

IV. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek
feltételeit érintő módosítások indoklása**

Tudományos következtetések

A CHMP a PRAC alábbi, a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárásban a Kogenate Bayerre és Helixate NexGenre vonatkozóan kiadott, 2013. december 5-i ajánlását vizsgálta.

A Kogenate Bayer és Helixate NexGen (lásd A. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

A Kogenate Bayer és a Helixate NexGen teljes hosszúságú, rekombináns humán antihemofiliás VIII-as faktor (oktokog-alfa), amelyet újszülött hörcsög vesesejtekben termelnek. A Kogenate Bayer és a Helixate NexGen a hemofília A-ban (veleszületett VIII-as faktor hiány) szenvedő betegekben fellépő vérzések kezelésére és megelőzésére javallt. Ezeket a termékeket 2000. augusztus 4-én engedélyezték az Európai Unióban.

A VIII-as faktor elleni inhibitorok kialakulása a legjelentősebb szövődmény a hemofília A faktorpótló kezelése során. Ezek az antitestek hatástalanítják a VIII-as faktor pro-koaguláns aktivitását és megakadályozzák, hogy a beteg reagáljon a VIII-as faktorpótló kezelésre, ami életveszélyes vérzéseket és szövődményeket eredményezhet.

2006-ban a VIII-as faktor termékek és az inhibitorok kialakulása vonatkozásában rendezett EMA szakértői ülésen¹ arra a következtetésre jutottak, hogy hosszú távú célként a rekombináns és plazmából kivont VIII-as faktor termékek immunogénitására vonatkozóan összehasonlítható klinikai adatokat kell összegyűjteni. Ennek következtében a Kogenate Bayer és Helixate NexGen forgalmazási engedélyének jogosultja két uniós jegyzéket támogatott:

- a RODIN (*Reserch of Determinants of Inhibitor development*)/PedNet jegyzéket és
- az EUHASS (*European Haemophilia Safety Surveillance System*) jegyzéket.

Mindkét jegyzék az adott termékek kockázatkezelési tervének részét képezte.

Rendelkezésre bocsátották a RODIN/PedNet vizsgálat (*S. C. Gouw et al., N. Engl. J. Med. 368, 231 (2013)*) eredményeit, amelyek látszólag arra utaltak, hogy a Kogenate Bayer és a Helixate NexGen az inhibitorok kialakulásának fokozott kockázatával jártak a korábban nem kezelt betegek esetében, amikor a zavaró tényezők módosítását követően más rekombináns antihemofiliás VIII-as faktorokkal hasonlították össze.

A vakcinákkal és biológiai gyógyszerekkel foglalkozó szövetségi intézet (Paul-Ehrlich-Institut, Németország) tájékoztatta a Bizottságot a 2013. március 1-jei eredményekről. Ezért az Európai Bizottság a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárást indított, és felkérte az Ügynökséget, hogy vizsgálja meg a rendelkezésre álló adatokat és azok hatását az érintett gyógyszerek előny-kockázat profiljára vonatkozóan, valamint adjon véleményt arról, hogy a forgalomba hozatali engedélyeket fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e.

Klinikai biztonságosság

A forgalomba hozatali engedély jogosultja adatokat nyújtott be a fent említett megfigyelési vizsgálatokból, amelyek a VIII-as faktor termékeket, például Kogenate Bayert vagy Helixate NexGent kapó, korábban nem kezelt betegekben az inhibitorok kialakulásának kockázatát vizsgálták. Rendelkezésre bocsátották az EUHASS jegyzékből származó frissített eredményeket is.

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

A forgalomba hozatali engedély jogosultja négy intervenciós klinikai vizsgálatból és hat megfigyeléses vizsgálatból származó adatokat is benyújtott. Ezek a Kogenate Bayer és Helixate NexGen biztonságosságát és hatékonyságát vizsgálták hemofília A betegekben, beleértve a 200021EU és 100074US vizsgálatokat korábban nem kezelt és minimálisan kezelt betegekben. Ezeket a vizsgálatokat a forgalomba hozatali engedély jogosultja finanszírozta vagy támogatta.

Végül a fent említett klinikai adatok alátámasztására a forgalomba hozatali engedély jogosultja a Kogenate Bayer és Helixate NexGen gyártási folyamatára vonatkozó minőségi adatokat nyújtott be.

A Kogenate Bayer és Helixate NexGen hatékonyságát elismerik, és a PRAC áttekintette a nem kezelt és minimálisan kezelt betegekben az inhibitorok kialakulásával kapcsolatos adatokat.

- Megfigyeléses vizsgálatok

RODIN/PedNet vizsgálat

A RODIN/Pednet vizsgálat célja az volt, hogy megvizsgálják az inhibitorok kialakulását a korábban nem kezelt, súlyos hemofília A-ban szenvedő betegekben, akik rekombináns vagy plazmából kivont VIII-as faktor termékeket kaptak. Ebben a vizsgálatban az inhibitorok kialakulásának gyakorisága minden VIII-as faktor termék esetében 28,2-37,7% között mozgott. A Kogenate Bayer vagy Helixate NexGen kezelésben részesülő 183 beteg közül 64 esetben alakultak ki inhibitorok (37,7%), ezek közül 40 esetben magas titerű inhibitorokat mutattak ki (25,2%).

A RODIN vizsgálat *post hoc* elemzése kimutatta, hogy azokban a korábban nem kezelt, súlyos hemofília A-ban szenvedő betegekben, akik Kogenate Bayert kaptak, gyakrabban alakultak ki inhibitorok, mint azokban, akik más rekombináns antihemofiliás VIII-as faktor kezelésben részesültek (módosított relatív kockázati arány: 1,60; 95% CI: 1,08-2,37).

EUHASS vizsgálat

Az EUHASS vizsgálatot 2008-ban hozták létre az Európában a veleszületett vérzési rendellenességekben, például hemofília A-ban szenvedő betegekben kialakuló szövődmények bejelentési rendszereként.

A PRAC áttekintette az előzetes, három éves adatokat. Továbbá a PRAC figyelembe vette a folyamatban lévő EUHASS adatokból eredő frissítést, és az eredmények azt mutatták, hogy a Kogenate Bayer és a Helixate NexGen esetében az inhibitor kialakulásának gyakorisága hasonló volt más termékekhez. Bár a vizsgálati elrendezés miatt nem lehetett elvégezni az inhibitorok kialakulásának ismert kockázati tényezőit érintő módosításokat, a PRAC megállapította, hogy a korábban nem kezelt betegekben előforduló becsült inhibitor gyakoriság 95%-os konfidencia intervallumai a különböző termékek között jelentős átfedéseket mutattak.

- A forgalomba hozatali engedély jogosultja által finanszírozott és támogatott klinikai vizsgálatok

A nyugat-európai hemofília centrumokban és a főbb észak-amerikai hemofília centrumokban összesen 60, korábban nem vagy minimálisan kezelt, inhibitorral nem rendelkező beteget választottak be két vizsgálatba (200021EU és 100074US).

Ezt a két intervenciós vizsgálatot prospektív, nem kontrollált vizsgálatként végezték 37 korábban nem kezelt és 23 minimálisan kezelt, <2 IU/dl reziduális VIII-as faktor szintet mutató beteg vérzéses epizódjainak kezelése érdekében. A 37 korábban nem kezelt beteg közül 5 (14%) és a 23 minimálisan kezelt betegből 4 (16%) esetben alakultak ki inhibitorok a Helixate NexGen kezelés során 20 expozíciós napon belül. Összességében 60 betegből 9 (15%) esetben alakultak ki

inhibitorok. Egy beteg nem vett részt az utánkövetésben, egy beteg esetében pedig a vizsgálatot követő utánkövetés során alacsony titerű inhibitorokat mutattak ki.

Egy megfigyeléses vizsgálatban az inhibitorok kialakulásának gyakorisága a korábban nem kezelt, súlyos hemofília A-ban szenvedő betegek között 64/183 (37,7%) volt Helixate NexGen kezelés során (75 expozíciós napig követték őket).

- Minőségi adatok

A fent említett klinikai adatok alátámasztására a forgalomba hozatali engedély jogosultja adatokat nyújtott be a Kogenate Bayer és Helixate NexGen gyártási folyamatára (például termelési körülmények, tisztítás) vonatkozóan, és kifejtett minden változtatást, amelyet a 200021EU és 100074US vizsgálatok óta vezettek be.

Ezzel összefüggésben a PRAC megállapította, hogy a Kogenate Bayer és a Helixate NexGen a hatáserősséget jelző olyan címkével van ellátva, amely a termékkel kapcsolatos, elfogadott minőségi dokumentációnak megfelelően egylépcsős véralvadási vizsgálaton alapul, nem pedig az Európai Gyógyszerkönyv szerint végzett kromogén vizsgálaton.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja szerint a forgalomba hozatali engedély kiadása óta 42 változtatást vezettek be a Kogenate Bayer gyártási folyamatában. Ezek közül kilenc változtatás potenciálisan befolyásolta az inhibitorok kialakulását.

Ugyanakkor a forgalomba hozatali engedély jogosultja által bemutatott adatok arra utalnak, hogy nincs olyan lényeges változás a poszttranszlációs modifikációkban, az aggregációs profilban, a specifikus aktivitásban vagy a segédanyagokban a Kogenate Bayer forgalomba hozatali engedélyének kiadása óta, amely idővel növelte volna az inhibitorok kialakulásának kockázatát.

A PRAC megállapította, hogy minden paraméter megfelel az előírásnak, és nincs összefüggés a változtatások és az inhibitorokkal kapcsolatos események között.

- Következtetések

A PRAC megvizsgálta a RODIN/PedNet vizsgálat publikációjából származó eredményeket, a *European Haemophilia Safety Surveillance System (EUHASS)* jegyzékből származó előzetes adatokat, és a klinikai vizsgálatokból, megfigyeléses vizsgálatokból és publikált szakirodalomból származó minden rendelkezésre álló adatot, valamint a Kogenate Bayerrel és a Helixate NexGennel kapcsolatos minőségi adatokat a korábban nem kezelt és minimálisan kezelt betegekben kialakuló inhibitorok potenciális kockázatára tekintettel.

A PRAC azon a véleményen volt, hogy a rendelkezésre álló adatok megfelelnek annak az általános tapasztalatnak, miszerint az inhibitorok legtöbbször az első 20 expozíciós nap alatt alakulnak ki, valamint az átfogó adatok nem szolgálnak bizonyítékokkal arra vonatkozóan, hogy a VIII-as faktor termékek eltérnének egymástól a korábban nem kezelt betegekben kialakuló inhibitorokat illetően.

Továbbá a PRAC kérésére a forgalomba hozatali engedély jogosultja benyújtotta a megfigyelt inhibitor gyakoriságra vonatkozó átfogó eredményeknek a vizsgálati elrendezés és a betegkiválasztás fényében elvégzett elemzését. A PRAC úgy vélte, hogy a VIII-as faktor gén mutációs profil ezekben a vizsgálati csoportokban (a 200021EU és 100074US vizsgálatokban) tükrözi a súlyos hemofília A-ban szenvedő betegekben látható tipikus eloszlást, ami arra utal, hogy a betegek kiválasztásában nem volt elfogultság.

A fentiekre tekintettel a PRAC egyetértett azzal, hogy más VIII-as faktor termékekkel összehasonlítva a jelenlegi bizonyítékok nem támasztják alá a Kogenate Bayer és Helixate NexGen ellenes antitestek kialakulásának fokozott kockázatát hemofília A típusú vérzési rendellenességben szenvedő, korábban nem kezelt betegekben. Ugyanakkor a PRAC úgy vélte, hogy a korábban nem kezelt betegek esetében az inhibitorok kialakulásának gyakoriságát „gyakori”-ról „nagyon gyakori”-

ra kell módosítani az alkalmazási előírás 4.8. pontjában, és azt is javasolta, hogy a rutin kockázatminimalizáló tevékenység részeként a terméktájékoztatót a RODIN vizsgálatból származó eredményeknek megfelelően frissítsék.

A kockázatkezelési tervben meghatározott jelenlegi kötelezettségeknek megfelelően a forgalomba hozatali engedély jogosultja továbbra is támogatni fogja a RODIN/PedNet jegyzéket, valamint az EUHASS jegyzéket az inhibitorok kialakulására vonatkozó, egyedi kockázati tényezők további vizsgálata és a korábban nem kezelt betegekben a kockázat csökkentése érdekében. A PRAC véleménye szerint nem szükséges a kockázatkezelési terv frissítése.

Előny-kockázat profil

A fentiek figyelembevételével a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a hemofília A-ban (veleszületett VIII-as faktor hiány) szenvedő betegek kezelésére és profilaxisára javallott Kogenate Bayer és a Helixate NexGen előny-kockázat profilja kedvező marad a terméktájékoztató megállapodás szerinti módosításai mellett.

A forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő módosítások indoklása

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a Kogenate Bayer és Helixate NexGen (lásd A. melléklet) vonatkozásában a 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti eljárást.
- A PRAC megvizsgálta a RODIN/PedNet vizsgálat eredményeinek publikációját, a *European Haemophilia Safety Surveillance System* (EUHASS) jegyzékből származó előzetes adatokat, és a klinikai vizsgálatokból, megfigyeléses vizsgálatokból és publikált szakirodalomból származó minden rendelkezésre álló adatot, valamint a Kogenate Bayerrel és a Helixate NexGennel kapcsolatos minőségi adatokat a korábban nem kezelt betegekben az inhibitorok kialakulásának potenciális kockázatára tekintettel.
- A PRAC megjegyezte, hogy a Kogenate Bayer és a Helixate NexGen hatékonyságát nem kérdőjelezték meg, és a rendelkezésre álló adatok alapján arra a következtetésre jutott, hogy más VIII-as faktor termékekkel összehasonlítva a jelenlegi eredmények nem támasztják alá a Kogenate Bayer és Helixate NexGen ellenes antitestek kialakulásának fokozott kockázatát hemofília A típusú vérzési rendellenességben szenvedő, korábban nem kezelt betegekben.
- A PRAC úgy vélte, hogy az inhibitorok kialakulásának gyakoriságát „gyakori”-ról „nagyon gyakori”-ra kell módosítani az alkalmazási előírás 4.8. pontjában, és azt is javasolta, hogy frissítsék a terméktájékoztatót, hogy az tükrözze a RODIN vizsgálatból származó legújabb eredményeket.

Ezért a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a hemofília A-ban (veleszületett VIII-as faktor hiány) szenvedő betegek kezelésére és profilaxisára javallott Kogenate Bayer és a Helixate NexGen előny-kockázat profilja kedvező marad a terméktájékoztató megállapodás szerinti módosításai mellett.

CHMP vélemény

A 726/2004/EK rendelet 20. cikke szerinti rendelkezéseknek megfelelően a PRAC 2013. december 5-i ajánlásának vizsgálatát követően a CHMP azon a véleményen van, hogy a Kogenate Bayer és Helixate NexGen forgalomba hozatali engedélyét a PRAC ajánlása szerint módosítani kell (lásd A. melléklet). Az alkalmazási előírások és betegtájékoztatók érintett részeinek módosításai az I. és III. mellékletben szerepelnek.