

Priloga IV

**Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet
z zdravilom**

Znanstveni zaključki

CHMP je preučil spodnje priporočilo odbora PRAC z dne 5. decembra 2013 v zvezi s postopkom po členu 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 za zdravili Kogenate Bayer in Helixate NexGen.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja zdravil Kogenate Bayer in Helixate NexGen (glejte Prilogo A)

Zdravili Kogenate Bayer in Helixate NexGen vsebujeta humani rekombinantni koagulacijski faktor VIII (oktokog alfa) celotne dolžine, ki nastaja v ledvičnih celicah mladičev hrčkov. Zdravili Kogenate Bayer in Helixate NexGen sta indicirani za zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri bolnikih s hemofilijo A (prirojenim pomanjkanjem faktorja VIII). V Evropski uniji sta bili odobreni dne 4. avgusta 2000.

Najpomembnejši zaplet pri nadomestnem zdravljenju hemofilije A je nastanek zaviralcev faktorja VIII. Ta protitelesa onemogočijo prokoagulacijsko aktivnost faktorja VIII in poslabšajo odziv bolnikov na nadomestno zdravljenje s faktorjem VIII, kar lahko vodi do smrtno nevarnih krvavitev in posledic.

Leta 2006 so izvedenci Evropske agencije za zdravila na sestanku¹, na katerem so obravnavali zdravila, ki vsebujejo faktor VIII, in nastanek zaviralcev, zaključili, da mora biti dolgoročni cilj, da se zberejo primerljivi klinični podatki o imunogenosti rekombinantnih zdravil in zdravil iz plazme, ki vsebujejo faktor VIII. Imetnik dovoljenj za promet z zdraviloma Kogenate Bayer in Helixate NexGen je zato podprl dva registra v EU:

- register študije RODIN (raziskava dejavnikov nastanka zaviralcev)/PedNet in
- register sistema EUHASS (evropski sistem za spremljanje varnosti zdravil za hemofilijo).

Oba registra sta bila vključena v načrt za obvladovanje tveganja (RMP) zadevnih zdravil.

Ko so rezultati študije RODIN/PedNet (*S. C. Gouw in sod., N. Engl. J. Med. 368, 231 (2013)*) postali na voljo, je kazalo, da sta bili po prilagoditvi glede na sočasne dejavnike zdravili Kogenate Bayer in Helixate NexGen povezani s povečanim tveganjem za nastanek zaviralcev v primerjavi z drugim rekombinantnim koagulacijskim faktorjem VIII pri predhodno nezdravljenih bolnikih.

Zvezni inštitut za cepiva in biološka zdravila (Nemčija) je dne 1. marca 2013 z ugotovitvami seznanil Komisijo. Evropska komisija je nato sprožila postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 in zahtevala, da agencija oceni razpoložljive podatke ter njihov vpliv na razmerje med tveganji in koristmi zadevnih zdravil ter poda mnenje o tem, ali naj se dovoljenja za promet z njima ohranijo, spremenijo, začasno umaknejo ali prekličejo.

Klinična varnost

Imetnik dovoljenj za promet z zdraviloma je predložil podatke o zgoraj omenjenih opazovalnih študijah, ki so se nanašali na tveganje za nastanek zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikih, ki so prejeli zdravila, ki vsebujejo faktor VIII, vključno z zdraviloma Kogenate Bayer in Helixate NexGen. Prav tako je predložil tudi najnovejše rezultate iz registra sistema EUHASS.

Imetnik dovoljenj za promet z zdraviloma je predložil tudi podatke iz štirih intervencijskih kliničnih preskušanj in šestih opazovalnih študij, v katerih so proučevali varnost in učinkovitost zdravil Kogenate Bayer in Helixate NexGen pri bolnikih s hemofilijo A, vključno s študijama 200021EU in 100074US pri

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

predhodno nezdravljenih bolnikov in minimalno zdravljenih bolnikov. Imetnik dovoljenj za promet je te študije bodisi sponzoriral ali podprl.

Poleg tega je imetnik dovoljenj za promet z zdraviloma v podporo zgoraj omenjenim kliničnim podatkom predložil še podatke o kakovosti v zvezi s postopkom izdelave zdravil Kogenate Bayer in Helixate NexGen.

Učinkovitost zdravil Kogenate Bayer in Helixate NexGen je priznana, PRAC pa je pregledal podatke v zvezi z nastankom zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikov in minimalno zdravljenih bolnikov.

- Opazovalne študije

Študija RODIN/PedNet

Cilj študije RODIN/PedNet je bil raziskati nastanek zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikih s hudo hemofilijo A, ki so jim dajali rekombinantna zdravila ali zdravila iz plazme, ki vsebujejo faktor VIII. Incidenca nastanka zaviralcev v študiji je bila od 28,2 do 37,7 % pri vseh zdravljenih, ki vsebujejo faktor VIII. Zaviralci so se razvili pri 64 od 183 (37,7 %) bolnikov, ki so prejeli zdravilo Kogenate Bayer ali Helixate NexGen, od tega jih je 40 (25,2 %) razvil visok titer zaviralcev.

Analiza študije RODIN *post hoc* je pokazala, da so se zaviralci pogosteje razvili pri predhodno nezdravljenih bolnikih s hudo hemofilijo A, ki so prejeli zdravilo Kogenate Bayer, kot pri tistih, ki so prejeli drug rekombinantni koagulacijski faktor VIII (prilagojeno razmerje tveganja, 1,60; 95-odstotni interval zaupanja: 1,08–2,37).

Študija EUHASS

Študijo EUHASS, ki je bila zasnovana kot sistem za poročanje o neželenih dogodkih pri bolnikih s prirojenimi motnjami strjevanja krvi, vključno s hemofilijo A, so začeli izvajati v Evropi leta 2008.

PRAC je pregledal predhodne podatke iz obdobja 3 let. Poleg tega je PRAC upošteval tudi najnovejše podatke iz še potekajoče študije EUHASS, rezultati pa so pokazali, da je incidenca zaviralcev pri uporabi zdravil Kogenate Bayer in Helixate NexGen podobna kot pri drugih zdravljenih: ker zasnova študije ni dopuščala prilagoditve glede na znane dejavnike tveganja za nastanek zaviralcev, je PRAC upošteval, da so se 95-odstotni intervali zaupanja točkovnih ocen incidence zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikih pri različnih zdravljenih večinoma prekrivali.

- Klinična preskušanja, ki jih je sponzoriral in podprl imetnik dovoljenj za promet z zdraviloma

Centri za hemofilijo v Zahodni Evropi in večji centri za hemofilijo v Severni Ameriki so izvedli dve študiji s skupno 60 predhodno nezdravljenimi in minimalno zdravljenimi bolniki brez obstoječih zaviralcev (200021EU in 100074US).

Obe intervencijski študiji so izvedli kot prospektivni nenadzorovani preskušanja za zdravljenje krvavitev pri 37 predhodno nezdravljenih bolnikih in 23 minimalno zdravljenih bolnikih s preostalim faktorjem VIII: C < 2 i.e./dl. Zaviralci so se v 20 dneh izpostavljenosti razvili pri petih od 37 (14 %) predhodno nezdravljenih bolnikov in 4 od 23 (17 %) minimalno zdravljenih bolnikov, ki so prejeli zdravilo Helixate NexGen. Skupno so se zaviralci razvili pri 9 od 60 (15 %) bolnikov. Enega bolnika ni bilo mogoče spremljati, en bolnik pa je v obdobju spremljanja po študiji razvil nizek titer zaviralcev.

V eni opazovalni študiji je bila incidenca nastanka zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikih s hudo hemofilijo A, ki so prejeli zdravilo Helixate NexGen, 64/183 (37,7 %) (spremljali so jih do 75 dni izpostavljenosti).

- Podatki o kakovosti

Imetnik dovoljenj za promet z zdraviloma je v podporo zgoraj omenjenim kliničnim podatkom predložil podatke v zvezi s postopkom izdelave zdravil Kogenate Bayer in Helixate NexGen (npr. pogoji za tvorjenje, prečiščevanje) in pojasnil vse spremembe od izvedbe študij 200021EU in 100074US.

V zvezi s tem je PRAC ugotovil, da je bila jakost zdravil Kogenate Bayer in Helixate NexGen opredeljena na podlagi enostopenjskega koagulacijskega preskusa, skladno z odobreno dokumentacijo o kakovosti za zdravilo, in ne na podlagi preskusa s kromogenim substratom po evropski farmakopeji.

Imetnik dovoljenj za promet je trdil, da je od odobritve dovoljenja za promet v postopek izdelave zdravila Kogenate Bayer vpeljal 42 sprememb. Devet od teh sprememb bi lahko imelo vpliv na nastanek zaviralcev.

Vendar pa podatki, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, kažejo, da od odobritve dovoljenja za promet z zdravilom Kogenate Bayer ni prišlo do večjih sprememb v posttranslacijskih modifikacijah, profilu strjevanja, specifični aktivnosti ali pomožnih snoveh, ki bi lahko povečale tveganje za to, da se sčasoma razvijejo zaviralci.

PRAC je ugotovil, da so bili vsi parametri znotraj določenih vrednosti in da med spremembami in dogodki v zvezi z zaviralci ni nobene povezave.

- Zaključki

PRAC je preučil rezultate iz objavljene študije RODIN/PedNet, predhodne ugotovitve iz registra evropskega sistema za spremljanje varnosti zdravil za hemofilijo (EUHASS) in vse razpoložljive predložene podatke iz kliničnih preskušanj, opazovalnih študij in objavljene literature ter podatke o kakovosti zdravil Kogenate Bayer in Helixate NexGen, povezane z možnim tveganjem za nastanek zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikih in minimalno zdravljenih bolnikih.

PRAC je menil, da razpoložljivi podatki potrjujejo splošne izkušnje, da se zaviralci v glavnem razvijejo v prvih 20 dneh izpostavljenosti, in da podatki na splošno ne dokazujejo, da bi se zdravila s faktorjem VIII med seboj razlikovala glede nastajanja zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikih.

Poleg tega je imetnik dovoljenj za promet z zdraviloma na zahtevo odbora PRAC zagotovil analize vseh podatkov o opaženi incidenci zaviralcev ob upoštevanju zasnove študije in izbora bolnikov. PRAC je ugotovil, da profil mutacij v genu za faktor VIII pri populaciji v teh študijah (200021EU in 100074US) odraža običajno porazdelitev, ki jo je mogoče opaziti pri bolnikih s hudo hemofilijo A, kar kaže na to, da je bil izbor bolnikov objektivni.

Ob upoštevanju navedenega se je PRAC strinjal, da trenutni podatki ne potrjujejo povečanega tveganja za nastanek protiteles proti zdraviloma Kogenate Bayer in Helixate NexGen v primerjavi z drugimi zdravili, ki vsebujejo faktor VIII, pri predhodno nezdravljenih bolnikih z motnjo strjevanja krvi, hemofilijo A. Kljub temu pa je menil, da je treba v poglavju 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila pogostnost nastanka zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikih spremeniti iz „pogosto“ v „zelo pogosto“, in priporočil tudi, da se v okviru rednih dejavnosti za zmanjševanje tveganja posodobijo informacije o zdravilu, tako da se vključijo rezultati iz študije RODIN.

Imetnik dovoljenj za promet z zdraviloma bo še naprej podpiral register študije RODIN/PedNet in register sistema EUHASS v skladu z veljavnimi obveznostmi, opredeljenimi v RMP, da se nadalje raziščejo posamezni dejavniki tveganja za nastanek zaviralcev in zmanjšanje tveganja pri predhodno nezdravljenih bolnikih. Posodobitev načrta za obvladovanje tveganja po mnenju odbora PRAC ni potrebna.

Razmerje med tveganji in koristmi

Ob upoštevanju vsega navedenega je PRAC zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil Kogenate Bayer in Helixate NexGen, indiciranih za zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri bolnikih s hemofilijo A (prirojenim pomanjkanjem faktorja VIII), še naprej ugodno pod pogojem, da se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenj za promet z zdravilom

Ob upoštevanju naslednjega:

- PRAC je obravnaval postopek v skladu s členom 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 za zdravili Kogenate Bayer in Helixate NexGen ;
- PRAC je preučil objavljene rezultate študije RODIN/PedNet, predhodne ugotovitve iz registra evropskega sistema za spremljanje varnosti zdravil za hemofilijo (EUHASS) in vse razpoložljive predložene podatke iz kliničnih preskušanj, opazovalnih študij in objavljene literature ter podatke o kakovosti zdravil Kogenate Bayer in Helixate NexGen, povezane z možnim tveganjem za nastanek zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikih;
- PRAC je ugotovil, da učinkovitost zdravil Kogenate Bayer in Helixate NexGen ni vprašljiva, in na podlagi razpoložljivih podatkov zaključil, da trenutni rezultati ne potrjujejo povečanega tveganja za nastanek protiteles proti zdraviloma Kogenate Bayer in Helixate NexGen v primerjavi z drugimi zdravili, ki vsebujejo faktor VIII, pri predhodno nezdravljenih bolnikih s hemofilijo A;
- kljub temu pa je menil, da je treba v poglavju 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila pogostnost nastanka zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikih spremeniti iz „pogosto“ v „zelo pogosto“, in priporočil tudi posodobitev informacij o zdravilu, tako da se vključijo najnovejši rezultati iz študije RODIN.

Posledično je PRAC zaključil, da je razmerje med tveganji in koristmi zdravil Kogenate Bayer in Helixate NexGen, indiciranih za zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri bolnikih s hemofilijo A (prirojenim pomanjkanjem faktorja VIII), še naprej ugodno pod pogojem, da se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu.

Mnenje odbora CHMP

V skladu z določbami iz člena 20 Uredbe (ES) št. 726/2004 je CHMP po preučitvi priporočila odbora PRAC z dne 5. decembra 2013, podal mnenje, da je treba dovoljenja za promet z zdraviloma Kogenate Bayer in Helixate NexGen spremeniti v skladu s priporočili odbora PRAC. Spremembe zadevnih poglavij povzetka glavnih značilnosti zdravila in navodila za uporabo so opredeljene v Prilogah I in III.