

IV priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas

Neberegistruotas vaistinis preparatas

Mokslinės išvados

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) apsvarstė toliau pateikiamą 2013 m. gruodžio 5 d. Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto rekomendaciją, susijusią su Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatyta procedūra dėl vaistinių preparatų Kogenate Bayer ir Helixate NexGen.

Kogenate Bayer ir Helixate NexGen (žr. A priedą) mokslinio vertinimo bendroji santrauka

Kogenate Bayer ir Helixate NexGen yra viso ilgio rekombinantinis žmogaus krešėjimo VIII faktorius (oktokogas alfa), kuris gaminamas žiurkėnų jauniklių inkstų ląstelėse. Kogenate Bayer ir Helixate NexGen skirti hemofilija A (įgimtu VIII faktoriaus trūkumu) sergančių pacientų kraujavimo gydymui ir profilaktikai. Europos Sąjungoje šie preparatai patvirtinti 2000 m. rugpjūčio 4 d.

VIII faktoriaus inhibitorių susidarymas yra reikšmingiausia hemofilijos A pakaitinės terapijos komplikacija. Šie antikūnai inaktyvina VIII faktoriaus prokoaguliacinį aktyvumą ir slopina pacientų organizmo reakciją į pakaitinę faktoriaus VIII terapiją, o tai gali sukelti mirtinai pavojingą kraujavimą ir turėti pasekmių paciento sveikatai.

2006 m. Europos vaistų agentūros ekspertų komiteto posėdyje ¹ dėl VIII faktoriaus preparatų ir inhibitorių susidarymo prieita prie išvados, kad ilgai reikia surinkti palyginamųjų klinikinių tyrimų duomenų apie rekombinantinio ir iš plazmos išskirto VIII faktoriaus preparatų imunogeniškumą. Dėl šios priežasties Kogenate Bayer ir Helixate NexGen rinkodaros leidimo turėtojas rėmė dviejų ES duomenų registrų kūrimą:

- RODIN (angl. *Research of Determinants of Inhibitor development*, liet. inhibitorių susidarymą lemiančių veiksnių moksliniai tyrimai) (PedNet registro);

- EUHASS (angl. *European Haemophilia Safety Surveillance System*, liet. Europos hemofilijos saugumo priežiūros sistema) registro.

Abu registrai buvo numatyti atitinkamų preparatų rizikos valdymo plane (RVP).

Buvo gauti tyrimo RODIN/PedNet (S. C. Gouw et al., *N. Engl. J. Med.* 368, 231; 2013) rezultatai, kuriais remiantis galima teigti, kad palyginti su kitu rekombinantinio krešėjimo VIII faktoriaus preparatu, duomenis pakoregavus pagal iškraipančiuosius veiksnius, Kogenate Bayer ir Helixate NexGen susiję su didesne inhibitorių susidarymo rizika gydant anksčiau negydytus pacientus (angl. *previously untreated patients*, PUPs).

2013 m. kovo 14 d. Federalinis vakcinų ir biologinių vaistų institutas (Vokietija) informavo Komisiją apie nustatytus faktus. Todėl Europos Komisija inicijavo Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą ir paprašė agentūros įvertinti turimus duomenis bei jų poveikį susijusių vaistinių preparatų naudai ir rizikai santykiui, taip pat pateikti savo nuomonę, ar nereikėtų panaikinti šių vaistinių preparatų rinkodaros leidimų, sustabdyti jų galiojimą, pakeisti jų sąlygų, ar palikti šiuos rinkodaros leidimus galioti.

Klinikinis saugumas

Rinkodaros leidimo turėtojas pateikė duomenis apie pirmiau minėtus stebimuosius tyrimus, susijusius su inhibitorių susidarymo rizika anksčiau negydytiems pacientams vartojant VIII faktoriaus preparatus, įskaitant Kogenate Bayer ir Helixate NexGen. Taip pat pateikti atnaujinti EUHASS registro duomenų tyrimo rezultatai.

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

Be to, rinkodaros leidimo turėtojas pateikė keturių intervencinių klinikinių tyrimų ir šešių stebimųjų tyrimų, kuriuos atliekant siekta iširti Kogenate Bayer ir Helixate NexGen saugumą ir veiksmingumą gydant hemofilija A sergančius pacientus, tarp jų su anksčiau negydytais pacientais ir minimaliai gydytais pacientais (angl. *minimally treated patients*, MTPs) atliktus tyrimus 200021EU ir 100074US, duomenis. Rinkodaros leidimo turėtojas arba užsakė, arba rėmė šiuos tyrimus.

Galiausiai, kartu su minėtais klinikinių tyrimų duomenis rinkodaros leidimo turėtojas pateikė kokybės duomenis, susijusius su Kogenate Bayer ir Helixate NexGen gamybos procesu.

Kogenate Bayer ir Helixate NexGen veiksmingumas yra pripažįstamas, ir PRAC peržiūrėjo duomenis, susijusius su inhibitorių susidarymu gydant anksčiau negydytus ir minimaliai gydytus pacientus.

- Stebimieji tyrimai

Tyrimas RODIN/PedNet

Tyrimo RODIN/Pednet tikslas buvo iširti inhibitorių susidarymą anksčiau negydytiems sunkia hemofilija A sergantiems pacientams vartojant rekombinantinio ar iš plazmos išskirto VIII faktoriaus preparatus. Atliekant šį tyrimą, vartojant visus VIII faktoriaus preparatus, inhibitoriai susidarė nuo 28,2 iki 37,7 % pacientų. Inhibitorius susidarė 64 iš 163 (37,7 %) Kogenate Bayer ar Helixate NexGen vartojusių pacientų, iš kurių 40 (25,2 %) nustatytas didelis inhibitoriaus titras.

Tyrimo RODIN *post hoc* analizė atskleidė, kad anksčiau negydytiems, sunkia hemofilija A sergantiems pacientams vartojant Kogenate Bayer, inhibitoriaus susidarymo tikimybė yra didesnė, nei vartojant kitą rekombinantinio krešėjimo VIII faktoriaus preparatą (rizikos koeficientas: 1,6; 95 % pasikliautinis intervalas: 1,08–2,37).

Tyrimas EUHASS

Tyrimas EUHASS pradėtas 2008 m. sukuriant Europos paveldimų kraujavimo sutrikimų, įskaitant hemofiliją A, turintiems pacientams pasireiškiančių nepageidaujamų reiškinių registravimo sistemą.

PRAC peržiūrėjo preliminarinius 7 metų duomenis. Be to, PRAC susipažino su atnaujintais tebevykdomo tyrimo EUHASS duomenimis, ir iš rezultatų buvo matyti, kad vartojant Kogenate Bayer ir Helixate NexGen, inhibitoriai susidarydavo panašiai tiek pat pacientų, kiek vartojant kitus preparatus: kadangi dėl tyrimo modelio duomenų nebuvo galima pakoreguoti pagal inhibitorių susidarymo rizikos veiksnius, PRAC atkreipė dėmesį, kad inhibitorių susidarymo atvejų paplitimo tarp anksčiau negydytų pacientų taškinių įverčių 95 % pasikliautinieji intervalai vartojant skirtingus preparatus iš esmės persidengė.

- Rinkodaros leidimo turėtojo užsakyti ir remiami klinikiniai tyrimai

Vakarų Europos hemofilijos ir didžiausiuose Šiaurės Amerikos hemofilijos tyrimo centruose į du tyrimus (200021EU ir 100074US) buvo įtraukta iš viso 60 anksčiau negydytų ar minimaliai gydytų pacientų, kurių kraujyje nebuvo nustatyta inhibitorių.

Šie du intervenciniai tyrimai buvo atliekami pagal perspektyvinio nekontroliuojamo tyrimo modelį, gydant 37 anksčiau negydytiems ir 23 minimaliai gydytiems pacientams, kurių kraujyje likutinė VIII:C faktoriaus koncentracija buvo < 2 TV/dl, prasidėjusius kraujavimo epizodus. Per 20 poveikio dienų (angl. *exposure days*) inhibitoriai susidarė 5 iš 37 (14 %) anksčiau negydytų ir 4 iš 23 (17 %) minimaliai gydytų pacientų, kurie buvo gydomi Helixate NexGen, kraujyje. Iš viso inhibitoriai susidarė 9 iš 60 (15 %) pacientų. Vienas pacientas pasitraukė iš tolesnio stebėjimo etapo, o vienam pacientui tolesnio stebėjimo laikotarpiu po tyrimo nustatytas nedidelis inhibitoriaus titras.

Atliekant vieną stebimąjį tyrimą, inhibitoriai susidarė 64 iš 183 (37,7 %) anksčiau negydytų, sunkia hemofilija A sergančių pacientų, kurie vartojo Helixate NexGen (jie buvo stebimi iki 75 poveikio dienos).

- Kokybės duomenys

Kartu su pirmiau minėtais klinikinių tyrimų duomenimis rinkodaros leidimo turėtojas pateikė informaciją, susijusią su Kogenate Bayer ir Helixate NexGen gamybos procesu (t. y. auginimo sąlygomis, grynimu) bei aptarė pokyčius, įvykusius po tyrimų 200021EU ir 100074US.

Šiuo klausimu PRAC atkreipė dėmesį į tai, kad Kogenate Bayer ir Helixate NexGen stiprumas žymimas remiantis vieno etapo krešėjimo bandymu, vadovaujantis patvirtintais preparato kokybės dokumentais, o ne chromogeniniu bandymu, kaip nurodyta Europos farmakopėjoje.

Pasak rinkodaros leidimo turėtojo, nuo rinkodaros leidimų suteikimo buvo padaryti 42 Kogenate Bayer gamybos proceso pakeitimai. Devyni iš šių pakeitimų galėjo turėti poveikį inhibitorių susidarymui.

Tačiau iš rinkodaros leidimo turėtojo pateiktų duomenų matyti, kad nuo Kogenate Bayer rinkodaros leidimo suteikimo neįvyko jokių reikšmingų potransliacinių modifikacijų, agregacijos charakteristikų, specifinio aktyvumo ar pagalbinių medžiagų pokyčių, dėl kurių ilgainiui galėjo padidėti inhibitorių susidarymo rizika.

PRAC atkreipė dėmesį, kad visi parametrai atitiko specifikaciją ir kad sąsajos tarp pokyčių ir inhibitorių susidarymo reiškinių nėra.

- Išvados

PRAC apsvarstė tyrimo RODIN/PedNet publikacijoje pateiktus rezultatus, preliminarius Europos hemofilijos saugumo priežiūros sistemos (EUHASS) registro duomenų analizės rezultatus ir visus turimus Kogenate Bayer ir Helixate NexGen klinikinių ir stebimųjų tyrimų, literatūroje paskelbtus ir kokybės duomenis, susijusius su galima inhibitorių susidarymo rizika gydant anksčiau negydytus ir minimaliai gydytus pacientus.

PRAC laikėsi nuomonės, kad turimi duomenys neprieštaruoja bendrajai patirčiai, iš kurios matyti, kad dauguma inhibitorių susidaro per pirmas 20 poveikio dienas, ir kad nėra duomenų, kurie patvirtintų, kad VIII faktoriaus preparatai skiriasi vienas nuo kitos pagal inhibitorių susidarymą gydant anksčiau negydytus pacientus.

Be to, PRAC prašymu, rinkodaros leidimo turėtojas pateikė visų nustatyto inhibitorių susidarymo atvejų paplitimo duomenų analizę, parengtą atsižvelgiant į tyrimo modelį ir pacientų pasirinkimą. PRAC atkreipė dėmesį, kad įvertinus šių tyrimų (tyrimų 200021EU ir 100074US) populiacijos VIII faktoriaus geno mutacijos charakteristikas, nustatytas tipinis šio mutacijos pasiskirstymas, nustatomas tikiant pacientus, sergančius sunkia hemofilija A; iš šių duomenų matyti, kad pacientai buvo atnaujami objektyviai.

Atsižvelgdamas į pirmiau pateiktą informaciją, PRAC sutiko, kad šiuo metu turimi duomenys nepatvirtina, kad gydant anksčiau negydytus, kraujavimo sutrikimu hemofilija A sergančius pacientus, Kogenate Bayer ir Helixate NexGen veikiančių antikūnų susidarymo rizika būtų didesnė, nei vartojant kitus VIII faktoriaus preparatus. Tačiau PRAC laikėsi nuomonės, kad reikėtų pakoreguoti preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyriuje nurodytą inhibitorių susidarymo dažnį gydant anksčiau negydytus pacientus, t. y. terminą „dažnas“ pakeisti terminu „labai dažnas“, ir rekomendavo vykdant įprastą rizikos mažinimo veiklą atnaujinti preparato informacinius dokumentus juose pateikiant naujausius tyrimo RODIN rezultatus.

Rinkodaros leidimo turėtojas toliau remis RODIN/PedNet ir EUHASS registrus taip, kaip šiuo metu įsipareigota rizikos valdymo plane, siekdamas išsamiau ištirti pavienius inhibitorių susidarymo

rizikos veiksnius ir rizikos mažinimo priemones gydant anksčiau negydytus pacientus. PRAC laikėsi nuomonės, kad atnaujinti rizikos valdymo plano nereikia.

Naudos ir rizikos santykis

Susipažinęs su pirmiau pateikta informacija, PRAC priėjo prie išvados, kad vaistinių preparatų Kogenate Bayer ir Helixate NexGen, kurie skirti hemofilija A (igimtu VIII faktoriaus trūkumu) sergančių pacientų kraujavimo gydymui ir profilaktikai, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, jeigu bus padaryti jų informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta.

Neberegistruotas vaistinis preparatas

Pagrindas keisti rinkodaros leidimų sąlygas

Kadangi

- PRAC apsvairstė Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnyje numatytą procedūrą dėl Kogenate Bayer ir Helixate NexGen (žr. A priedus);
- PRAC apsvairstė publikaciją, kurioje pateikti tyrimo RODIN/PedNet rezultatai, preliminarius Europos hemofilijos saugumo priežiūros sistemos (EUHASS) registro duomenų analizės rezultatus ir visus turimus Kogenate Bayer ir Helixate NexGen klinikinių ir stebimųjų tyrimų, literatūroje paskelbtus ir kokybės duomenis, susijusius su galima inhibitorių susidarymo rizika gydant anksčiau negydytus pacientus;
- PRAC atkreipė dėmesį, kad nei Kogenate Bayer, nei Helixate NexGen veiksmingumu neabejojama, ir, remdamasis turimais duomenimis, priėjo prie išvados, kad šiuo metu turimi rezultatai nepatvirtina, kad gydant anksčiau negydytus, kraujavimo sutrikimu hemofilija A sergančius pacientus, Kogenate Bayer ir Helixate NexGen veikiančių antikūnų susidarymo rizika būtų didesnė, nei vartojant kitus VIII faktoriaus preparatus;
- tačiau PRAC laikėsi nuomonės, kad reiktų pakoreguoti preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyriuje nurodytą inhibitorių susidarymo dažnį gydant anksčiau negydytus pacientus, t. y. terminą „dažnas“ pakeisti terminu „labai dažnas“, ir rekomendavo atnaujinti preparato informacinius dokumentus, kad juose būtų pateikta informacija apie naujausius tyrimo RODIN rezultatus.

Todėl PRAC priėjo prie išvados, kad vaistinių preparatų Kogenate Bayer ir Helixate NexGen, kurie skirti hemofilija A (gimtu VIII faktoriaus trūkumu) sergančių pacientų kraujavimo gydymui ir profilaktikai, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, jeigu bus padaryti jų informacinių dokumentų pakeitimai, dėl kurių buvo sutarta.

CHMP nuomonė

Vadovaudamasis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsnio nuostatomis, CHMP, apsvairstęs 2013 m. gruodžio 5 d. PRAC rekomendaciją, laikosi nuomonės, kad Kogenate Bayer ir Helixate NexGen rinkodaros leidimų sąlygas reikia keisti, kaip rekomendavo PRAC (žr. A priedą). Atitinkamų preparato charakteristikų santraukos ir pakuotės lapelio skyrių pakeitimai išdėstyti I ir III prieduose.