otsese toimega viirusevastaste ainete arenguprogrammi raames kohustuslik. Seepärast on lõpetatud kliinilistes uuringutes B-hepatiidi reaktivatsiooni kohta vähe teavet. Sel põhjusel said HBV reaktivatsiooni andmed seoses otsese toimega viirusevastaste ainetega kättesaadavaks alles pärast turustamist.

Olemasolevad andmed tõendavad, et B-hepatiidi viiruse replikatsiooni reaktivatsioon võib tekkida kroonilise HCV aktiivse nakkuse ravi käigus HBV ja HCV liitnakkusega patsientidel igasuguse efektiivse ravivormi kasutamisel. Reaktivatsioon võib tekkida enamasti isikutel, kellel on tuvastatud HBsAg ja aktiivne HBV replikatsioon mis tahes tasandil, nagu on hinnatud HBV-DNA mõõdetavate tasemete põhjal, kuid seda võib esineda ka isikutel, kellel ei ole tuvastatud HBsAg-d, kuid on leitud HBe-vastane antikeha, neist väikesel osal võib eri tasemetel esineda ka aktiivne HBV replikatsioon.

Kuigi erialakirjanduses on kirjeldatud raskeid ja surmaga lõppenud HBV reaktivatsiooni juhtumeid, näitavad olemasolevad andmed, et HBV replikatsiooni reaktivatsioon on enamasti kerge ja ilma kliiniliste tagajärgedeta. HCV genotüübi, viiruskoormuse, histopatoloogilise staadiumi ja muude selliste kroonilise HCV-nakkuse tunnuste mõju HBV reaktivatsiooni tekkele ei olnud olemasolevate andmete põhjal võimalik kindlaks teha. Siiski võib eeldada, et edasiarenenud maksahaigusega patsientidel on HBV reaktivatsiooni ilmnemisel suurem risk raskete kliiniliste komplikatsioonide tekkeks. Tavaliselt tekkis üsna pea pärast raviskeemi alustamist reaktivatsioon ja see viitab korrelatsioonile HCV viiruskoormuse kiire vähenemisega, mis iseloomustab viiruskoormuse muutumist otsese toimega viirusevastaste ainete puhul.

Üldiselt oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamusel, et leidub tõendeid HBV reaktivatsiooni kohta HBV/HCV liitnakkusega patsientidel, keda ravitakse otsese toimega viirusevastaste ainetega, ja seepärast tuleb HBV reaktivatsiooni pidada liitnakkusega patsientide puhul oluliseks tuvastatud riskiks, mida tuleb hoolega jälgida korrapäraste riski vähendamise meetmete võtmise kaudu.

HBV reaktivatsiooni riski vähendamiseks soovitas PRAC, et kõiki patsiente tuleb sõeluda HBV nakkuse tuvastamiseks enne ravi alustamist otsese toimega viirusevastaste ainetega ning et HBV/HCV liitnakkusega patsiente tuleb jälgida ja ravida vastavalt kehtivatele kliinilistele suunistele. Tooteinfos peaksid need soovitusel kirjas olema ja selles tuleb teavitada tervishoiutöötajaid niisugusest riskist. Lisaks tuleb patsientidel paluda võtta oma arstiga ühendust, kui nad on olnud nakatunud B-hepatiidi viirusega, sest hoolikas jälgimine on vajalik.

Hepatotsellulaarne kartsinoom

Et saada ülevaade hepatotsellulaarsest kartsinoomist koosmõjus otsese toimega viirusevastaste ainetega, paluti müügiloa hoidjatel esitada põhjalik ülevaade kliinilistest uuringutest, vaatlusuuringutest, omaalgatuslikest aruannetest ja avaldatud erialakirjandusest saadud kõikidest olemasolevatest andmetest hepatotsellulaarse kartsinoomi kohta patsientidel, kellel on tekkinud krooniline C-hepatiit pärast ravi otsese toimega viirusevastaste ainetega.

Reigi *et al.* (2016) uuringust selgus, et hepatotsellulaarne kartsinoom kordub patsientidel, keda on ravitud otsese toimega viirusevastaste ainetega; sarnased tulemused saadi Conti *et al.* uuringus (2016). Suurematest uuringukohortidest pärinevad andmed neid leide ei toetanud (Pol *et al.*, 2016). Ent need kohordid ei olnud ka mõeldud hepatotsellulaarse kartsinoomi kordumise hindamiseks, nagu see oli ANRS CO22 HEPATHERi kohordi puhul, või sisaldasid väikest arvu patsiente, kellel oli varem tuvastatud hepatotsellulaarne kartsinoom, mis oli radioloogiliselt kindlaks tehtud, ning keda oli seejärel ravitud otsese toimega viirusevastaste ainetega, nagu see oli ANRS CO12 CirViri kohordi puhul.

Kokkuvõttes leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et vajalikud on edasised uuringud, mille käigus oleks võimalik paremini iseloomustada hepatotsellulaarse kartsinoomi kordumise riski, mis seostub otsese toimega viirusevastaste ainete kasutamisega. See aitaks kõrvaldada püsima jäänud ebakindlust selle võimaliku riski suhtes ja teha järeldused lisasoovituste andmise vajaduse kohta kliinilises ravis. Arvestades kõiki kättesaadavaid andmeid, oli PRAC seisukohal, et müügiloo hoidjad peavad tegema ettevaatava ohutusuuringu ja esitama selle tulemused. Selleks peavad nad kasutama täpselt kindlaks määratud patsientide rühma kohordist saadud andmeid, mis põhinevad kokkulepitud protokollil, kus kehtestatakse patsientide osalemise ja järelkontrolli kriteeriumid seoses tähtaegade ja sõelumismeetodiga. Uuringu protokoll tuleb esitada ravimiohutuse riskihindamise komiteele 15. juuniks 2017 ja uuringu lõpptulemused 2019. aasta neljandas kvartalis.

Reigi *et al.* uuringu tulemuste põhjal väljendati ka muret *de novo* hepatotsellulaarse kartsinoomi kujunemise pärast tsirrootilise HCV-ga patsientidel, keda raviti otsese toimega viirusevastaste ainetega, sest need patsiendid võivad põdeda veel diagnoosimata hepatotsellulaarset kartsinoomi. Kliiniliste uuringute andmed uue hepatotsellulaarse kartsinoomi tekke kohta kajastavad hinnanguliselt kõrgemaid näitajaid pärast süsteemse vaskulaarse resistentsuse kujunemist interferoonivabade raviskeemide puhul võrreldes interferooni sisaldavate raviskeemidega, samuti stratifitseerimisel tsirroosi olemasolu alusel. Teisalt tunnistati, et selle randomiseerimata võrdlusega kaasnevaid tegureid on keeruline täies ulatuses kontrollida. Siiski oldi seisukohal, et müügiloo hoidjad peavad otsese toimega viirusevastaste ainetega tehtava ravi mõju *de novo* hepatotsellulaarse kartsinoomi esinemisele ja vormile edasi uurima ettevaatava kohordiuuringu kaudu. See tuleb teha HCV-nakkusega patsientide seas, kellel on kompenseeritud maksatsirroos (CPT-A) ilma hepatotsellulaarse kartsinoomi anamneesita ja kes saavad ravi otsese toimega viirusevastaste ainetega. Vastavalt kehtivatele Euroopa kliinilistele suunistele (EASL) peab uuring ettevaatavalt hõlmama hepatotsellulaarse kartsinoomi teadaolevaid riskitegureid ja korrapäraselt hepatotsellulaarse kartsinoomi piltdiagnostikat. Selleks tuleb olemasolevate andmeallikate kasutatavuse hinnang esitada 15. juuniks 2017 hindamiseks ravimiohutuse riskihindamise komiteele. Kui olemasolevaid andmeallikaid ei ole võimalik kasutada, tuleb teha ettepanek andmete ettevaatavaks kogumiseks.

Samuti oli PRAC seisukohal, et hepatotsellulaarse kartsinoomi teket ja hepatotsellulaarse kartsinoomi kordumist tuleb pidada oluliseks võimalikuks riskiks. Lisaks tuleb andmeid varasema hepatotsellulaarse kartsinoomiga patsientide kohta pidada puudulikuks teabeks, sest see populatsioon jäeti olemasolevatest kliinilistest uuringutest välja. Asjaomaste ravimite riskijuhtimiskavad ajakohastatakse vastavalt.

Kokkuvõttes leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et otsese toimega viirusevastaste ainete sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal jääb positiivseks, kui müügilubade tingimustesse tehakse kavandatud muudatused.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitus alused

Arvestades, et

- ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohast menetlust, mille aluseks olid kroonilise C-hepatiidi ravis näidustatud otsese toimega viirusevastaste ainete sisaldavate ravimite ravimiohutuse järelevalve andmed;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee vaatas läbi kõik müügiloo hoidjate kirjalikult esitatud andmed ja suuliselt antud selgitused B-hepatiidi reaktivatsiooni riski kohta ning otsese toimega viirusevastaste ainete kasutamisel patsientidel hepatotsellulaarse kartsinoomi esinemist käsitlevates aruannetes tõstatatud küsimused, samuti HIV/viirushaiguste teadusliku nõuanderühma koostumise tulemused;

- ravimiohutuse riskihindamise komitee jõudis seoses HBV reaktivatsiooniga järeldusele, et kättesaadavad andmed tõendavad HBV reaktivatsiooni riski HBV/HCV liitnakkusega patsientidel, kelle kroonilist C-hepatiiti ravitakse otsese toimega viirusevastaste ainetega. PRAC oli arvamusel, et enne ravi alustamist otsese toimega viirusevastaste ainetega tuleb kõiki patsiente B-hepatiidi viirusnakkuse suhtes kontrollida. HBV/HCV liitnakkusega patsiente tuleb ravi ajal ja järel jälgida vastavalt kehtivatele kliinilistele suunistele. Tooteinfo peab sisaldama hoiatust B-hepatiidi reaktivatsiooni riski kohta ja kajastama neid soovitusi;
- ravimiohutuse riskihindamise komitee, võttes arvesse hepatotsellulaarse kartsinoomi kordumise riski otsese toimega viirusevastasteid aineid kasutavatel patsientidel, leidis, et vaja on lisaandmeid mõju kohta, mida avaldab otsese toimega viirusevastaste ainetega tehtav ravi hepatotsellulaarse kartsinoomi kordumisele. Kõik otsese toimega viirusevastaste ainete müügiloo hoidjad peavad tegema ettevaatava ohutusuuringu täpselt määratletud patsientide rühmas, mis põhineb kokkulepitud protokollil, kus kehtestatakse osalemise ja järelkontrolli kriteeriumid. Soovitav on korraldada ühisuuring;
- PRAC oli ka arvamusel, et otsese toimega viirusevastaste ainetega tehtava ravi mõju *de novo* hepatotsellulaarse kartsinoomi esinemisele ja tüübile tuleb põhjalikumalt uurida ettevaatava kohordiuuringu kaudu HCV-nakkusega patsientide seas, kes põevad tsirroosi. Soovitav on korraldada ühisuuring;

järeldab ravimiohutuse riskihindamise komitee, et otsese toimega viirusevastaste ainete kasulikkuse ja riski tasakaal jääb positiivseks, kui müügilubade tingimustesse tehakse kavandatud muudatused.

Seega soovitab ravimiohutuse riskihindamise komitee muuta Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi ja Viekiraxi müügilubade tingimusi.

Inimravimite komitee arvamus ja üksikasjalikud selgitused ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusest lahknevuse teaduslike aluste kohta

Olles tutvunud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusega, nõustus inimravimite komitee üldiste teaduslike järeldustega ja soovituse alustega.

Vastavalt ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusele peavad müügiloo hoidjad otsese toimega viirusevastaste ainetega seotud hepatotsellulaarse kartsinoomi kordumise riski hindamiseks tegema ettevaatava ohutusuuringu ja esitama selle tulemused, kasutades täpselt määratletud patsientide rühma kohordist saadud andmeid, mis põhinevad kokkulepitud protokollil, kus kehtestatakse patsientide osalemise ja järelkontrolli kriteeriumid seoses tähtaegade ja sõelumismeetodiga.

Pärast uuringu lõpparuande esitamise ajakava põhjalikumalt kaalumist ja arvestades asjaolu, et protokoll tuleb esitada 15. juuniks 2017, leidis inimravimite komitee, et uuringu lõpparuande esitamise tähtaega tuleb edasi lükata 2021. aasta teise kvartalini, et oleks küllaldaselt aega ühisprotokolli kokkuleppimiseks ja piisavate andmete kogumiseks, et asjakohaselt vastata teaduslikule küsimusele.

Müügiloo tingimuse sõnastust on sellekohaselt muudetud.

Lisaks tuleb 2019. aasta neljandas kvartalis esitada ravimiohutuse riskihindamise komiteele hindamiseks vahetulemused.

Riski juhtimiskava tuleb vastavalt ajakohastada kolme kuu jooksul pärast käesoleva inimravimite komitee arvamuse esitamist.

Üldkokkuvõte

Seega on inimravimite komitee arvamusel, et Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi ja Viekiraxi kasulikkuse ja riski tasakaal jääb positiivseks, kui tooteinfosse ja eespool kirjeldatud tingimustesse tehakse muudatused.

Seetõttu soovitab inimravimite komitee muuta Daklinza, Exviera, Harvoni, Olysio, Sovaldi ja Viekiraxi müügilubade tingimusi.

Ravimil on müügiluba lõppenud