

Liite IV

**Tieteelliset johtopäätökset ja perusteet myyntilupien ehtojen
muuttamiselle**

Tieteelliset johtopäätökset

Lääkevalmistekomitea arvioi asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan nojalla jäljempänä olevan lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean (PRAC) 5. joulukuuta 2013 päivätyn suosituksen, joka koskee valmisteita Kogenate Bayer ja Helixate NexGen.

Tiivistelmä tieteellisestä arvioinnista, joka koskee valmisteita nimeltä Kogenate Bayer ja Helixate NexGen

Kogenate Bayer ja Helixate NexGen ovat hamsterinpoikasen munuaissoluissa (BHK) tuotettua täysipitkää rekombinanttia ihmisen veren hyytymistekijä VIII:aa (oktokogi-alfaa). Kogenate Bayer ja Helixate NexGen ovat tarkoitettuja verenvuodon hoitoon ja ehkäisyyn, kun potilaalla on A-hemofilia (synnynnäinen hyytymistekijä VIII:n vajavuus). Nämä valmisteet hyväksyttiin Euroopan unionissa 4. elokuuta 2000.

Estäjien kehittyminen tekijä VIII:lle on A-hemofilian korvaushoidon merkittävin komplikaatio. Nämä vasta-aineet estävät tekijä VIII:n hyytymistä edistävän vaikutuksen ja potilaan vasteen tekijä VIII -korvaushoitoon, mikä voi johtaa hengenvaaralliseen verenvuotoon ja jälkitilaan.

Vuonna 2006 pidettiin EMAn asiantuntijaryhmän kokous¹, jossa käsiteltiin tekijä VIII -valmisteita ja vasta-aineiden kehittymistä. Kokouksessa asetettiin pitkän aikavälin tavoitteeksi verrattavissa olevan kliinisen tiedon kerääminen rekombinanttien ja plasmaperäisten hyytymistekijä VIII -valmisteiden immunogeenisuudesta. Tästä syystä Kogenate Bayer- ja Helixate NexGen -valmisteiden myyntiluvan haltija toimitti tietoja kahteen EU-rekisteriin:

- RODIN (Research of Determinants of Inhibitor development) / PedNet -rekisteri
- EUHASS-rekisteri (European Haemophilia Safety Surveillance System).

Kumpikin rekisteri kuului valmisteiden riskinhallintasuunnitelmaan.

RODIN-/PedNet-tutkimuksen (S. C. Gouw et al., *N. Engl. J. Med.* 368, 231 (2013)) tulokset julkaistiin. Ne vaikuttivat viittaavan siihen, että Kogenate Bayer ja Helixate NexGen aiheuttivat suuremman estäjien kehittymisen riskin aiemmin hoitamattomilla potilailla kuin toinen rekombinantti hyytymistekijä VIII, kun sekoittavien tekijöiden vaikutus oli huomioitu.

Saksan liittotasavallan rokote- ja biolääketieteen virasto tiedotti löydöksistä komissiolle 1. maaliskuuta 2013. Euroopan komissio aloitti asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn ja pyysi virastoa arvioimaan käytettävissä olevat tiedot sekä niiden vaikutuksen kyseisten lääkevalmisteiden hyöty-riskisuhteeseen ja antamaan lausunnon siitä, tulisiko myyntiluvat säilyttää, tulisiko niitä muuttaa vai tulisiko ne peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan.

Kliininen turvallisuus

Myyntiluvan haltija toimitti edellä mainituista havainnoivista tutkimuksista saatua tietoa estäjien kehittymisestä aiemmin hoitamattomilla potilailla, joille annetaan tekijä VIII -valmisteita, kuten Kogenate Bayer- tai Helixate NexGen -valmistetta. Myös EUHASS-rekisterin ajantasaistetut tulokset toimitettiin.

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

Lisäksi myyntiluvan haltija toimitti tietoa neljästä kliinisestä interventiotutkimuksesta ja kuudesta havainnoivasta tutkimuksesta, mukaan lukien tutkimukset 200021EU ja 100074US, joissa tutkittiin Kogenate Bayerin / Helixate NexGenin turvallisuutta ja tehoa A-hemofiliaa sairastavilla potilailla, kun potilaat eivät olleet saaneet aiemmin hoitoa tai olivat saaneet vähäistä hoitoa. Tutkimukset olivat myyntiluvan haltijan rahoittamia tai tukemia.

Myyntiluvan haltija toimitti myös aiemmin mainittujen kliinisten tietojen tueksi Kogenate Bayer- ja Helixate NexGen -valmisteiden valmistusprosessia koskevia laatutietoja.

Kogenate Bayer- ja Helixate NexGen -valmisteiden teho on todettu, ja lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea arvioi tiedot, jotka koskivat estäjien kehittymistä aiemmin hoitamattomilla tai vähäistä hoitoa saaneilla potilailla.

- Havainnoivat tutkimukset

RODIN-/PedNet-tutkimus

RODIN-/PedNet-tutkimuksen tavoitteena oli tarkastella estäjien kehittymistä vakavaa A-hemofiliaa sairastavilla potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiemmin hoitoa ja joille annettiin rekombinantteja tai plasmaperäisiä tekijä VIII -valmisteita. Tässä tutkimuksessa estäjän kehittymisen esiintyvyys oli 28,2–37,7 prosenttia kaikkien tekijä VIII -valmisteiden osalta. Kogenate Bayer- tai Helixate NexGen -valmistetta annettiin 183 potilaalle, joista 64:lle kehittyi estäjä (37,7 %) ja 40:llä estäjätitteri oli suuri (25,2 %).

RODIN-tutkimuksen post-hoc-analyysi osoitti, että Kogenate Bayer -valmiste aiheutti aiemmin hoitamattomille vakavaa A-hemofiliaa sairastaville potilaille todennäköisemmin estäjien kehittymistä kuin toinen rekombinantti hyytymistekijä III -valmiste (mukautettu riskisuhde 1,60; 95 prosentin luottamusväli: 1,08–2,37).

EUHASS-tutkimus

EUHASS-tutkimus aloitettiin Euroopassa vuonna 2008 perinnöllisiä verenvuototauteja, kuten A-hemofiliaa, sairastavien potilaiden haittavaikutusten ilmoitusjärjestelmänä.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) arvioi alustavat kolmen vuoden tiedot. PRAC huomioi myös ajantasaistetut EUHASS-tiedot, ja tulokset osoittivat, että estäjien esiintyminen Kogenate Bayerin ja Helixate NexGenin yhteydessä oli verrattavissa muihin valmisteisiin. Koska tutkimusasetelma ei mahdollistanut tunnettujen estäjien kehityksen riskitekijöiden huomioimista tuloksissa, PRAC totesi, että eri valmisteita koskevien estäjien esiintyvyyden piste-estimaattien 95 prosentin luottamusvälit olivat merkittävän päällekkäisiä potilailla, jotka eivät olleet saaneet aiemmin hoitoa.

- Myyntiluvan haltijan rahoittamat ja tukemat kliiniset tutkimukset

Länsi-Euroopassa ja Pohjois-Amerikan suurimmissa hemofilian hoitoon erikoistuneissa hoitopaikoissa kahteen tutkimukseen (200021EU ja 100074US) osallistui yhteensä 60 aiemmin hoitoa saamatonta tai vähäistä hoitoa saanutta potilasta, joilla ei ilmennyt ennestään estäjiä.

Nämä kaksi interventiotutkimusta toteutettiin prospektiivisinä, kontrolloimattomina tutkimuksina, joissa hoidettiin verenvuotoepisodeja. Tutkimuksiin osallistui 37 aiemmin hoitoa saamatonta potilasta ja 23 vähäistä hoitoa saanutta potilasta (residuaalinen tekijä VIII: C < 2 IU/dl). Viidelle aiemmin hoitoa saamattomalla potilaalla (14 %) ja neljälle vähäistä hoitoa saaneelle potilaalle (17 %), joille annettiin Helixate NexGen -hoitoa, kehittyi estäjiä 20 altistuspäivän aikana. Yhteensä yhdeksälle potilaalle 60:stä (15 %) kehittyi estäjiä. Yksi potilas ei käynyt seurannassa ja yhdellä potilaalla estäjätitteri oli pieni tutkimuksen jälkeisessä seurannassa.

Yhdessä havainnoivassa tutkimuksessa estäjien kehittymisen esiintyvyys oli aiemmin hoitamattomilla vakavaa A-hemofiliaa sairastavilla potilailla 64/183 (37,7 %), kun potilaille annettiin Helixate NexGen -valmistetta (seurantaa jatkettiin 75 altistuspäivän ajan).

- Laatutiedot

Myyntiluvan haltija toimitti edellä mainittujen kliinisten tietojen tueksi laatutietoja, jotka koskivat Kogenate Bayer- / Helixate NexGen -valmisteiden valmistusprosessia (esim. kasvuolosuhteita ja puhdistusta), ja käsitteli tutkimusten 200021EU ja 100074US jälkeen tapahtuneita muutoksia.

PRAC totesi, että Kogenate Bayerin ja Helixate NexGenin määritetty voimakkuus perustuu valmisteiden hyväksytyn laatudokumentaatian mukaan yksivaiheiseen hyytymistä koskevaan analyysiin eikä Euroopan farmakopean mukaiseen kromogeeniseen analyysiin.

Myyntiluvan haltijan mukaan Kogenate Bayer -valmisteen valmistusprosessiin on tehty 42 muutosta myyntiluvan myöntämisen jälkeen. Yhdeksän näistä muutoksista saattaa vaikuttaa estäjien muodostumiseen.

Myyntiluvan haltijan esittämät tiedot osoittavat kuitenkin, että siirron jälkeisessä muuntumisessa, aggregaatioprofiilissa, toiminnassa tai apuaineissa ei ole tapahtunut Kogenate Bayer -valmisteen myyntiluvan myöntämisen jälkeen merkittäviä muutoksia, jotka saattaisivat lisätä estäjien kehittymisriskiä ajan myötä.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea totesi, että kaikki parametrit olivat määritetyissä rajoissa ja että muutosten ja estäjä tapahtumien välillä ei ole yhteyttä.

- Johtopäätökset

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) tarkasteli RODIN-/PedNet-tutkimuksen julkaistuja tuloksia, EUHASS-rekisterin (European Haemophilia Safety Surveillance System) alustavia löydöksiä, kaikkia kliinisistä tutkimuksista, havainnoivista tutkimuksista ja julkaistusta kirjallisuudesta saatuja tietoja sekä Kogenate Bayerin ja Helixate NexGenin laatutietoja, jotka koskevat mahdollista estäjien kehittymisriskiä aiemmin hoitamattomilla ja vähäistä hoitoa saaneilla potilailla.

PRAC katsoi, että käytettävissä olevat tiedot vastaavat yleistä kokemusta, jonka mukaan useimmat estäjät kehittyvät 20 ensimmäisen altistuspäivän kuluessa, ja että tiedot eivät osoita tekijä VIII -valmisteiden poikkeavan toisistaan estäjien kehittymisen osalta aiemmin hoitamattomilla potilailla.

Lisäksi myyntiluvan haltija toimitti lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean pyynnöstä analyysit havaitun estäjien esiintyvyyden yleisistä tuloksista tutkimusasetelman ja potilasvalinnan valossa. PRAC totesi, että tekijä VIII:n geenimutaatioprofiili näissä tutkimusväestöissä (tutkimuksissa 200021EU ja 100074US) kuvastaa vakavaa A-hemofiliaa sairastavien tavanomaista jakautumaa, joten potilaiden valinnassa ei ole tapahtunut vääristymää.

Siksi PRAC katsoi, että nykyiset todisteet eivät osoita Kogenate Bayerin ja Helixate NexGenin aiheuttavan aiemmin hoitamattomilla A-hemofiliapotilailla suurempaa vasta-aineiden muodostumisriskiä kuin muut tekijä VIII -valmisteet. PRAC oli kuitenkin sitä mieltä, että valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8 estäjien kehityksen yleisyyttä kuvaava sana "yleinen" on korvattava sanalla "hyvin yleinen" ja että tuotetiedot on ajantasaistettava RODIN-tutkimuksen tulosten mukaisesti tavanomaisena riskiä vähentävänä toimenä.

Myyntiluvan haltija toimittaa jatkossakin tietoja RODIN-/PedNet-rekisteriin ja EUHASS-rekisteriin, kuten riskinhallintasuunnitelmassa on edellytetty, sekä tutkii estäjien kehittymisen yksittäisiä riskitekijöitä ja riskien pienentämistä aiemmin hoitamattomilla potilailla. Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea ei pitänyt riskinhallintasuunnitelman ajantasaistamista tarpeellisenä.

Hyöty-riskisuhde

Edellä mainittujen seikkojen perusteella lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea katsoi, että A-hemofiliaa (synnynnäistä hyytymistekijä VIII:n puutosta) sairastavien potilaiden verenvuodon hoitoon ja ehkäisyyn tarkoitettujen Kogenate Bayer- ja Helixate NexGen -valmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen myönteinen edellyttäen, että tuotetietoihin tehdään sovitut muutokset.

Perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) otti huomioon asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisen menettelyn, joka koski valmisteita Kogenate Bayer ja Helixate NexGen.
- PRAC tarkasteli RODIN-/PedNet-tutkimuksen julkaistuja tuloksia, EUHASS-rekisterin (European Haemophilia Safety Surveillance System) alustavia löydöksiä, kaikkia kliinisistä tutkimuksista, havainnoivista tutkimuksista ja julkaistusta kirjallisuudesta saatuja tietoja sekä Kogenate Bayerin ja Helixate NexGenin laatutietoja, jotka koskevat mahdollista estäjien kehittymisriskiä aiemmin hoitamattomilla potilailla.
- PRAC totesi, että Kogenate Bayer- ja Helixate NexGen -valmisteiden teho ei ole kyseenalainen, ja katsoi käytettävissä olevien tietojen pohjalta, ettei vasta-aineiden muodostumisriski Kogenate Bayer- ja Helixate NexGen -valmisteita vastaan ole nykyisten tulosten perusteella suurempi kuin muita tekijä VIII -valmisteita vastaan.
- PRAC katsoi, että valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8 estäjien kehityksen yleisyyttä kuvaava sana "*yleinen*" on korvattava sanalla "*hyvin yleinen*" ja että tuotetiedot on ajantasaistettava uusimpien RODIN-tutkimuksen tulosten mukaisesti.

Lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea totesi, että A-hemofiliaa (synnynnäistä hyytymistekijä VIII:n puutosta) sairastavien potilaiden verenvuodon hoitoon ja ehkäisyyn tarkoitettun Kogenate Bayer- ja Helixate NexGen -valmisteiden hyöty-riskisuhde on edelleen myönteinen edellyttäen, että tuotetietoihin tehdään sovitut muutokset.

Lääkevalmistekomitean lausunto

Lääkevalmistekomitea arvioi lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean 5. joulukuuta 2013 päivätyn suosituksen asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan mukaisesti ja katsoi, että Kogenate Bayer- ja Helixate NexGen -valmisteiden myyntilupia on muutettava lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksen mukaisesti. Valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset on esitetty liitteissä I ja III.