

Aneks IV

**Wnioski naukowe i podstawy do zmiany warunków pozwoleń na
dopuszczenie do obrotu**

Wnioski naukowe

CHMP rozważył poniższe zalecenie PRAC z dnia 5 grudnia 2013 r. odnoszące się do procedury zgodnej z art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, dotyczącej produktów Kogenate Bayer i Helixate NexGen.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej dotyczącej leków Kogenate Bayer i Helixate NexGen

Produkty Kogenate Bayer i Helixate NexGen są pełnej długości rekombinowanym ludzkim czynnikiem antyhemofilowym VIII (oktokog alfa), produkowanym w komórkach nerek młodych chomików (BHK). Produkty te są wskazane w leczeniu i profilaktyce krwawienia u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Zostały one zatwierdzone do stosowania w Unii Europejskiej w dniu 4 sierpnia 2000 r.

Najistotniejszym powikłaniem w przypadku terapii zastępczej hemofilii A jest wytwarzanie przez organizm inhibitorów czynnika VIII. Inhibitory te to przeciwciała, które inaktywują działanie czynnika VIII sprzyjające krzepnięciu krwi oraz hamują odpowiedź organizmu pacjenta na terapię zastępczą czynnikiem VIII, co może prowadzić do wystąpienia zagrażających życiu krwawień i ich następstw.

W 2006 r. grupa ekspertów EMA¹ na posiedzeniu dotyczącym produktów zawierających czynnik VIII stwierdziła, że długoterminowym celem jest zgromadzenie porównywalnych danych klinicznych dotyczących immunogenności rekombinowanych i pochodzących z osocza produktów czynnika VIII. W rezultacie podmiot odpowiedzialny produktów Kogenate Bayer i Helixate NexGen dostarczył dane do dwóch rejestrów UE:

- rejestr RODIN (Badanie wyznaczników wytwarzania inhibitorów, ang. Research of Determinants of Inhibitor development)/rejestr PedNet oraz

- rejestr EUHASS (Europejski system nadzoru nad bezpieczeństwem hemofilii, ang. European Haemophilia Safety Surveillance System).

Oba rejestry stanowiły część planu zarządzania ryzykiem (ang. risk management plan, RMP) dotyczącego stosowania odpowiednich produktów.

Wyniki badania RODIN/PedNet (*S. C. Gouw i wsp., N. Engl. J. Med. 368, 231 (2013)*) zostały udostępnione i wydawały się wskazywać na związek produktów Kogenate Bayer/Helixate NexGen ze zwiększonym ryzykiem wytwarzania inhibitorów u wcześniej nieleczonych pacjentów (ang. previously untreated patients, PUP) w porównaniu z innym rekombinowanym antyhemofilowym czynnikiem VIII, po korekcie względem czynników zakłócających.

Federalny Instytut Szczepionek i Leków Biologicznych (Niemcy) poinformował Komisję o wynikach w dniu 1 marca 2013 r. W związku z tym Komisja Europejska (KE) wszczęła procedurę zgodnie z art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, zwracając się do Agencji z prośbą o ocenę dostępnych danych i ich wpływu na stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów leczniczych, których dotyczy ta procedura, oraz o wydanie opinii dotyczącej utrzymania, zmiany, zawieszenia lub cofnięcia pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

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

Bezpieczeństwo kliniczne

Podmiot odpowiedzialny przedstawił dane dotyczące wyżej wspomnianych badań obserwacyjnych w odniesieniu do ryzyka wytworzenia inhibitorów u wcześniej nieleczonych pacjentów otrzymujących produkty zawierające czynnik VIII, w tym KOGENATE Bayer/Helixate NexGen. Dostarczono również zaktualizowane wyniki z rejestru EUHASS.

Podmiot odpowiedzialny przedłożył również dane czterech interwencyjnych badań klinicznych oraz sześciu badań obserwacyjnych, w których badano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktów Kogenate Bayer/Helixate NexGen w leczeniu pacjentów z hemofilią A, w tymi wyniki badań 200021EU i 100074US z udziałem pacjentów PUP i pacjentów leczonych w minimalnym zakresie (ang. minimally treated patients, MTP). Badania te były sponsorowane lub wspierane przez podmiot odpowiedzialny.

Wreszcie, na potwierdzenie wyżej wspomnianych danych klinicznych, podmiot odpowiedzialny przedłożył dane jakościowe w odniesieniu do procesu produkcji produktów Kogenate Bayer i Helixate Nexgen.

Skuteczność produktów Kogenate Bayer/Helixate NexGen została potwierdzona, a PRAC dokonał przeglądu danych związanych z wytwarzaniem inhibitorów u pacjentów PUP i MTP.

- Badania obserwacyjne

Badanie RODIN/PedNet

Celem badania RODIN/Pednet było zbadanie wytwarzania inhibitorów u pacjentów PUP z ciężką postacią hemofilii A, którym podawano produkty zawierające rekombinowany lub pochodzący z osocza czynnik VIII. W badaniu wykazano, że częstość występowania wytwarzania inhibitorów w przypadku wszystkich produktów zawierających czynnik VIII wynosiła od 28,2% do 37,7%. Wytwarzanie inhibitorów wystąpiło u 64 ze 183 pacjentów (37,7%), którym podawano produkty KOGENATE Bayer/Helixate NexGen, przy czym u 40 z nich (25,2%) inhibitor miał wysokie miano.

Analiza post-hoc danych z badania RODIN wykazała, że u pacjentów PUP z ciężką postacią hemofilii A, którym podawano produkt Kogenate Bayer, do wytworzenia inhibitora dochodziło częściej niż u pacjentów, którym podawano inny rekombinowany antyhemofilowy czynnik VIII (skorygowany hazard względny 1,60; 95%-CI: 1,08–2,37).

Badanie EUHASS

Badanie EUHASS opracowano w 2008 r. w Europie jako system raportowania zdarzeń niepożądanych u pacjentów z dziedzicznymi zaburzeniami krzepnięcia krwi, w tym hemofilią A.

PRAC dokonał przeglądu wstępnych danych z 3 lat. Dodatkowo PRAC zauważył zmianę w stosunku do danych pochodzących z trwającego badania EUHASS. Nowe wyniki wykazały porównywalną częstość wytwarzania inhibitora w przypadku stosowania produktów Kogenate Bayer i Helixate Nexgen oraz innych produktów, jakkolwiek nie można było dokonać korekty względem czynników ryzyka związanych z wytwarzaniem inhibitorów z uwagi na projekt badania. PRAC zauważył, że 95% przedziały ufności estymacji punktowej dotyczącej częstości występowania wytwarzania inhibitorów u pacjentów PUP otrzymujących różne produkty w znacznym stopniu pokrywały się.

- Badania kliniczne sponsorowane lub wspierane przez podmiot odpowiedzialny

Ośrodki leczenia hemofilii w Europie Zachodniej i główne ośrodki leczenia hemofilii w Ameryce Północnej przyjęły łącznie 60 pacjentów PUP/MTP niewykazujących wytworzenia inhibitorów w dwóch wcześniejszych badaniach (200021EU i 100074US).

Te dwa badania interwencyjne zostały przeprowadzone jako badania prospektywne bez udziału grupy kontrolnej, obejmujące leczenie epizodów krwawienia wśród 37 pacjentów PUP i 23 pacjentów MTP ze śladową ilością czynnika VIII: C < 2 IU/dl. W przypadku 5 z 37 (14%) pacjentów PUP oraz 4 z 23 (17%) pacjentów MTP w ciągu 20 dni narażenia (ang. exposure days, ED) wystąpiło wytwarzanie inhibitorów wskutek leczenia produktem Helixate NexGen. Ogólnie wytwarzanie inhibitorów wystąpiło u 9 z 60 (15%) pacjentów. Jeden pacjent nie wziął udziału w badaniach kontrolnych, natomiast u jednego pacjenta wystąpiło wytwarzanie inhibitora o niskim mianie.

W jednym badaniu obserwacyjnym częstość występowania wytwarzania inhibitorów u pacjentów PUP z ciężką postacią hemofilii A wynosiła 64/183 (37,7%) w przypadku stosowania produktu Helixate NexGen (badano do 75 dni narażenia).

- Dane jakościowe

Na poparcie wyżej wspomnianych danych klinicznych podmiot odpowiedzialny przedłożył informacje odnoszące się do procesu produkcji (tj. warunków hodowli, oczyszczania) produktów Kogenate Bayer/Helixate Nexgen oraz omówił wszelkie zmiany, które miały miejsce od momentu przeprowadzenia badań 200021EU i 100074US.

W związku z powyższym PRAC zauważył, że moc produktów Kogenate Bayer i Helixate Nexgen jest oznaczana w oparciu o jednoetapowy test krzepnięcia, zgodnie z zatwierdzoną dokumentacją jakościową produktu, a nie w oparciu o test chromogeny opisany w Farmakopei Europejskiej.

Zdaniem podmiotu odpowiedzialnego od momentu wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu do procesu produkcji produktu KOGENATE Bayer wprowadzono 42 zmiany. Dziewięć z tych zmian miało potencjalny wpływ na wytwarzanie inhibitorów.

Jednak dane przedstawione przez podmiot odpowiedzialny wskazują, że od momentu wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktu Kogenate Bayer nie wystąpiły istotne zmiany w modyfikacjach potranslacyjnych, profilu agregacji, aktywności swoistej oraz substancjach pomocniczych, które z czasem mogłyby zwiększyć ryzyko wytwarzania inhibitorów.

PRAC uznał, że wszystkie parametry mieszczą się w zakresie charakterystyki produktu i nie ma związku pomiędzy tymi zmianami a przypadkami wytwarzania inhibitorów.

- Wnioski

PRAC rozważył wyniki z publikacji badania RODIN/PedNet, wstępne wyniki z rejestru Europejskiego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem hemofilii (EUHASS) oraz wszystkie dostępne dane z przedłożonych badań klinicznych, badań obserwacyjnych, opublikowanego piśmiennictwa, a także dane jakościowe produktów Kogenate Bayer i Helixate NexGen w odniesieniu do potencjalnego ryzyka wytwarzania inhibitorów u wcześniej nieleczonych pacjentów (PUP) i pacjentów leczonych w minimalnym zakresie (MTP).

PRAC był zdania, że dostępne dane są zgodne z ogólną wiedzą, iż większość inhibitorów jest wytwarzana w czasie pierwszych 20 dni narażenia, a ogólne dane nie dostarczają dowodów na istnienie różnic pomiędzy produktami zawierającymi czynnik VIII pod względem wytwarzania inhibitorów u pacjentów PUP.

Dodatkowo na prośbę PRAC podmiot odpowiedzialny przedłożył analizę wyników dotyczących obserwowanej częstości występowania wytwarzania inhibitorów w odniesieniu do projektu badania i doboru pacjentów. PRAC uznał, że profil mutacji genu czynnika VIII u badanej populacji (w badaniach 200021EU i 100074US) odzwierciedla typowy rozkład obserwowany u pacjentów z ciężką postacią hemofilii A, wskazując na brak obciążenia podczas rekrutacji pacjentów.

W związku z powyższym PRAC zgodził się, że obecne dane nie potwierdzają zwiększonego ryzyka wytwarzania przeciwciał przeciwko produktom Kogenate Bayer i Helixate NexGen u pacjentów PUP z hemofilią A w porównaniu z innymi produktami zawierającymi czynnik VIII. Jednak PRAC uznał, że określenie częstości występowania wytwarzania inhibitorów u pacjentów PUP powinno zostać zmienione z „częste” na „bardzo częste” w punkcie 4.8 charakterystyki produktu leczniczego. PRAC zalecił również aktualizację informacji o produkcie o wyniki uzyskane z badania RODIN jako część rutynowych czynności służących zminimalizowaniu ryzyka.

Podmiot odpowiedzialny będzie nadal przekazywał dane do rejestrów RODIN/PedNet i EUHASS zgodnie z warunkami określonymi w planie zarządzania ryzykiem oraz badań poszczególne czynniki ryzyka i środki służące zminimalizowaniu ryzyka wytwarzania inhibitorów u pacjentów PUP. PRAC uznał, że aktualizacja planu zarządzania ryzykiem nie jest konieczna.

Stosunek korzyści do ryzyka

W związku z powyższym PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów Kogenate Bayer i Helixate NexGen, wskazanych w leczeniu i profilaktyce krwawienia u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII), pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian do informacji o produkcie.

Podstawy do zmiany warunków pozwolenia na dopuszczenie do obrotu

Zważywszy, że

- PRAC rozważył procedurę zgodną z art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, dotyczącą produktów Kogenate Bayer i Helixate NexGen;
- PRAC rozważył wyniki z publikacji badania RODIN/PedNet, wstępne wyniki z rejestru Europejskiego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem hemofilii (EUHASS) oraz wszystkie dostępne dane z przedłożonych badań klinicznych, badań obserwacyjnych, opublikowanego piśmiennictwa, a także dane jakościowe produktów Kogenate Bayer i Helixate NexGen w odniesieniu do potencjalnego ryzyka wytwarzania inhibitorów u wcześniej nieleczonych pacjentów (PUP);
- PRAC zauważył, że skuteczność produktów Kogenate Bayer/Helixate NexGen nie jest kwestionowana i na podstawie dostępnych danych stwierdził, że obecne wyniki nie potwierdzają zwiększonego ryzyka wytwarzania przeciwciał przeciwko produktom Kogenate Bayer and Helixate NexGen u pacjentów PUP z hemofilią A w porównaniu z innymi produktami zawierającymi czynnik VIII;
- PRAC uznał jednak, że określenie częstości występowania wytwarzania inhibitorów u pacjentów PUP powinno zostać skorygowane z „częste” na „bardzo częste” w punkcie 4.8 charakterystyki produktu leczniczego oraz zalecił aktualizację informacji o produkcie o ostatnie wyniki uzyskane z badania RODIN,

PRAC stwierdził zatem, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktów Kogenate Bayer i Helixate NexGen, wskazanych w leczeniu i profilaktyce krwawienia u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII), pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian do informacji o produkcie.

Opinia CHMP

Zgodnie z postanowieniami art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004 i po rozważeniu zaleceń PRAC z dnia 5 grudnia 2013 r. CHPM jest zdania, że pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla produktów Kogenate Bayer i Helixate NexGen powinny zostać zmienione zgodnie z zaleceniami PRAC. Zmiany w odpowiednich punktach charakterystyki produktu leczniczego i ulotki dla pacjenta przedstawiono w aneksach I i III.