

Príloha IV

Vedecké závery a odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh

Vedecké závery

Výbor CHMP vzal na vedomie ďalej uvedené odporúčanie výboru PRAC z 5. decembra 2013 týkajúce sa postupu podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 pre lieky Kogenate Bayer a Helixate NexGen.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia liekov Kogenate Bayer and Helixate NexGen

Lieky Kogenate Bayer a Helixate NexGen obsahujú úplný rekombinantný ľudský antihemofilický faktor VIII (oktokog alfa) produkovaný v obličkových bunkách mláďat škrečkov (BHK). Lieky Kogenate Bayer/Helixate NexGen sú indikované na liečbu a prevenciu krvácania u pacientov s hemofiliou A (vrodennou deficienciou faktora VIII). Tieto lieky boli povolené v Európskej únii 4. augusta 2000.

Najvýraznejšou komplikáciou substitučnej liečby pri hemofilii A je vytváranie inhibítorov proti faktoru FVIII. Tieto protilátky inaktivujú prokoagulačný účinok faktora FVIII a inhibujú odpoveď pacienta na substitučnú liečbu faktorom FVIII, čo môže viesť ku krvácaniam ohrozujúcim život a následkom.

Na zasadnutí expertov agentúry EMA v roku 2006¹, ktoré sa týkalo liekov obsahujúcich faktor FVIII a vytvárania inhibítorov, sa dospelo k záveru, že zhromažďovanie porovnateľných klinických údajov o imunogenite rekombinantných liekov obsahujúcich faktor FVIII a liekov obsahujúcich faktor FVIII odvodených z plazmy je dlhodobým cieľom. Držiteľ povolenia na uvedenie na trh pre lieky Kogenate Bayer a Helixate NexGen preto podporil dva EÚ registre:

- register RODIN (Research of Determinants of Inhibitor development – Výskum determinantov vytvárania inhibítorov)/PedNet a

- register EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance System – Európsky systém dohľadu nad bezpečnosťou hemofilikov).

Obidva registre boli súčasťou plánu riadenia rizík (RMP) pre príslušné lieky.

Boli sprístupnené výsledky štúdie RODIN/PedNet (S. C. Gouw a kol., *N. Engl. J. Med.* 368, 231 (2013)), z ktorých po úprave interferujúcich faktorov zrejme vyplýva, že lieky Kogenate Bayer/Helixate NexGen sú v porovnaní s iným rekombinantným antihemofilickým faktorom VIII spojené so zvýšeným rizikom vytvárania inhibítorov u pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení (PUP).

Dňa 1. marca 2013 Federálny inštitút pre vakcíny a biologické lieky (Nemecko) informoval Komisiu o týchto zisteniach. Európska komisia (EK) preto začala postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 a požiadala agentúru, aby posúdila dostupné údaje a ich vplyv na pomer prínosu a rizika pre príslušné lieky a aby vydala stanovisko, či sa povolenia na uvedenie na trh majú zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť.

Klinická bezpečnosť

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil údaje o uvedených pozorovacích štúdiách týkajúce sa rizika vytvárania inhibítorov u pacientov PUP užívajúcich lieky obsahujúce faktor FVIII vrátane liekov KOGENATE Bayer/Helixate NexGen. Boli tiež predložené aktualizované výsledky z registra EUHASS.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil tiež údaje zo štyroch intervenčných klinických skúšaní a šiestich pozorovacích štúdií, ktoré skúmali bezpečnosť a účinnosť liekov Kogenate Bayer/Helixate NexGen u pacientov s hemofiliou A vrátane štúdií 200021EU a 100074US, ktorých sa zúčastnili pacienti

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

PUP a minimálne liečení pacienti (MTP). Tieto štúdie boli sponzorované alebo podporované držiteľom povolenia na uvedenie na trh.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh na podporu uvedených klinických údajov predložil údaje o kvalite týkajúce sa výrobného procesu liekov Kogenate Bayer a Helixate Nexgen.

Účinnosť liekov Kogenate Bayer/Helixate NexGen sa uznáva a výbor PRAC preskúmal údaje týkajúce sa vytvárania inhibítorov u pacientov PUP a MTP.

- Pozorovacie štúdie

Štúdia RODIN/PedNet

Cieľom štúdie RODIN/Pednet bolo preskúmať vytváranie inhibítorov u pacientov PUP so závažnou hemofíliou A užívajúcich rekombinantné lieky obsahujúce faktor FVIII alebo lieky obsahujúce faktor FVIII odvodené z plazmy. V tejto štúdii bol výskyt vytvárania inhibítorov v rozsahu od 28,2 % do 37,7 % pre všetky lieky obsahujúce faktor FVIII. Pokiaľ ide o pacientov užívajúcich lieky KOGENATE Bayer/Helixate NexGen, inhibítor sa vytvoril u 64 pacientov zo 183 (37,7 %), pričom 40 pacientov malo vysoký titer inhibítora (25,2 %).

Analýza štúdie RODIN post-hoc preukázala, že u pacientov PUP so závažnou hemofíliou A užívajúcich liek Kogenate Bayer sa inhibítor vytvoril s väčšou pravdepodobnosťou ako u pacientov užívajúcich iný rekombinantný antihemofilický faktor VIII (upravená miera rizika, 1,60; 95 % IS: 1,08 -2,37).

Štúdia EUHASS

Štúdia EUHASS sa začala v Európe v roku 2008 v rámci systému hlásenia nežiaducich udalostí v prípade pacientov s dedičnými poruchami krvácania vrátane hemofílie A.

Výbor PRAC preskúmal predbežné 3-ročné údaje. Výbor PRAC vzal tiež na vedomie aktualizované údaje z pokračujúcej štúdie EUHASS, pričom výsledky preukázali porovnateľný výskyt inhibítorov pri užívaní liekov Kogenate Bayer a Helixate Nexgen ako v prípade iných liekov: keďže vzhľadom na rozvrh štúdie sa nemohla uskutočniť úprava známych rizikových faktorov pre vytváranie inhibítorov, výbor PRAC poznamenal, že 95 % intervaly spoľahlivosti (IS) pre bodové odhady výskytu inhibítorov u pacientov PUP pri použití rôznych liekov sa podstatne prekrývajú.

- Klinické skúšania sponzorované a podporované držiteľom povolenia na uvedenie na trh

Hemofilické centrá v Západnej Európe a hlavné hemofilické centrá v Severnej Amerike zaradili celkovo 60 pacientov PUP/MTP bez existujúcich inhibítorov do dvoch štúdií (200021EU a 100074US).

Tieto dve intervenčné štúdie sa uskutočnili ako perspektívne nekontrolované skúšania na liečbu epizód krvácania reziduálnym faktorom FVIII:C < 2 IU/dl v prípade 37 pacientov PUP a 23 pacientov MTP. Inhibítory sa počas 20 ED (expozičných dní) vytvorili u 5 z 37 (14 %) pacientov PUP a u 4 z 23 (17 %) pacientov MTP liečených liekom Helixate NexGen. Inhibítory sa vytvorili celkovo u 9 zo 60 (15 %) pacientov. Jeden pacient nebol k dispozícii na sledovanie a u jedného pacienta sa vytvoril inhibítor s nízkym titrom v období sledovania po štúdii.

V jednej pozorovacej štúdii bol výskyt vytvárania inhibítorov pri použití lieku Helixate NexGen u pacientov so závažnou hemofíliou A, ktorí v minulosti neboli liečení, 64/183 (37,7 %) (pacienti boli sledovaní až 75 expozičných dní).

- Údaje o kvalite

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh predložil na podporu uvedených klinických údajov informácie o výrobnom procese (t. j. podmienke rastu, purifikácii) liekov Kogenate Bayer /Helixate Nexgen a diskutoval o všetkých zmenách, ktoré nastali od uskutočnenia štúdií 200021EU a 100074US.

Výbor PRAC v tejto súvislosti poznamenal, že lieky Kogenate Bayer a Helixate Nexgen majú preukázaný účinok na základe jednokrokového testu zrážanlivosti v súlade so schválenou dokumentáciou o kvalite lieku, a nie na základe chromogénneho testu podľa Európskeho liekopisu.

Podľa držiteľa povolenia na uvedenie na trh nastalo od vydania povolení na uvedenie na trh 42 zmien vo výrobnom procese lieku KOGENATE Bayer. Deväť z týchto zmien mohlo mať vplyv na vytváranie inhibítorov.

Z údajov, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, však vyplýva, že pokiaľ ide o potranslačné úpravy, profil agregácie, konkrétny účinok alebo pomocné látky, od vydania povolenia na uvedenie na trh pre liek Kogenate Bayer nenastali žiadne významné zmeny, ktoré by mohli zvýšiť riziko vytvárania inhibítorov v priebehu času.

Výbor PRAC poznamenal, že všetky parametre boli v rámci špecifikácie a že medzi zmenami a vytváraním inhibítorov sa nepozoruje žiadna korelácia.

- Záver

Výbor PRAC vzal na vedomie výsledky publikovanej štúdie RODIN/PedNet, predbežné zistenia z registra European Haemophilia Safety Surveillance System (EUHASS) a všetky dostupné údaje predložené z klinických skúšaní, pozorovacích štúdií, publikovanej literatúry a tiež údaje o kvalite pre lieky Kogenate Bayer a Helixate NexGen týkajúce sa potenciálneho rizika vytvárania inhibítorov u pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení (PUP), a minimálne liečených pacientov (MTP).

Výbor PRAC dospel k názoru, že dostupné údaje sa zhodujú s celkovými skúsenosťami, že väčšina inhibítorov sa vytvára počas prvých 20 expozičných dní a že celkové údaje neposkytujú dôkaz, že lieky obsahujúce faktor VIII sa navzájom odlišujú, pokiaľ ide o vytváranie inhibítorov u pacientov PUP.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh okrem toho predložil na žiadosť výboru PRAC analýzy celkových výsledkov o pozorovanom výskyte inhibítorov v kontexte rozvrhu štúdie a výberu pacientov. Výbor PRAC poznamenal, že profil mutácie génov pre faktor VIII u pacientov zaradených do týchto štúdií (200021EU a 100074US) odzrkadľuje typickú distribúciu pozorovanú u pacientov so závažnou hemofíliou A, z čoho vyplýva, že nábor pacientov nebol ovplyvnený.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor PRAC súhlasil s tým, že aktuálne dôkazy nepotvrdzujú zvýšené riziko vytvárania protilátok proti liekom Kogenate Bayer a Helixate NexGen u pacientov PUP s poruchou krvácania, hemofíliou A, v porovnaní s inými liekmi obsahujúcimi faktor VIII. Výbor PRAC však usúdil, že frekvencia vytvárania inhibítorov u pacientov PUP v súhrne charakteristických vlastností lieku v časti 4.8 sa má zmeniť z „častá“ na „veľmi častá“ a odporučil tiež aktualizovať informácie o lieku výsledkami zo štúdie RODIN ako súčasť bežných činností na minimalizovanie rizika.

Držiteľ povolenia na uvedenie na trh bude naďalej podporovať register RODIN/PedNet a tiež register EUHASS podľa aktuálnych povinností definovaných v pláne RMP na ďalšie preskúmanie individuálnych rizikových faktorov pre vytváranie inhibítorov a zmiernenie rizika u pacientov PUP. Výbor PRAC nepovažoval za potrebné aktualizovať plán RMP.

Pomer prínosu a rizika

Výbor PRAC vzal na vedomie uvedené skutočnosti a dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky Kogenate Bayer a Helixate NexGen indikované na liečbu a prevenciu krvácania u pacientov s hemofíliou A (vrodenou deficienciou faktora VIII) je naďalej priaznivý a podlieha zmenám v schválených informáciách o lieku.

Odôvodnenie zmeny v povoleniach na uvedenie na trh

Kedže

- výbor PRAC vzal na vedomie postup podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 pre lieky Kogenate Bayer a Helixate NexGen.
- výbor PRAC vzal na vedomie publikované výsledky štúdie RODIN/PedNet, predbežné zistenia z registra European Haemophilia Safety Surveillance System (EUHASS) a všetky dostupné údaje predložené z klinických skúšaní, pozorovacích štúdií, publikovanej literatúry a údaje o kvalite pre lieky Kogenate Bayer a Helixate NexGen týkajúce sa potenciálneho rizika vytvárania inhibítorov u pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení (PUP),
- výbor PRAC poznamenal, že účinnosť liekov Kogenate Bayer/Helixate NexGen je nepochybná a na základe dostupných údajov dospel k záveru, že aktuálne výsledky nepotvrdzujú zvýšené riziko vytvárania protilátok proti liekom Kogenate Bayer a Helixate NexGen u pacientov PUP s poruchou krvácania, hemofíliou A, v porovnaní s inými liekmi obsahujúcimi faktor VIII,
- výbor PRAC však usúdil, že frekvencia vytvárania inhibítorov u pacientov PUP v súhrne charakteristických vlastností lieku v časti 4.8 sa má zmeniť z „častá“ na „veľmi častá“ a odporučil tiež aktualizovať informácie o lieku tak, aby odzrkadľovali najnovšie výsledky štúdie RODIN.

Výbor PRAC preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika pre lieky Kogenate Bayer a Helixate NexGen, indikované na liečbu a prevenciu krvácania u pacientov s hemofíliou A (vrodennou deficienciou faktora VIII), je naďalej priaznivý a podlieha zmenám v schválených informáciách o lieku.

Stanovisko výboru CHMP

Na základe ustanovení článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004 výbor CHMP vzal na vedomie odporúčanie výboru PRAC z 5. decembra 2013 a dospel k názoru, že povolenia na uvedenie na trh pre lieky Kogenate Bayer a Helixate NexGen sa majú zmeniť podľa odporúčania výboru PRAC. Zmeny a doplnenia príslušných častí súhrnu charakteristických vlastností lieku a písomnej informácie pre používateľa sú uvedené v prílohách I a III.