

IV lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Inimravimite komitee arutas allolevat ravimiohutuse riskihindamiskomitee 5. detsembri 2013. aasta soovitus vastavalt ravimite Kogenate Bayer ja Helixate NexGen määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohasele menetlusele.

Ravimite Kogenate Bayer ja Helixate NexGen (vt A lisa) teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Kogenate Bayer ja Helixate NexGen on täispikkuses rekombinantsed inimese antihemofiilsed VIII hüübimisfaktorid (alfaoktokog), mida toodetakse hamstripoegade neerurakkudest. Kogenate Bayer / Helixate NexGen on näidustatud verejooksu raviks ja profülaktikaks A-hemofiiliaga patsientidel (VIII hüübimisfaktori kaasasündinud vaegus). Mõlemad ravimid said Euroopa Liidus müügiloa 4. augustil 2000.

VIII hüübimisfaktori vastaste inhibiitorite teke on A-hemofiilia asendusravis kõige olulisem tüsistus. Nimetatud antikehad inaktiveerivad VIII hüübimisfaktori hüübimist soodustava toime ning vähendavad patsientide ravivastust VIII hüübimisfaktori asendusravile, mille tagajärjel võivad tekkida eluohtlikud verejooksud ja muud tüsistused.

Euroopa Ravimiameti spetsialistide 2006. aasta kohtumisel¹ VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimite ja inhibiitorite tekke teemal otsustati, et pikaajalise eesmärgina on vaja koguda võrdlevaid kliinilisi andmeid rekombinantsete ning vereplasmast toodetud VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimite immunogeensuse kohta. Sellest tulenevalt toetas ravimite Kogenate Bayer ja Helixate NexGen müügiloa hoidja kahte Euroopa Liidu registrit:

- RODIN (inhibiitorite tekke determinantide uurimise) / PedNet-i patsiendiregister; ja
- EUHASS (Euroopa hemofiilia ohutuse jälgimise süsteem) patsiendiregister.

Mõlemad registrid on antud ravimite korral riskijuhtimiskava osa.

Avaldatud RODIN-i/PedNet-i uuringu (S. C. Gouw et al, N. Engl. J. Med. 368, 231 (2013)) tulemused näitasid, et Kogenate Bayer / Helixate NexGen tekitasid võrreldes teise rekombinantse antihemofiilse VIII hüübimisfaktoriga pärast kohandamist faktormõjude suhtes inhibiitorite tekke suurema riski varem mitteravitatud patsientidel.

Saksamaa vaktsiinide ja bioloogiliste ravimite riiklik instituut teavitas 1. märtsil 2013 antud uuringutulemustest Euroopa Komisjoni, mistõttu Euroopa Komisjon algatas määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohase menetluse ning palus Euroopa Ravimiametil hinnata olemasolevaid andmeid ja nende mõju eelnimetatud ravimite kasulikkuse ja riski tasakaalule ning esitada arvamus müügilubade säilitamise, muutmise, peatamise või tühistamise kohta

Kliiniline ohutus

Müügiloa hoidja esitas andmed eelmainitud vaatlusuuringute kohta, mis puudutasid inhibiitorite teket varem mitteravitatud patsientidel, keda ravitakse VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimitega, sealhulgas ravimitega Kogenate Bayer / Helixate NexGen. Samuti esitati EUHASS patsiendiregistri ajakohastatud andmed.

Müügiloa hoidja esitas samuti nelja sekkuva kliinilise uuringu ja kuue vaatlusuuringu andmed, milles hinnati ravimite Kogenate Bayeri / Helixate NexGeni ohutust ja efektiivsust A-hemofiiliaga

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

patsientidel, sealhulgas uuringud 200021EU ja 100074US varem mitteravitud patsientidel ning minimaalset ravi saanud patsientidel. Müügiloa hoidja spondeeris või toetas nimetatud uuringute läbiviimist.

Peale ülalmainitud kliiniliste andmete esitas müügiloa hoidja kvaliteediandmed ravimite Kogenate Bayer ja Helixate NexGen tootmisprotsessi kohta.

Ravimite Kogenate Bayer / Helixate NexGen efektiivsus on üldiselt tunnustatud, mistõttu vaatas ravimiohutuse riskihindamiskomitee läbi üksnes andmed, mis puudutasid inhibiitorite teket varem mitteravitud patsientidel ja minimaalset ravi saanud patsientidel.

- Vaatlusuuringud

Uuring RODIN/PedNet

Uuringu RODIN/PedNet eesmärk oli hinnata inhibiitorite teket varem mitteravitud raske A-hemofiiliaga patsientidel, kes saavad ravi rekombinantse või vereplasmast toodetud VIII hüübimisfaktorit sisaldava ravimiga. Antud uuringus oli inhibiitorite tekke esinemissagedus kõigi VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimite puhul vahemikus 28,2% kuni 37,7%. Patsientidest, kelle raviks kasutati Kogenate Bayerit / Helixate NexGeni, tekkisid inhibiitorid 183 patsiendist 64 -l (37,7%), kusjuures 40 patsiendil (25,2%) oli tegemist inhibiitorite kõrge tiitriga.

Uuringu RODIN *post hoc* analüüs näitas, et varem mitteravitud raske A-hemofiiliaga patsientidel, kellele manustati Kogenate Bayerit, tekkisid inhibiitorid suurema tõenäosusega kui patsientidel, kellel kasutati teist rekombinantset antihemofiilset VIII hüübimisfaktorit (kohandatud šansside suhe 1,60; 95% CI: 1,08–2,37).

Uuring EUHASS

EUHASS-i patsiendiregister asutati 2008. aastal pärilike veritsushaiguste, sealhulgas A-hemofiiliaga patsientidel esinevatest kõrvalnähtudest teavitamiseks Euroopas.

Ravimiohutuse riskihindamiskomitee vaatas läbi registri esialgsed 3 aasta andmed. Peale selle võttis ravimiohutuse riskihindamiskomitee arvesse ajakohastatud EUHASS-i andmeid, mis näitasid, et inhibiitorite teke ravimite Kogenate Bayer ja Helixate NexGen kasutamisel on võrreldav teiste ravimitega: kuigi uuringu ülesehituse tõttu ei olnud võimalik andmeid kohandada inhibiitorite tekke teadaolevate riskiteguritega, märkis ravimiohutuse riskihindamiskomitee, et inhibiitorite tekke punkthinnangute 95%-lised usalduspiirid erinevate ravimite korral olid varem mitteravitud patsientidel suures osas kattuvad.

- Müügiloa hoidja spondeeritud ja toetatud kliinilised uuringud

Lääne-Euroopa ja Põhja-Ameerika suured hemofiiliakeskused kaasasid kahte uuringusse (200021EU ja 100074US) kokku 60 varem mitteravitud ja minimaalset ravi saanud patsienti, kellel ei esinenud uuringu algtaasel inhibiitoreid.

Nimetatud kaks sekkuvat kliinilist uuringut olid oma ülesehituselt prospektiivsed kontrollita uuringud verejooksu episoodide raviks 37-l varem mitteravitud patsiendil ja 23-l minimaalset ravi saanud patsiendil, kelle residuaalne VIII hüübimisfaktor: C oli < 2 RÜ/dl. 20 ekspositsioonipäeva ajal tekkisid inhibiitorid varem mitteravitud 37 patsiendist 5-l (14%) ja minimaalset ravi saanud 23 patsiendist 4-l (17%), keda raviti Helixate NexGeniga. Kokku tekkisid inhibiitorid 60 patsiendist 9-l (15%). Üks patsientidest kadus järelkontrollist ja ühel patsiendil tekkisid uuringu järelkontrolli perioodil madalas tiitris inhibiitorid.

Ühes vaatlusuuringus oli inhibiitorite tekke esinemissagedus (kuni 75 ekspositsioonipäeva vältel) Helixate NexGeni kasutamisel varem mitteravitud raske A-hemofiiliaga patsientidel 37,7% (64/183).

- Kvaliteediandmed

Peale eelkirjeldatud kliiniliste andmete esitas müügiloa hoidja teabe Kogenate Bayeri / Helixate NexGeni tootmisprotsessi kohta (kasvutingimused, puhastamine) ning arutelu kõigi muutuste kohta tootmisprotsessis, mis on tehtud alates uuringutest 200021EU ja 100074US.

Kvaliteedi osas märkis ravimiohutuse riskihindamiskomitee, et ravimite Kogenate Bayer ja Helixate NexGeni tugevus on antud ravimite heakskiidetud kvaliteedidokumentide alusel määratud üheastmelise hüübimistestiga, mitte Euroopa farmakopöas ettenähtud kromogeense meetodi abil.

Müügiloa hoidja esitatud andmete kohaselt on ravimi Kogenate Bayer tootmisprotsessis tehtud pärast müügiloa andmist kokku 42 muudatust. Neist muudatustest 9-l võib olla võimalik mõju inhibiitorite tekkele.

Samas näitavad müügiloa hoidja esitatud andmed, et pärast ravimi Kogenate Bayer müügiloa andmist ei ole olnud selliseid olulisi muutusi tõlgendusjärgsetes muudatustes, agregatsiooniprofiilis, spetsiifilises aktiivsuses ega abianetes, mis oleksid võinud suurendada inhibiitorite tekke riski aja jooksul.

Ravimiohutuse riskihindamiskomitee märkis, et kõik parameetrid vastasid spetsifikatsioonile ning et puudub seos tehtud muudatuste ja inhibiitorite põhjustatud sündmuste vahel.

- Järeldused

Ravimiohutuse riskihindamiskomitee arutas RODIN-i/PedNet-i uuringu avaldatud tulemusi, Euroopa hemofiilia ohutuse jälgimise süsteemi (EUHASS) registri esialgseid tulemusi ja kõiki esitatud kliiniliste uuringute, vaatlusuuringute, samuti kirjanduse andmeid ja kvaliteediandmeid ravimite Kogenate Bayer ja Helixate NexGeni kohta, mis puudutasid inhibiitorite tekke riski varem mitteravitud ja minimaalset ravi saanud patsientidel.

Ravimiohutuse riskihindamiskomitee oli arvamisel, et olemasolevad andmed langevad kokku üldise kogemusega, et enamik inhibiitoritest tekib esimese 20 ekspositsioonipäeva jooksul ja et üldkokkuvõttes ei näita olemasolevad andmed, et VIII hüübimisfaktorit sisaldavad ravimid erineksid varem mitteravitud patsientidel üksteisest inhibiitorite tekke poolest.

Peale selle esitas müügiloa hoidja ravimiohutus riskihindamiskomitee nõudel inhibiitorite tekke esinemissageduse analüüsi tulenevalt uuringute ülesehitusest ja patsientide valikust.

Ravimiohutuse riskihindamiskomitee märkis, et VIII hüübimisfaktori geeni mutatsiooni profiil uuringupopulatsioonis (uuringutes 200021EU ja 100074US) peegeldab antud mutatsiooni tüüpilist jaotust raske A-hemofiiliaga patsientidel, mis näitab, et patsientide kaasamine uuringusse ei ole kallutatud.

Ülaltoodud arvesse võttes leidis ravimiohutuse riskihindamiskomitee, et olemasolevad tõendid ei kinnita veritsushäirega A-hemofiiliaga varem mitteravitud patsientidel antikehade tekke suuremat riski Kogenate Bayeri ja Helixate NexGeni kasutamisel võrreldes teiste VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimitega. Siiski otsustas ravimiohutuse riskihindamiskomitee, et inhibiitorite tekke esinemissagedus varem mitteravitud patsientidel tuleb ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.8 muuta esinemissageduselt „sage“ esinemissageduseks „väga sage“ ning soovitas rutiinse riskivähendamise meetmena samuti ajakohastada ravimiteavet RODIN-i uuringu tulemustega.

Müügiloa hoidja jätkab riskijuhtimiskavas ettenähtud kohustustena RODIN-i/PedNet-i ja EUHASS-i patsiendiregistrite toetamist, et uurida inhibiitorite tekke individuaalseid riskitegureid ja

riskivähendamise meetmeid varem mitteravitatud patsientidel. Riskijuhtimiskava ajakohastamist ei pidanud ravimiohutuse riskihindamiskomitee vajalikuks.

Kasulikkuse ja riski tasakaal

Ülaltoodut arvesse võttes otsustas ravimiohutuse riskihindamiskomitee, et ravimite Kogenate Bayer ja Helixate NexGen, mis on näidustatud verejooksu raviks ja profülaktikaks A-hemofiiliaga patsientidel (VIII hüübimisfaktori kaasasündinud vaegus), kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne, kui ravimiteabesse viiakse sisse kokkulepitud muudatused.

Müügilubade tingimuste muutmise alused

Võttes arvesse, et:

- ravimiohutuse riskihindamiskomitee arutas määruse (EK) nr 726/2004 artikli 20 kohast menetlust ravimite Kogenate Bayer ja Helixate NexGen (vt A lisa) küsimuses;
- ravimiohutuse riskihindamiskomitee arutas RODIN-i/PedNet-i uuringu avaldatud tulemusi, Euroopa hemofiilia ohutuse jälgimise süsteemi (EUHASS) registri esialgseid tulemusi ning kõiki esitatud kliiniliste uuringute, vaatlusuuringute ja kirjanduses avaldatud olemasolevaid andmeid ning kvaliteediandmeid ravimite Kogenate Bayer ja Helixate NexGen kohta, mis puudutasid inhibiitorite tekke riski varem mitteravitud patsientidel;
- ravimiohutuse riskihindamiskomitee märkis, et Kogenate Bayeri / Helixate NexGeni efektiivsuses osas ei ole kahtlusi ning otsustas olemasolevate andmete alusel, et need ei kinnita varem mitteravitud veritsushäirega A-hemofiiliaga patsientidel antikehade tekke suuremat riski ravimite Kogenate Bayer ja Helixate NexGen suhtes võrreldes teiste VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimitega;
- ravimiohutuse riskihindamiskomitee otsustas, et inhibiitorite tekke esinemissagedus varem mitteravitud patsientidel tuleb ravimi omaduste kokkuvõtte lõigus 4.8 muuta esinemissageduselt „sage“ esinemissageduseks „väga sage“ ning soovitas rutiinse riskivähendamismeetmena samuti ajakohastada ravimiteavet uuringu RODIN tulemustega.

Seetõttu otsustas ravimiohutuse riskihindamiskomitee, et ravimite Kogenate Bayer ja Helixate NexGen, mis on näidustatud verejooksu raviks ja profülaktikaks A-hemofiiliaga patsientidel (VIII hüübimisfaktori kaasasündinud vaegus), kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt soodne, kui ravimiteabesse viiakse sisse kokkulepitud muudatused.

Inimravimite komitee arvamus

Määruse (EK) nr 726/2004 artikli 20 sätete kohaselt on inimravimite komitee pärast ravimiohutuse riskihindamiskomitee 5. detsembri 2013. aasta soovitusel tutvumist arvamusel, et ravimite Kogenate Bayer ja Helixate NexGen müügilubasid tuleb ravimiohutuse riskihindamiskomitee soovitusel muuta (vt A lisa). Ravimi omaduste kokkuvõtte ja pakendi infolehe vastavate lõikude muudatused on esitatud I ja III lisas.