

Příloha IV

Vědecké závěry a zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vědecké závěry

Výbor CHMP zvážil níže uvedené doporučení výboru PRAC ze dne 5. prosince 2013 s ohledem na postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 pro přípravky Kogenate Bayer a Helixate NexGen.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení přípravků Kogenate Bayer a Helixate NexGen

(viz příloha A)

Přípravky Kogenate Bayer a Helixate NexGen představují rekombinantní lidský antihemofilický faktor VIII s plnou délkou molekuly (oktokog alfa) vyrobený v buňkách ledvin křeččích mláďat. Přípravek Kogenate Bayer / Helixate NexGen je indikován k léčbě a profylaxi krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozeným nedostatkem faktoru VIII). Tyto přípravky byly v Evropské unii schváleny dne 4. srpna 2000.

Nejvýznamnější komplikací substituční léčby hemofilie A je vznik inhibitorů FVIII. Tyto protilátky neutralizují prokoagulační aktivitu FVIII a inhibují reakci pacienta na substituční léčbu využívající FVIII, což může vést k život ohrožujícímu krvácení a dalším následkům.

Odborníci agentury EMA v roce 2006 na svém setkání¹ týkajícím se přípravků s FVIII a vzniku inhibitorů dospěli k závěru, že v rámci dlouhodobých cílů je nutné shromažďovat srovnatelné klinické údaje o imunogenicitě rekombinantních přípravků s FVIII i přípravků s faktorem VIII pocházejícím z plazmy. Na základě těchto skutečností podpořil držitel rozhodnutí o registraci přípravků Kogenate Bayer a Helixate NexGen dva registry EU:

- registr RODIN (Výzkum faktorů rozvoje inhibitorů) / PedNet a
- registr EUHASS (Evropský systém pro bezpečnost a dohled nad hemofilií).

Oba registry byly součástí plánu řízení rizik daných přípravků.

Výsledky studie RODIN/PedNet (S. C. Gouw a kol., *N. Engl. J. Med.* 368, 231 (2013)) byly již k dispozici a zdálo se, že naznačují, že přípravky Kogenate Bayer / Helixate NexGen jsou po vyloučení matoucích faktorů spojeny se zvýšeným rizikem vzniku inhibitorů u dříve neléčených pacientů v porovnání s jiným rekombinantním antihemofilickým faktorem VIII.

Federální ústav pro vakcíny a biomedicínské přípravky (Německo) informoval Komisi o svých zjištěních dne 1. března 2013. Evropská komise proto zahájila postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 a požádala agenturu, aby zhodnotila dostupné údaje a jejich vliv na poměr přínosů a rizik dotyčných léčivých přípravků a aby vydala své stanovisko, zda by rozhodnutí o registraci měla být zachována, pozměněna, pozastavena či stažena.

Klinická bezpečnost

Držitel rozhodnutí o registraci poskytl údaje z výše uvedených observačních studií ohledně rizika vzniku inhibitorů u dříve neléčených pacientů užívajících přípravky s FVIII, včetně přípravků Kogenate Bayer / Helixate NexGen. Byly rovněž dodány aktualizované výsledky z registru EUHASS.

Držitel rozhodnutí o registraci předložil také údaje ze čtyř intervenčních klinických studií a šesti observačních studií, které zkoumaly bezpečnost a účinnost přípravků Kogenate Bayer / Helixate NexGen u pacientů s hemofilií A, včetně studií 200021EU a 100074PS provedených u dříve

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

neléčených a minimálně léčených pacientů. Tyto studie sponzoroval nebo podporoval držitel rozhodnutí o registraci.

Držitel rozhodnutí o registraci nakonec na podporu výše uvedených klinických údajů předložil odpovídající údaje týkající se kvality s ohledem na výrobní postup u přípravků Kogenate Bayer a Helixate NexGen.

Účinnost přípravků Kogenate Bayer / Helixate NexGen je uznávána a výbor PRAC přezkoumal údaje týkající se vzniku inhibitorů u dříve neléčených či minimálně léčených pacientů.

- Observační studie

Studie RODIN/PedNet

Cílem studie RODIN/PedNet bylo prozkoumat vznik inhibitorů u dříve neléčených pacientů se závažnou hemofilií A, kterým jsou podávány rekombinantní přípravky s FVIII nebo přípravky s faktorem VIII pocházejícím z plazmy. Incidence vzniku inhibitorů se v této studii u všech přípravků s FVIII pohybovala v rozmezí 28,2 % až 37,7 %. Ve skupině pacientů, kterým byly podávány přípravky Kogenate Bayer / Helixate NexGen, došlo ke vzniku inhibitorů u 64 ze 183 pacientů (37,7 %), přičemž 40 pacientů vykazovalo vysoké titry inhibitorů (25,2 %).

Z post-hoc analýzy studie RODIN vyplývá, že pravděpodobnost vzniku inhibitorů u dříve neléčených pacientů se závažnou hemofilií A, kterým byl podáván přípravek Kogenate Bayer, byla vyšší než u pacientů, kterým byl podáván jiný rekombinantní antihemofilický faktor VIII (upravený poměr rizik, 1,60; 95 % CI: 1,08–2,37).

Studie EUHASS

Studie EUHASS vznikla v roce 2008 v Evropě jako systém pro hlášení nežádoucích příhod pacientů s dědičnými krvácivými poruchami včetně hemofilie A.

Výbor PRAC přezkoumal předběžné údaje z období tří let. Výbor PRAC navíc zohlednil aktualizaci údajů z probíhající studie EUHASS a z výsledků zjistil, že výskyt inhibitorů je u přípravků Kogenate Bayer a Helixate NexGen srovnatelný s jinými přípravky: protože návrh studie neumožňoval přepočítání na známé rizikové faktory vzniku inhibitorů, výbor PRAC konstatoval, že 95% intervaly spolehlivosti bodových odhadů incidence se mezi různými přípravky podávanými dříve neléčeným pacientům podstatně překrývají.

- Klinické studie sponzorované a podporované držitelem rozhodnutí o registraci

Hemofilická centra v západní Evropě a největší hemofilická centra v Severní Americe zařadila do dvou studií (200021EU a 100074US) celkem 60 dříve neléčených / minimálně léčených pacientů bez předem existujících inhibitorů.

Tyto dvě intervenční studie byly provedeny jako prospektivní nekontrolované studie zkoumající léčbu krvácivých epizod u 37 dříve neléčených pacientů a u 23 minimálně léčených pacientů s reziduálním FVIII:C < 2 IU/dl. Pět ze 37 (14 %) dříve neléčených pacientů a 4 z 23 (17 %) minimálně léčených pacientů léčených přípravkem Helixate NexGen vyvinulo inhibitory během 20 dní expozice. Celkově vyvinulo inhibitory 9 ze 60 (15 %) pacientů. Jeden pacient se zdržel dalších kontrol a u jednoho pacienta se vyvinul nízký titr inhibitorů při kontrolním sledování po ukončení studie.

V jedné observační studii byla zjištěna incidence vzniku inhibitorů u přípravku Helixate NexGen u dříve neléčených pacientů se závažnou hemofilií A v poměru 64/183 (37,7 %) (pacienti byli sledováni až 75 dní expozice).

- Údaje týkající se kvality

Na podporu výše uvedených klinických údajů poskytl držitel rozhodnutí o registraci informace týkající se výrobního postupu (tj. podmínky růstu, purifikace) přípravků Kogenate Bayer / Helixate NexGen a vyjádřil se ke všem změnám, k nimž došlo od ukončení studií 200021EU a 100074US.

Výbor PRAC v této souvislosti konstatoval, že přípravky Kogenate Bayer a Helixate NexGen mají v souladu se schválenou dokumentací o kvalitě přípravku vyznačenou sílu, avšak na základě jednostupňového testu srážení krve a nikoli na základě chromogenního testu, jak uvádí Evropský lékopis.

Podle držitele rozhodnutí o registraci bylo ve výrobním postupu přípravku Kogenate Bayer provedeno 42 změn od okamžiku rozhodnutí o registraci. Devět z těchto změn mělo potenciální vliv na tvorbu inhibitorů.

Údaje předložené držitelem rozhodnutí o registraci nicméně naznačují, že v oblasti posttranslačních modifikací, agregačního profilu, specifické aktivity nebo pomocných látek nedošlo od rozhodnutí o registraci přípravku Kogenate Bayer k významným změnám, které by časem mohly zvýšit riziko vzniku inhibitorů.

Výbor PRAC konstatoval, že veškeré parametry splnily specifikace a že mezi změnami a výskyty inhibitorů neexistuje žádná souvislost.

- Závěry

Výbor PRAC zvážil výsledky z publikací výsledků studie RODIN/PedNet, předběžná zjištění z registru EUHASS (Evropského systému pro bezpečnost a dohled nad hemofilii) a veškeré dostupné údaje předložené z klinických studií, observačních studií a zveřejněné literatury a zvážil rovněž údaje týkající se kvality přípravků Kogenate Bayer a Helixate NexGen s ohledem na možné riziko vzniku inhibitorů u dříve neléčených pacientů a minimálně léčených pacientů.

Výbor PRAC zastává názor, že dostupné údaje se shodují s obecnými zkušenostmi, z nichž vyplývá, že inhibitory se většinou vyvinou během prvních 20 dní expozice a že celkové údaje nepřinášejí důkaz, že by se přípravky s faktorem VIII vzájemně lišily z hlediska vzniku inhibitorů u dříve neléčených pacientů.

Držitel rozhodnutí o registraci dále na žádost výboru PRAC předložil analýzy celkových výsledků ze sledované incidence inhibitorů v souvislosti s návrhem studie a výběrem pacientů. Výbor PRAC konstatoval, že profil mutací genu pro faktor VIII u této sledované populace (ve studiích 200021EU a 100074US) představuje typickou distribuci pozorovanou u pacientů se závažnou hemofilií A, což naznačuje, že výběr pacientů nevedl k odchylkám výsledků.

Vzhledem k výše uvedeným skutečnostem souhlasil výbor PRAC s tím, že současné důkazy nepotvrzují zvýšené riziko vzniku protilátek proti přípravkům Kogenate Bayer a Helixate NexGen v porovnání s dalšími přípravky s faktorem VIII u dříve neléčených pacientů s krvácivou poruchou typu hemofilie A. Výbor PRAC zastával nicméně názor, že v bodě 4.8 souhrnu údajů o přípravku by měla být četnost vzniku inhibitorů u dříve neléčených pacientů pozměněna z „časté“ na „velmi častou“, a rovněž doporučil upravit informace o přípravku doplněním výsledků studie RODIN jako součást opatření pro minimalizaci rizik.

Držitel rozhodnutí o registraci bude nadále podporovat registr RODIN/PedNet i registr EUHASS podle současných povinností vymezených v plánu řízení rizik, aby dále zkoumal individuální rizikové faktory vzniku inhibitorů a snížení rizika u dříve neléčených pacientů. Výbor PRAC se nedomníval, že by bylo nutno aktualizovat plán řízení rizik.

Poměr přínosů a rizik

Po zvážení výše uvedených skutečností dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravků Kogenate Bayer a Helixate NexGen indikovaných k léčbě a profylaxi krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozeným nedostatkem faktoru VIII) zůstává příznivý za předpokladu, že v informacích o přípravku budou provedeny dohodnuté změny.

Zdůvodnění změny podmínek rozhodnutí o registraci

Vzhledem k tomu, že:

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 pro přípravky Kogenate Bayer a Helixate NexGen (viz příloha A),
- výbor PRAC zvážil zveřejněné výsledky studie RODIN/PedNet, předběžná zjištění z registru EUHASS (Evropského systému pro bezpečnost a dohled nad hemofilii) a veškeré dostupné údaje předložené z klinických studií, observačních studií a zveřejněné literatury a zvážil rovněž údaje týkající se kvality přípravků Kogenate Bayer a Helixate NexGen s ohledem na možné riziko vzniku inhibitorů u dříve neléčených pacientů,
- výbor PRAC konstatoval, že účinnost přípravků Kogenate Bayer / Helixate NexGen nebyla zpochybněna a na základě dostupných údajů dospěl k závěru, že současné výsledky nepotvrzují zvýšené riziko vzniku protilátek proti přípravkům Kogenate Bayer a Helixate NexGen v porovnání s dalšími přípravky s faktorem VIII u dříve neléčených pacientů s krvácivou poruchou typu hemofilie A,
- výbor však zastával názor, že v bodě 4.8 souhrnu údajů o přípravku by měla být četnost vzniku inhibitorů u dříve neléčených pacientů pozměněna z „časté“ na „*velmi častou*“, a rovněž doporučil upravit informace o přípravku tak, aby obsahovaly nejnovější výsledky studie RODIN,

výbor PRAC dospěl tudíž k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravků Kogenate Bayer a Helixate NexGen indikovaných k léčbě a profylaxi krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozeným nedostatkem faktoru VIII) zůstává příznivý za předpokladu, že v informacích o přípravku budou provedeny dohodnuté změny.

Stanovisko výboru CHMP

Na základě ustanovení článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004 a po zvážení doporučení výboru PRAC ze dne 5. prosince 2013 je výbor CHMP toho názoru, že rozhodnutí o registraci přípravků Kogenate Bayer a Helixate NexGen by mělo být pozměněno podle doporučení výboru PRAC (viz příloha A). Úpravy odpovídajících bodů souhrnu údajů o přípravku a příbalové informace jsou uvedeny v přílohách I a III.