

Dodatak IV

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje
lijeka u promet**

Lijek koji više nije odobren

Znanstveni zaključci

CHMP je razmotrio niže navedenu preporuku PRAC-a od 5. prosinca 2013. u vezi s postupkom provedenim u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 za lijekove Kogenate Bayer i Helixate NexGen.

Cjelokupan sažetak znanstvene ocjene lijekova Kogenate Bayer i Helixate NexGen (vidi Dodatak A)

Kogenate Bayer i Helixate NexGen su rekombinantni ljudski koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa) pune dužine proizveden u bubrežnim stanicama mladunčadi hrčka (BHK). Kogenate Bayer/Helixate NexGen indicirani su za liječenje i profilaksu krvarenja u bolesnika oboljelih od hemofilije A (prirođenog nedostatka faktora VIII). Ovi su lijekovi odobreni za primjenu u Europskoj uniji 4. kolovoza 2000.

Najznačajnija komplikacija zamjenske terapije za hemofiliju A jest razvoj inhibitora protiv faktora VIII. Ova protutijela inaktiviraju prokoagulacijsko djelovanje faktora VIII i inhibiraju odgovor bolesnika na zamjensku terapiju faktorom VIII što može rezultirati krvarenjima i posljedicama opasnim po život.

Godine 2006. na sastanku stručne skupine pri EMA-i¹ o lijekovima koji sadrže FVIII i razvoju inhibitora zaključeno je da postoji potreba za prikupljanjem usporedivih kliničkih podataka o imunogenosti rekombinantnih faktora VIII i onih dobivenih iz plazme, te je to postavljeno kao dugoročan cilj. Slijedom toga, nositelji odobrenja za stavljanje u promet lijekova Kogenate Bayer i Helixate NexGen podržali su dva registra na razini EU:

- registar RODIN (Istraživanje determinanti razvoja inhibitora)/PedNet; i
- registar EUHASS (Europski sustav za sigurnosni nadzor hemofilije).

Oba su registra dijelom plana za upravljanje rizikom (RMP-a) dotičnih proizvoda.

Dostavljeni su rezultati ispitivanja RODIN/PedNet (*S. C. Gouw et al., N. Engl. J. Med. 368, 231 (2013.)*) te se činilo da ukazuju na to kako su lijekovi Kogenate Bayer/Helixate NexGen povezani s povećanim rizikom od razvoja inhibitora u prethodno neliječenim bolesnicima (PUP-ima) prilikom usporedbe s drugim rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII, nakon podešavanja usporednih faktora.

Savezni institut za cjepiva i biomedicinske lijekove (Njemačka) obavijestio je Komisiju o svojim nalazima 1. ožujka 2013. Stoga je Europska Komisija započela postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004, te je zatražila od Agencije da procijeni dostupne podatke kao i utjecaj na omjer koristi i rizika predmetnih lijekova i da donese svoje mišljenje trebaju li se odobrenja za stavljanje lijeka u promet zadržati, izmijeniti, privremeno oduzeti ili opozvati.

Klinička sigurnost

Nositelj odobrenja dostavio je podatke o prethodno navedenim opservacijskim ispitivanjima u vezi s rizikom razvoja inhibitora u PUP-a koji su primali lijekove koji sadrže FVIII, uključujući KOGENATE Bayer/Helixate NexGen. Dostavljeni su također ažurirani rezultati iz registra EUHASS.

Nositelj odobrenja dostavio je također podatke iz četiri intervencijska klinička ispitivanja i šest opservacijskih ispitivanja, koja su istražila sigurnost i djelotvornost lijekova Kogenate

¹ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500015512.pdf

Bayer/Helixate NexGen u bolesnika koji boluju od hemofilije A, uključujući ispitivanja 200021EU i 100074US u PUP-ova i minimalno liječenih bolesnika (MTP-ova). Ova su ispitivanja sponzorirali ili podržali nositelji odobrenja.

Naposlijetku, u prilog prethodno navedenim kliničkim podacima, nositelj odobrenja dostavio je podatke o kvaliteti u vezi s proizvodnim postupkom za lijekove Kogenate Bayer i Helixate NexGen.

Prepoznata je djelotvornost lijekova Kogenate Bayer/Helixate NexGen, a PRAC je pregledao podatke povezane s razvojem inhibitora u PUP-ova i MTP-ova.

- Opservacijska ispitivanja

Ispitivanje RODIN/PedNet

Cilj ispitivanja RODIN/Pednet bio je ispitati razvoj inhibitora u PUP-ova koji boluju od ozbiljne hemofilije A, a koji primaju rekombinantni faktor VIII ili faktor VIII dobiven iz plazme. U ovom ispitivanju, incidencija razvoja inhibitora kretala se unutar raspona od 28,2% do 37,7% za sve lijekove koji sadrže FVIII. U bolesnika koji su primili lijekove KOGENATE Bayer/Helixate NexGen, 64 od 183 razvilo je inhibitor (37,7%), od kojih je 40 imalo visoki titar inhibitora (25,2%).

Post-hoc analiza ispitivanja RODIN pokazala je da su PUP-ovi oboljeli od ozbiljne hemofilije A koji su primili lijek Kogenate Bayer bili podložniji razvoju inhibitora od onih koji su primili drugi rekombinantni koagulacijski faktor VIII (prilagođeni omjer opasnosti, 1,60; 95%-CI: 1,08 -2,37).

Ispitivanje EUHASS

Ispitivanje EUHASS započeto je 2008. kao sustav za praćenje nuspojava za bolesnike oboljele od nasljednog poremećaja krvarenja, uključujući i hemofiliju A, diljem Europe.

PRAC je pregledao preliminarne 3-godišnje podatke. Nadalje, PRAC je skrenuo pozornost na ažuriranje iz kontinuiranih podataka ispitivanja EUHASS, a rezultati su dokazali incidenciju inhibitora za lijekove Kogenate Bayer i Helixate NexGen koja je usporediva s drugim proizvodima: budući da zbog dizajna ispitivanja nisu bila moguća podešavanja poznatog faktora rizika za razvoj inhibitora, PRAC je uočio da se 95% CI-ova točke procjene incidencije inhibitora u PUP-ova značajno preklapalo između različitih lijekova.

- Klinička ispitivanja koja su sponzorirali i podržali nositelji odobrenja

Centri za liječenje hemofilije u Zapadnoj Europi kao i veći centri za liječenje hemofilije u Sjevernoj Americi upisali su ukupno 60 PUP-ova/MTP-ova bez prethodno postojećih inhibitora u dva ispitivanja (200021EU i 100074US).

Ova dva intervencijska ispitivanja provedena su kao prospektivna, nekontrolirana ispitivanja za liječenje epizoda krvarenja u 37 PUP-ova i 23 MTP-ova s rezidualnim FVIII:C < 2 IU/dl. Pet od 37 (14%) PUP-ova i 4 od 23 (17%) MTP-ova koji su liječeni lijekom Helixate NexGen razvilo je inhibitore unutar 20 DI (dana izlaganja). Ukupno 9 od 60 (15%) bolesnika razvilo je inhibitore. Jedan je bolesnik nestao tijekom kontrolnog razdoblja, a jedan je bolesnik razvio niski titar inhibitora tijekom kontrole nakon ispitivanja.

U jednom opservacijskom ispitivanju, incidencija razvoja inhibitora u prethodno neličenih bolesnika oboljelih od ozbiljne hemofilije A iznosila je 64/183 (37,7%) s lijekom Helixate NexGen (nakon 75 dana izlaganja).

- Podaci o kvaliteti

U prilog prethodno navedenim podacima kliničkog ispitivanja, nositelj odobrenja dostavio je informacije u vezi s proizvodnim postupkom (primjerice uvjetom rasta, purifikacijom) lijekova

Kogenate Bayer /Helixate Nexgen, te je raspravio sve izmjene koje su primijenjene nakon ispitivanja 200021EU i 100074US.

U ovom kontekstu, PRAC je uočio da su lijekovi Kogenate Bayer i Helixate Nexgen potencijalno označeni na temelju eseja koagulacije jedne faze, u skladu s odobrenom dokumentacijom o kvaliteti za lijek, a ne u skladu s kromogenskim esejom prema Europskoj farmakopeji.

Sukladno nositelju odobrenja, od trenutka izdavanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet, uvedene su 42 izmjene u proizvodni postupak lijeka KOGENATE Bayer. Devet od ovih izmjena imalo je potencijalan utjecaj na formiranje inhibitora.

No, podaci koje je dostavio nositelj odobrenja ukazivali su na to da nije bilo značajnih izmjena u posttranslacijskim modifikacijama, profilu agregacije, specifičnom djelovanju ili pomoćnim tvarima od trenutka izdavanja odobrenja za stavljanje u promet lijeka Kogenate Bayer koji bi mogli povećati rizik od razvoja inhibitora tijekom vremena.

PRAC je napomenuo da su svi parametri u okviru specifikacija te da ne postoji korelacija između promjena i događaja inhibitora.

- Zaključci

PRAC je razmotrio rezultate dostupne iz publikacija ispitivanja RODIN/PedNet, preliminarnih nalaza iz registra Europskog sustava za sigurnosni nadzor hemofilije (EUHASS) kao i sve dostupne podatke dostavljene iz kliničkih ispitivanja, opservacijskih ispitivanja, objavljene literature te podatke o kvaliteti za lijekove Kogenate Bayer i Helixate NexGen u vezi s njihovim potencijalnim rizikom od razvoja inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika (PUP-ova) i minimalno liječenih bolesnika (MTP-ova).

PRAC je bio mišljenja da su dostupni podaci u skladu s općenitim iskustvom da se većina inhibitora razvija tijekom prvih 20 dana izlaganja te da cjelokupni podaci ne pružaju dovoljno dokaza da se lijekovi koji sadrže faktor VIII razlikuju jedan od drugog u smislu razvoja inhibitora u PUP-ova.

Nadalje, nakon zahtjeva PRAC-a, nositelj odobrenja dostavio je analize ukupnih rezultata o uočenoj incidenciji inhibitora s obzirom na dizajn ispitivanja i odabir bolesnika. PRAC je uočio da profil mutacije gena faktora VIII ove populacije ispitivanja (u ispitivanjima 200021EU i 100074US) odražava tipičnu distribuciju uočenu u bolesnika s ozbiljnom hemofilijom A, indicirajući da nema pristranosti u odabiru bolesnika.

U svjetlu prethodno navedenog, PRAC je suglasan da aktualni dokazi ne potvrđuju povećani rizik od razvoja protutijela protiv lijekova Kogenate Bayer i Helixate NexGen u usporedbi s drugim lijekovima koji sadrže faktor VIII u PUP-ova s poremećajem krvarenja hemofilijom A. No, PRAC je zaključio da se učestalost za razvoj inhibitora u PUP-ova mora izmijeniti iz „često“ u „vrlo često“ u dijelu 4.8 SPC-a, te je preporučio da se informacije o lijeku ažuriraju rezultatima ispitivanja RODIN kao sastavni dio rutinskih aktivnosti za smanjivanje rizika.

Nositelj odobrenja nastavit će podržavati registar RODIN/PedNet kao i registar EUHASS, u skladu s aktualnim obvezama definiranim u RMP-u, kako bi dalje istražio faktore individualnog rizika za razvoj inhibitora i smanjivanje rizika u PUP-ova. PRAC nije smatrao da je potrebno ažuriranje RMP-a.

Omjer koristi i rizika

Nakon što je istaknuo prethodno navedeno, PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika lijekova Kogenate Bayer i Helixate NexGen indiciran za liječenje i profilaksu krvarenja u bolesnika oboljelih od hemofilije A (prirođenog nedostatka faktora VIII) ostaje povoljan i podliježe usuglašenim izmjenama informacija o lijeku.

Lijek koji više nije odobren

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Budući da

- je PRAC razmotrio postupak u skladu s člankom 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004 za lijekove Kogenate Bayer i Helixate NexGen (vidi Dodatke A),
- je PRAC razmotrio rezultate dostupne iz publikacija ispitivanja RODIN/PedNet, preliminarnih nalaza iz registra Europskog sustava za sigurnosni nadzor hemofilije (EUHASS), kao i sve dostupne podatke dostavljene iz kliničkih ispitivanja, opservacijskih ispitivanja, objavljene literature te podatke o kvaliteti za lijekove Kogenate Bayer i Helixate NexGen u vezi s njihovim potencijalnim rizikom od razvoja inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika (PUP-ova),
- je PRAC zaključio da djelotvornost lijekova Kogenate Bayer/Helixate NexGen nije upitna, te da je na temelju dostupnih podataka zaključio da aktualni rezultati ne potvrđuju povećani rizik od razvoja protutijela protiv lijeka Kogenate Bayer i Helixate NexGen u usporedbi s lijekovima faktora VIII u PUP-ova s poremećajem krvarenja hemofilije A,
- je PRAC zaključio da se učestalost za razvoj inhibitora u PUP-ova treba izmijeniti iz „često“ u „vrlo često“ u dijelu 4.8 SPC-a te je također preporučio da se informacije o lijeku trebaju ažurirati tako da prikazuju najnovije rezultate ispitivanja RODIN,

stoga je PRAC zaključio da omjer koristi i rizika lijekova Kogenate Bayer i Helixate NexGen indiciran za liječenje i profilaksu krvarenja u bolesnika oboljelih od hemofilije A (prirodnog nedostatka faktora VIII) ostaje povoljan i podliježe usuglašenim izmjenama informacija o lijeku.

Mišljenje CHMP-a

U skladu s odredbama članka 20. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nakon što je razmotrio preporuku PRAC-a od 5. prosinca 2013., mišljenje je CHMP-a da se odobrenja za stavljanje u promet lijekova Kogenate Bayer i Helixate NexGen trebaju izmijeniti sukladno preporuci PRAC-a (vidi Dodatak A). Izmjene relevantnih dijelova sažetka opisa svojstava lijeka i upute o lijeku navedene su u Dodacima I i III.