

**LIITE IV**  
**TIETEELLISET PÄATELMÄT**

## Tieteelliset päätelmät

Samanaikainen hepatiitti B- (HBV) ja hepatiitti C -virusinfektio (HCV) on varsin tavallinen, koska niiden tarttumistapa on päällekkäinen. HCV-infektion tiedetään aiheuttavan HBV-replikaation suppressiota potilailla, joilla on näiden kahden viruksen samanaikainen infektio. Samanaikaisen HBV-/HCV-infektion virologisia ja immunologisia piirteitä ei täysin ymmärretä. Vaikka maksasairaus on kaksoisinfektion yhteydessä yleensä aktiivisempi ja nopeammin etenevä, HBV:n replikoituminen on yleensä kuitenkin vähäisempää, kun potilaalla on samaan aikaan HCV-infektio. Euroopan maksatutkimusyhdistyksen (EASL:n) hepatiitti C:n hoitosuosituksissa mainitaan HBV:n uudelleenaktivoitumisen mahdollinen riski HCV:n puhdistuman aikana tai sen jälkeen.

Suoravaikutteiset viruslääkkeet vaikuttavat suoraan hepatiitti C -viruksen tiettyihin ei-rakenteellisiin virusproteiineihin, mikä häiritsee viruksen replikaatiota ja infektiota. Uudemmat HCV-lääkkeet ovat HCV:n suhteen tehokkaampia, mutta ne eivät vaikuta hepatiitti B -virukseen. Tämän vuoksi HBV:n uudelleen aktivoitumisen riski voi olla suurempi käytettäessä uudempia HCV-lääkkeitä kuin aiemmin hyväksytyjen interferonipohjaisten HCV-lääkkeiden yhteydessä. Kirjallisuudessa (Balagopal ja muut, 2015; Collins ja muut, 2015; Ende ja muut, 2015) on tapauselostuksia, joissa kuvataan HBV-viruskuorman lisääntymistä HCV-viruskuorman nopean vähenemisen jälkeen potilailla, jotka ovat saaneet suoravaikutteisia viruslääkkeitä interferonittomien hoitojen yhteydessä, ja tällaisia tapauksia on mainittu myös EudraVigilance-tietokannassa. Joissakin suoravaikutteisten viruslääkkeiden käyttöön liittyvissä tapauksissa seuraukset olivat vakavat; maksan tila huononi, ja ainakin yhdessä tapauksessa potilaalle oli tehtävä maksansiirto.

Tällä hetkellä hyväksytyjen valmistajien valmistetiedoissa ei kuvata HBV:n replikaatiota HCV-infektion hoitoon tarkoitettujen suoravaikutteisten viruslääkkeiden käytön aloittamisen jälkeen. Kun otetaan huomioon kuvattujen tapahtumien vakavuus, HBV:n replikaatiota koskevien toimien tarve ja replikaation biologinen todennäköisyys, lisätutkimukset katsottiin kuitenkin tarpeellisiksi. Tämä lausuntomenettely aloitettiin Euroopan komission pyynnöstä, ja sen tarkoituksena on tutkia tarkemmin hepatiitti B -viruksen replikaation riskiä suoravaikutteisilla viruslääkkeillä annettavan hoidon aloittamisen jälkeen ja antaa suosituksia asianmukaisista toimita, joilla tätä riskiä voidaan pienentää.

Tämän arvioinnin aloittamisen jälkeen neljän espanjalaisen yliopistollisen sairaalan hepatologian yksiköissä tehtiin lokakuun 2014 ja joulukuun 2015 välillä tutkimus (Reig ja muut, 2016) suoravaikutteisilla viruslääkkeillä hoidetuilla potilailla, joilla on krooninen hepatiitti C ja joilla on ollut hepatosellulaarinen karsinooma. Tutkimuksen tulosten mukaan hepatosellulaarinen karsinooma vaikutti uusiutuvan yllättävän nopeasti.

Tämän vuoksi myös hepatosellulaarisen karsinooman riskin tarkempaa tutkimista pidettiin tarpeellisena hepatiitti B -viruksen uudelleen aktivoitumisen lisäksi. Huomiota on kiinnitettävä myös asianmukaisiin toimiin, jotta näiden lääkevalmisteiden turvallisuus ja tehokas käyttö voidaan optimoida. Näin ollen Euroopan komissio laajensi menettelyä huhtikuussa 2016 siten, että siinä käsitellään myös muita tietoja, jotta voidaan arvioida hepatosellulaarisen karsinooman riski ja sen vaikutus kaikkien suoravaikutteisten viruslääkkeiden hyöty-riskisuhteeseen kroonisen hepatiitti C:n hoidossa.

Koska molemmat pyynnöt tehtiin lääketurvatoiminnasta saatujen tietojen arvioinnin perusteella, Euroopan komissio pyysi lääkevalmistekomiteaa (CHMP:tä) antamaan lausunnon lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC:n) suosituksen pohjalta.

## **Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista**

Arvioinnissaan PRAC käsitteli kaikki myyntiluvan haltijoiden toimittamat ja kirjallisuudesta saadut tiedot sekä tieteellisen neuvoo-antavan ryhmän antamat tiedot, jotka liittyvät hepatiitti B:n uudelleen aktivoitumisen riskiin ja heptosellulaarisen karsinooman uusiutumiseen ja esiintymiseen.

### ***Hepatiitti B:n uudelleen aktivoituminen***

Koska kroonista hepatiitti B -infektiota (HbsAg+) pidettiin yleisesti poissulkukriteerinä ja koska HBV:n serologiaa ja DNA:ta koskevien tietojen kerääminen ei ollut pakollista suoravaikutteisten viruslääkkeiden kehitysohjelmassa, päättyneistä kliinisistä tutkimuksista saadaan vain vähän tietoa hepatiitti B:n uudelleen aktivoitumisesta. Näin ollen tiedot suoravaikutteisten viruslääkkeiden käyttöön liittyvän HBV:n uudelleen aktivoitumisesta ovat peräisin markkinoille tulon jälkeiseltä ajalta.

Saatavilla olevien tietojen mukaan näyttää siltä, että HBV:n replikaation uudelleen aktivoitumista saattaa esiintyä kroonisen ja aktiivisen HCV-infektion hoidon yhteydessä, kun potilaita, joilla on samanaikainen HBV- ja HCV-infektio, hoidetaan millä tahansa tehokkaalla lääkkeellä. Uudelleen aktivoitumista voi esiintyä pääasiassa potilailla, joiden HbsAg-vasta-aineen pitoisuus on havaittava ja joilla on minkäasteisesti tahansa uudelleen aktivoitunut HBV:n replikaatio HBV-DNA:n mitattavien pitoisuuksien perusteella arvioituna, mutta sitä voi esiintyä myös potilailla, joiden HbsAg-pitoisuus ei ole havaittava, vaikka anti-Hbc-vasta-aineen pitoisuus onkin havaittava. Pienellä määrällä näistä potilaista aktiivisen HBV:n replikaation määrä voi vaihdella.

Vaikka HBV:n uudelleen aktivoitumisesta on kuvattu kirjallisuudessa vakavia ja jopa kuolemaan johtaneita tapauksia, saatavilla olevien tietojen mukaan vaikuttaa siltä, että HBV:n replikaation uudelleen aktivoituminen voi olla enimmäkseen lievää, eikä siitä aiheudu kliinisiä seurauksia. Kroonisen HCV-infektion piirteiden, kuten HCV-genotyypin, viruskuorman ja histopatologisen luokittelun, vaikutusta HBV:n uudelleen aktivoitumisen riskin esiintymiseen ei voitu selvittää saatavilla olevien tietojen perusteella. Voidaan kuitenkin olettaa, että potilailla, joilla on edennyt maksasairaus, voi olla muita suurempi riski saada vakavia kliinisiä komplikaatioita, jos HBV:n uudelleen aktivoitumista ilmenee. Yleensä uudelleen aktivoituminen tapahtui pian hoidon aloittamisen jälkeen tavalla, joka viittaa korrelaatioon HCV-viruskuorman nopean pienenemisen kanssa. Tämä taas kuvastaa, miten tehokkaasti suoravaikutteiset viruslääkkeet vaikuttavat viruskuormaan.

Kaiken kaikkiaan PRAC katsoi, että HBV:n uudelleen aktivoitumisen riskistä on näyttöä potilailla, joilla on sekä HBV- että HCV-infektio ja joita hoidetaan suoravaikutteisilla viruslääkkeillä. Siksi HBV:n uudelleen aktivoituminen kaksoisinfektiosta kärsivillä potilailla on katsottava merkittäväksi tunnistetuksi riskiksi, jota on seurattava tiiviisti tavanomaisten riskinpienentämistoimien avulla.

HBV:n uudelleen aktivoitumisen riskin minimoimiseksi PRAC suositteli, että kaikki potilaat olisi seulottava HBV-infektion varalta ennen suoravaikutteisilla viruslääkkeillä annettavan hoidon aloittamista ja että niitä potilaita, joilla on samanaikainen HBV-/HCV-infektio, olisi seurattava ja hoidettava nykyisten kliinisten ohjeiden mukaan. Nämä suositukset olisi lisättävä valmistetietoihin, ja terveydenhuollon ammattilaisille olisi tiedotettava tästä riskistä. Lisäksi potilaita olisi kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos heillä on joskus ollut HBV-infektio, koska se edellyttää tiivistä seuranta.

### ***Hepatosellulaarinen karsinooma***

Hepatosellulaarisen karsinooman ja suoravaikutteisten viruslääkkeiden arvioinnin osalta myyntiluvan haltijoita pyydettiin tekemään perusteellinen katsaus kaikista tiedoista, joita on saatavilla kliinisistä tutkimuksista, havainnoivista tutkimuksista, oma-aloitteisista ilmoituksista sekä julkaistusta kirjallisuudesta, joka koskee heptosellulaarista karsinoomaa potilailla, joille on kehittynyt krooninen hepatiitti C suoravaikutteisilla viruslääkkeillä annetun hoidon jälkeen.

Reigin ja muiden tutkimuksesta (2016) saatiin osoitus heptosellulaarisen karsinooman uusiutumisen suoravaikutteisilla viruslääkkeillä hoidetuilla potilailla. Samanlaisia tuloksia saatiin myös Contin ja muiden tutkimuksesta (2016). Muut julkaistut tiedot suuremmista kohorteista eivät tukeneet näitä löydöksiä (Pol ja muut, 2016). Näitä kohortteja ei ollut kuitenkaan suunniteltu heptosellulaarisen karsinooman uusiutumisen arviointia varten (esimerkiksi ANRS CO22 HEPATHER -kohortti), tai niihin osallistui vain vähän sellaisia potilaita, joilla oli ollut aiemmin heptosellulaarinen karsinooma, johon saatiin täydellinen radiologinen vaste, ja joita hoidettiin myöhemmin suoravaikutteisilla viruslääkkeillä, kuten ANRS CO12 CirVir -kohorttia.

PRAC katsoi, että lisätutkimukset olivat tarpeen, jotta suoravaikutteisiin viruslääkkeisiin liittyvää heptosellulaarisen karsinooman uusiutumisen riskiä voitaisiin luonnehtia tarkemmin ja jotta tähän mahdolliseen riskiin liittyvät epäselvyydet voitaisiin hälventää. Näin tiedetään, millaisia lisäohjeita kliiniseen hoitoon pitäisi antaa. Kaikkien saatavilla olevien tietojen perusteella PRAC katsoi, että myyntilupien haltijoiden on tehtävä prospektiivinen tutkimus turvallisuudesta käyttäen tietoja, jotka on johdettu tarkkaan määritellystä potilasryhmästä koostuvasta kohortista. Tutkimuksen olisi perustuttava hyväksytyyn protokollaan, jossa määritetään potilaiden valinta- ja seurantakriteerit ajoituksen ja seulontamenetelmän osalta, ja sen tulokset on toimitettava komitealle. Tämän tutkimuksen protokolla on toimitettava PRACille viimeistään 15. kesäkuuta 2017 ja lopulliset tutkimustulokset vuoden 2019 viimeisen vuosineljänneksen aikana.

Reigin ja muiden löydösten perusteella ilmeni myös huolenaiheita heptosellulaarisen karsinooman kehittymisestä ensimmäistä kertaa HCV-infektiosta kärsivillä kirroosipotilailla, koska voi olla, ettei heptosellulaarista karsinoomaa ole vielä diagnosoitu näillä potilailla. Kliiniset tutkimustiedot ensimmäisen heptosellulaarisen karsinooman ilmaantuvuudesta osoittavat, että sitä koskevat piste-estimaatit ovat interferonihoidon verrattuna suuremmat sen jälkeen, kun pysyvä virologinen vaste on saavutettu interferonittomalla hoidolla, myös jos otanta ositetaan kirroosin esiintymisen perusteella. On kuitenkin todettava, että muiden mahdollisesti vaikuttaneiden muuttujien kontrollointi oli tässä ei-satunnaistetussa vertailussa vaikeaa. Silti kuitenkin katsottiin, että myyntilupien haltijoiden olisi tutkittava suoravaikutteisilla viruslääkkeillä annettujen hoitojen vaikutusta ensimmäistä kertaa kehittyneen heptosellulaarisen karsinooman esiintymiseen ja tyyppiin tarkemmin. Sitä varten olisi tehtävä prospektiivinen kohorttitutkimus HCV-infektiota sairastavilla potilailla, joilla on kompensoitu kirroosi (CPT-A), mutta joilla ei ole ollut heptosellulaarista karsinoomaa, ja joita on hoidettu suoravaikutteisilla viruslääkkeillä. Euroopan nykyisten kliinisten ohjeiden (EASL) mukaisesti tutkimuksessa olisi käsiteltävä prospektiivisesti heptosellulaarisen karsinooman tunnettuja riskitekijöitä ja tehtävä säännöllinen kuvantamistutkimus heptosellulaarisen karsinooman diagnosoimiseksi. Nykyisten tiedonlähteiden käyttökelpoisuutta tässä tutkimuksessa koskeva arviointi on toimitettava PRACille arvioitavaksi viimeistään 15. kesäkuuta 2017. Jos nykyisten tiedonlähteiden käyttö osoittautuu mahdottomaksi, on tehtävä ehdotus prospektiivisen tiedonkeruun järjestämisestä.

PRAC katsoi myös, että "heptosellulaarisen karsinooman kehittymistä" ja "heptosellulaarisen karsinooman uusiutumista" on pidettävä merkittävinä mahdollisina riskeinä. Lisäksi "potilaita, joilla on ollut heptosellulaarinen karsinooma", on pidettävä puuttuvina tietoina, koska tämä potilasryhmä oli suljettu pois saatavilla olevista kliinisistä tutkimuksista. Asiaan liittyvien lääkevalmisteiden riskinhallintasuunnitelma päivitetään vastaavasti.

PRAC totesi, että suoravaikutteisia viruslääkkeitä sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhde on yhä suotuisa, kunhan myyntilupien ehtoihin tehdään sovitut muutokset.

## Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen perusteet

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) aloitti lääkevalvontatietojen perusteella asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski kroonisen hepatiitti C:n hoitoon tarkoitettuja suoravaikutteisia viruslääkkeitä sisältäviä lääkevalmisteita.
- PRAC arvioi kaikki myyntilupien haltijoiden kirjallisesti toimittamat ja suullisissa selvityksissä antamat tiedot, jotka liittyivät hepatiitti B:n uudelleen aktivoitumisen riskiin ja huolenaiheisiin, jotka perustuvat suoravaikutteisilla viruslääkkeillä hoidetuille potilaille kehittyntä hepatosellulaarista karsinoomaa koskeviin ilmoituksiin, sekä HIViä/virussairauksia käsittelevän tieteellisen neuvoa-antavan ryhmän kokouksen tulokset.
- HBV:n uudelleen aktivoitumisen osalta PRAC totesi, että saatavilla olevista tiedoista saadaan näyttöä HBV:n uudelleen aktivoitumisen riskistä potilailla, joilla on samanaikainen HBV-/HCV-infektio ja joita on hoidettu kroonisen hepatiitti C:n vuoksi suoravaikutteisilla viruslääkkeillä. PRAC katsoi, että kaikki potilaat on seulottava hepatiitti B -virusinfektion varalta ennen suoravaikutteisilla viruslääkkeillä annettavan hoidon aloittamista. Samanaikaista HBV-/HCV-infektiota sairastavia potilaita on seurattava hoidon aikana ja sen jälkeen nykyisten kliinisten ohjeiden mukaan. Valmistetietoihin lisätään varoitus, jossa kerrotaan hepatiitti B:n uudelleen aktivoitumisen riskistä, ja niitä muokataan näiden suositusten mukaisiksi.
- Hepatosellulaarisen karsinooman uusiutumiseen suoravaikutteisia viruslääkkeitä käyttävillä potilailla liittyvän riskin osalta PRAC katsoi, että tarvitaan lisää tietoa suoravaikutteisilla viruslääkkeillä annettavan hoidon vaikutuksesta hepatosellulaarisen karsinooman uusiutumisen esiintymiseen. Kaikkien suoravaikutteisten viruslääkkeiden myyntilupien haltijoiden on tehtävä prospektiivinen tutkimus turvallisuudesta hyvin määritellyssä potilasryhmässä, ja tutkimuksen on perustuttava hyväksytyyn protokollaan, jossa määritellään potilaiden valinta- ja seurantakriteerit. Myyntilupien haltijoita kehoitetaan tekemään yhteinen tutkimus.
- Lisäksi PRAC katsoi, että suoravaikutteisilla viruslääkkeillä annettavan hoidon vaikutusta ensimmäistä kertaa kehittyvän hepatosellulaarisen karsinooman esiintymiseen ja tyyppiin on tutkittava tarkemmin prospektiivisessä kohorttitutkimuksessa, joka tehdään HCV-infektiota sairastavilla kirroosipotilailla. Myyntilupien haltijoita kehoitetaan tekemään yhteinen tutkimus.

Edellä esitetyn perusteella komitea katsoi, että suoravaikutteisten viruslääkkeiden hyöty-riskisuhde on edelleen suotuista, kunhan myyntilupien ehtoihin tehdään sovitut muutokset.

Näin ollen PRAC suosittelee Daklinzan, Exvieran, Harvonin, OlySION, Sovaldin ja Viekiraxin myyntilupien ehtojen muuttamista.

## **Lääkevalmistekomitean lausunto ja yksityiskohtainen selvitys tieteellisistä johtopäätöksistä, jotka koskevat lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen liittyviä eroja**

Arvioituaan PRACin suosituksen lääkevalmistekomitea hyväksyi sen yleiset tieteelliset johtopäätökset ja suosituksen perusteet.

Jotta voidaan arvioida suoravaikutteisiin viruslääkkeisiin liittyvän hepatosellulaarisen karsinooman uusiutumista, PRACin suosituksen mukaisesti myyntiluvan haltijoiden on tehtävä prospektiivinen tutkimus turvallisuudesta käyttäen tietoja, jotka on johdettu tarkkaan määritellystä potilasryhmästä koostuvasta kohortista. Tutkimuksen on perustuttava hyväksytyyn protokollaan, jossa määritetään potilaiden valinta- ja seurantakriteerit ajoituksen ja seulontamenetelmän osalta, ja sen tulokset on toimitettava komitealle.

Pohdittuaan lopullisen tutkimusraportin toimittamiselle ehdotettuja määräaikoja, kun otetaan huomioon, että protokolla on toimitettava viimeistään 15. kesäkuuta 2017, lääkevalmistekomitea katsoi, että lopullisen tutkimusraportin toimittamisen määräaika on siirrettävä vuoden 2021 toiselle vuosineljännekselle, jotta myyntiluvan haltijoilla on riittävästi aikaa hyväksyä yhteinen protokolla ja kerätä tarpeeksi tietoa tieteelliseen kysymykseen vastaamiseksi.

Myyntiluvan ehdon sanamuotoa on muutettu tämän mukaisesti.

Väliaikaiset tulokset on toimitettava PRACille arvioitavaksi vuoden 2019 viimeiseen vuosineljänneeseen mennessä.

Riskinhallintasuunnitelma on päivitettävä vastaavasti kolmen kuukauden kuluessa tämän lääkevalmistekomitean lausunnon antamisesta.

### ***Johtopäätökset***

Lääkevalmistekomitea katsoo, että Daklinzan, Exvieran, Harvonin, Olysion, Sovaldin ja Viekiraxin hyöty-riskisuhde on edelleen suotuisa, kunhan valmistetietoihin ja edellä kuvattuihin ehtoihin tehdään sovitut muutokset.

Näin ollen lääkevalmistekomitea suosittelee, että Daklinzan, Exvieran, Harvonin, Olysion, Sovaldin ja Viekiraxin myyntiluvan ehtoja muutetaan.