

## **Приложение IV**

**Научни заключения и основания за изменение на условията на разрешенията за употреба**

## Научни заключения

СНМР разглежда препоръката на PRAC по-долу от 5 декември 2013 г. по отношение на процедурата по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 за Kogenate Bayer и Helixate NexGen.

### Цялостно обобщение на научната оценка на Kogenate Bayer и Helixate NexGen

(вж. Приложение А)

Kogenate Bayer и Helixate NexGen е рекомбинантен човешки антихемофилен фактор VIII (октоког алфа) в цяла дължина, произведен в клетъчна линия от бъбрек на новороден хамстер (ВНК). Kogenate Bayer/Helixate NexGen са показани за лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII). Тези продукти са одобрени в Европейския съюз на 4 август 2000 г.

Развитието на инхибитори срещу фактор VIII е най-значимото усложнение на заместващата терапия за хемофилия А. Тези антитела инактивират прокоагулантната активност на фактор VIII и инхибират отговора на пациентите на фактор VIII заместваща терапия, което може да доведе до животозастрашаващи кръвоизливи и последици.

През 2006 г. на експертна среща на ЕМА<sup>1</sup> за продукти с фактор VIII и развитие на инхибитори се заключава, че е налице необходимост от събиране на сравними клинични данни за имуногенността на рекомбинантни и извлечени от плазма фактор VIII продукти като дългосрочна цел. В резултат притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) за Kogenate Bayer и Helixate NexGen поддържа два регистъра на ЕС:

- регистър RODIN (Изследване на детерминанти за развитие на инхибитори)/PedNet; и
- регистър EUHASS (Европейска система за наблюдение на безопасността при хемофилия).

Двата регистъра са част от плана за управление на риска (ПУР) на съответните продукти.

Резултатите от проучването RODIN/PedNet (*S. C. Gouw et al., N. Engl. J. Med. 368, 231 (2013)*) са предоставени и въз основа на тях се предполага, че Kogenate Bayer/Helixate NexGen са свързани с повишен риск от развитие на инхибитори при нелекувани преди това пациенти (НПП) в сравнение с друг рекомбинантен антихемофилен фактор VIII, след корекция за смущаващи фактори.

Федералният институт за ваксини и биомедицина (Германия) уведомява Комисията за констатациите на 1 март 2013 г. Поради това Европейската комисия (ЕК) образува процедура по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 и поиска от Агенцията да оцени наличните данни и тяхното въздействие върху съотношението полза/риск на лекарствените продукти, както и да даде своето становище относно това дали разрешенията за употреба следва да бъдат запазени, изменени, временно спрени или оттеглени.

### Клинична безопасност

ПРУ предоставя данни за посочените по-горе обсервационни проучвания по отношение на риска от развитие на инхибитори при НПП, които получават продукти с фактор VIII, включително KOGENATE Bayer/Helixate NexGen. Предоставени са също актуализираните резултати от регистъра EUHASS.

---

<sup>1</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2009/11/WC500015512.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500015512.pdf)

ПРУ подава и данни от четири интервенционни клинични изпитвания и шест обсервационни проучвания, които изследват безопасността и ефикасността на Kogenate Bayer/Helixate NexGen при пациенти с хемофилия А, включително проучвания 200021EU и 100074US при НПП и минимално лекувани пациенти (МЛП). Тези проучвания са или спонсорирани, или подкрепени от ПРУ.

Накрая, в подкрепа на споменатите по-горе клинични данни, ПРУ предоставя данни относно качеството по отношение на производствения процес за Kogenate Bayer и Helixate NexGen.

Ефикасността на Kogenate Bayer/Helixate NexGen се признава и PRAC прави преглед на данните, свързани с развитие на инхибитори при НПП и МЛП.

- Обсервационни проучвания

Проучване RODIN/PedNet

Целта на проучването RODIN/Pednet е да се изследва развитието на инхибитори при НПП с тежка форма на хемофилия А, получавали рекомбинантни или извлечени от плазма фактор VIII продукти. В това проучване честотата на развитие на инхибитори варира от 28,2% до 37,7% за всички продукти фактор VIII. При пациенти, лекувани с KOGENATE Bayer/Helixate NexGen, 64 от 183 развиват инхибитор (37,7%), при 40 от които е установен висок титър на инхибитор (25,2%).

Post-hoc анализ на проучването RODIN показва, че НПП с тежка форма на хемофилия А, получавали Kogenate Bayer, са по-склонни да развият инхибитор, отколкото тези, лекувани с друг рекомбинантен антихемофилен фактор VIII (коригиран коефициент на риска 1,60; 95%-ДИ: 1,08 -2,37).

Проучване EUHASS

Проучването EUHASS е създадено през 2008 г. като система за докладване на нежелани събития за пациенти с наследствени нарушения на кръвосъсирването, включително хемофилия А, в Европа.

PRAC преразглежда предварителните данни за 3-годишен период. Освен това PRAC отбелязва актуализация от текущите EUHASS данни и резултатите показват честота на развитие на инхибитора за Kogenate Bayer и Helixate NexGen, сравнима с тази на други продукти: като се има предвид, че поради дизайна на проучването не може да бъде извършена корекция за известни рискови фактори за развитие на инхибитори, PRAC отбелязва, че 95% ДИ на точковите оценки на честотата на развитие на инхибитори при нелекувани преди това пациенти (НПП) се припокриват значително между различните продукти.

- Клинични изпитвания, спонсорирани и подкрепени от ПРУ

Центровете по хемофилия в Западна Европа и по-големите центрове по хемофилия в Северна Америка, приемат общо 60 НПП/МЛП без предварително съществуващи инхибитори в две проучвания (200021EU и 100074US).

Тези две интервенционални проучвания са проведени като проспективни, неконтролирани изпитвания за лечение на епизоди на кръвене при 37 НПП и 23 МЛП с остатъчен фактор VIII:C < 2 IU/dl. Пет от 37 (14%) НПП и 4 от 23 пациенти (17%) МЛП, лекувани с Helixate NexGen, са развили инхибитори в рамките на 20 ДЕ (дни на експозиция). Като цяло 9 от 60 (15%) са развили инхибитори. Един пациент е загубен за проследяване и един пациент развива инхибитори с нисък титър по време на проследяване след проучването.

В едно обсервационно проучване честотата на развитие на инхибитори при нелекувани преди това пациенти с тежка форма на хемофилия А е 64/183 (37,7%) с Helixate NexGen (проследена до 75 дни на експозиция).

- Данни относно качеството

В подкрепа на споменатите по-горе клинични данни ПРУ предоставя информация по отношение на производствения процес (т.е. състояние на растеж, пречистване) на Kogenate Bayer/Helixate Nexgen и обсъжда всяка промяна, която се е състояла след проучванията 200021EU и 100074US.

В този контекст PRAC отбелязва, че Kogenate Bayer и Helixate Nexgen е сила, окачествена въз основа на едноетапен анализ на кръвосъсирване, в съответствие с одобрената документация по качеството на продукта, а не на хромогенния анализ съгласно Европейската фармакопея.

Според ПРУ, след издаване на разрешенията за употреба в производствения процес на KOGENATE Bayer са въведени 42 промени. Девет от тези промени имат потенциално влияние върху образуването на инхибитори.

Данните, представени от ПРУ показват обаче, че няма значителни промени в пост-транслационните модификации, профила на агрегация, специфичната дейност или помощните средства след издаване на РУ на Kogenate Bayer, което с течение на времето може да е увеличило риска от развитие на инхибитори.

PRAC отбелязва, че всички параметри са в рамките на спецификацията и че няма никаква връзка между промените и инхибиторните събития.

- Заклучения

PRAC разглежда резултати от публикуването на проучването за RODIN/PedNet, предварителните констатции от Европейската система за наблюдение на безопасността при хемофилия (EUHASS), регистъра и всички налични данни, предоставени от клинични изпитвания, обсервационни проучвания, публикуваната литература, както и данни относно качеството на Kogenate Bayer Helixate NexGen и по отношение на неговата потенциална опасност от развитие на инхибитори при нелекувани преди това пациенти (НПП) и минимално лекувани пациенти (МЛП).

PRAC е на мнение, че наличните данни са в съответствие с цялостния опит, че повечето инхибитори се развиват в рамките на първите 20 ДЕ и че цялостните данни не предоставят доказателства, че продуктите с фактор VIII се различават един от друг по отношение на развитието на инхибитори при НПП.

В допълнение, при поискване от PRAC, ПРУ представя анализи на цялостните резултати относно наблюдаваната честота на развитие на инхибитори в контекста на дизайна на проучването и подбора на пациентите. PRAC отбелязва, че профилът на генна мутация на фактор VIII на тази популация на проучването (в проучвания 200021EU и 100074US) отразява типичното разпределение при пациенти с тежка форма на хемофилия А, което показва, че не е имало пристрастие в набирането на пациентите.

С оглед на гореизложеното, PRAC се съгласява, че настоящите доказателства не потвърждават повишения риск от развитие на антитела срещу Kogenate Bayer и Helixate NexGen, при сравнение с други продукти фактор VIII при НПП с нарушение на кръвосъсирването хемофилия А. Въпреки това PRAC счита, че честотата за развитие на инхибитори при НПП следва да бъде изменена от „честа“ на „много честа“ в точка 4.8 на КХП и препоръчва също така информацията за продукта да бъде актуализирана с резултатите от проучването RODIN като част от рутинните дейности за минимизиране на риска.

ПРУ ще продължи да подкрепя регистъра RODIN/PedNet, както и регистъра EUHASS като текущи задължения, определени в ПУР, за по-нататъшно разследване на индивидуални рискови фактори за развитие на инхибитори и намаляване на риска при НПП. PRAC не счита, че е необходимо актуализиране на ПУР.

### **Съотношение полза/риск**

След като се запозна с горепосоченото, PRAC заключава, че съотношението полза/риск на Kogenate Bayer и Helixate NexGen, показани за лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII), остава благоприятно при спазване на съгласуваните промени в информацията за продукта.

## Основания за промяна в условията на разрешенията за употреба

Като се има предвид, че

- PRAC разглежда процедурата по член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 за Kogenate Bayer и Helixate NexGen (вж. приложение А).
- PRAC разглежда публикуването на резултатите от проучването RODIN/PedNet, предварителните находки от Европейската система за наблюдение на безопасността при хемофилия (EUHASS) регистъра и всички налични данни, предоставени от клинични изпитвания, обсервационни проучвания, публикуваната литература, както и данни за качеството на Kogenate Bayer и Helixate NexGen и по отношение на неговата потенциална опасност от развитие на инхибитори при нелекувани преди това пациенти (НПП).
- PRAC отбелязва, че ефикасността на Kogenate Bayer/Helixate NexGen не се поставя под въпрос и въз основа на наличните данни заключава, че настоящите резултати не потвърждават повишаване на риска от развитие на антитела срещу Kogenate Bayer и Helixate NexGen в сравнение с други продукти фактор VIII при НПП с нарушение на кръвосъсирването хемофилия А.
- Въпреки това PRAC счита, че честотата на развитие на инхибитори при НПП следва да бъде изменена от „честа“ на „много честа“ в точка 4.8 на КХП и препоръчва също така информацията за продукта да бъде актуализирана, за да отразява най-новите резултати от проучването RODIN.

PRAC следователно заключава, че съотношението полза/риск на Kogenate Bayer и Helixate NexGen, показани за лечение и профилактика на кръвоизливи при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII), остава благоприятно при спазване на съгласуваните промени в информацията за продукта.

## Становище на CHMP

Съгласно разпоредбите на член 20 от Регламент (ЕО) № 726/2004 CHMP, след като разгледа препоръката на PRAC от 5 декември 2013 г., е на мнение, че разрешенията за употреба за Kogenate Bayer и Helixate NexGen следва да се променят, както се препоръчва от PRAC (вж приложение А). Измененията в съответните точки на кратката характеристика на продукта и листовката са посочени в Приложения I и III.