

IV pielikums

**Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu
pamatojums**

Zinātniskie secinājumi

CHMP ņēma vērā turpmāk minēto PRAC 2013. gada 5. decembra ieteikumu attiecībā uz procedūru, kas saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu veikta *Kogenate Bayer* un *Helixate NexGen*.

***Kogenate Bayer* un *Helixate NexGen* zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums**

Kogenate Bayer un *Helixate NexGen* ir pilna garuma rekombinants cilvēka antihefofilijas VIII faktors (alfa oktokogs), ko sintezē kāmjū mazuļu nieru (BHK) šūnās. *Kogenate Bayer/Helixate NexGen* ir indicētas asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pacientiem ar A hemofiliju (pārmantotu VIII faktora deficītu). Šīs zāles Eiropas Savienībā apstiprināja 2000. gada 4. augustā.

Inhibitoru veidošanās pret FVIII ir nozīmīgākā hemofilijas A gadījumā veiktās aizstājterapijas komplikācija. Šīs antivielas inaktivē FVIII koagulāciju veicinošo iedarbību un nomāc pacienta atbildes reakciju uz FVIII aizstājterapiju, kā rezultātā var rasties dzīvībai bīstama asiņošana un sekas.

2006. gadā EMA ekspertu sanāksmē¹ par FVIII preparātiem un inhibitoru veidošanos secināts, ka ilgtermiņā ir jāapkopo salīdzināmi klīniskie dati par rekombinanto un no plazmas iegūto FVIII preparātu imunogenitāti. Tādēļ *Kogenate Bayer* un *Helixate NexGen* reģistrācijas apliecības īpašnieks (MAH) atbalstīja divus Eiropas Savienības reģistrus:

- *RODIN* (*Research of Determinants of Inhibitor development* – Inhibitoru veidošanos nosakošo faktoru izpēte)/*PedNet* reģistru un

- *EUHASS* (*European Haemophilia Safety Surveillance System* – Eiropas Hemofilijas drošuma uzraudzības sistēma) reģistru.

Abi reģistri bija iekļauti attiecīgo zāļu riska pārvaldības plānā (*RMP*).

RODIN/PedNet pētījuma (*S. C. Gouw et al., N. Engl. J. Med. 368, 231 (2013)*) rezultātus publicēja un šķīta, ka tie liecina, ka *Kogenate Bayer/Helixate NexGen* pēc korekcijas atbilstoši jaucēfaktoriem ir bijis saistīts ar palielinātu inhibitoru veidošanās risku iepriekš neārstētiem pacientiem (*PUP*), salīdzinot ar citu rekombinantu antihefofilijas VIII faktoru.

2013. gada 1. martā Vakcīnu un bioloģisko zāļu federālais institūts (Vācija) informēja Komisiju par šīm atradēm. Tādēļ Eiropas Komisija (EK) uzsāka procedūru saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu un lūdza aģentūrai novērtēt pieejamos datus un to ietekmi uz iesaistīto zāļu ieguvumu un riska attiecību, kā arī sniegt atzinumu par to, vai reģistrācijas apliecības vajadzētu saglabāt, mainīt, to darbību apturēt uz laiku vai pilnībā.

Klīniskais drošums

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza datus par iepriekš minētajiem novērojumiem attiecībā uz inhibitoru veidošanās risku iepriekš neārstētiem pacientiem, kuri saņem FVIII preparātus, to vidū *KOGENATE Bayer/Helixate NexGen*. Tika iesniegti arī jaunākie *EUHASS* reģistra rezultāti.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza datus arī no četriem intervences klīniskiem pētījumiem un sešiem novērojumiem, kuros pētīts *Kogenate Bayer/Helixate NexGen* drošums un iedarbīgums pacientiem ar A hemofiliju, to vidū no pētījumiem 200021EU un 100074US iepriekš neārstētiem un

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

minimāli ārstētiem pacientiem (MTP). Šos pētījumus sponsorēja vai atbalstīja reģistrācijas apliecības īpašnieks.

Lai apliecinātu iepriekš minētos klīniskos datus, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza kvalitātes datus par *Kogenate Bayer* un *Helixate NexGen* ražošanas procesu.

Kogenate Bayer/Helixate NexGen iedarbīgums ir atzīts, un PRAC pārskatīja datus, kas saistīti ar inhibitoru veidošanos iepriekš neārstētiem un minimāli ārstētiem pacientiem.

- Novērojumi

RODIN/PedNet pētījums

RODIN/PedNet pētījuma mērķis bija izpētīt inhibitoru veidošanos iepriekš neārstētiem pacientiem, kuriem ir smaga A hemofilija un kuri lieto rekombinantus vai no plazmas iegūtus FVIII preparātus. Šajā pētījumā inhibitorus konstatēja no 28,2–37,7 % visu FVIII preparātu. 64 no 183 ar *KOGENATE Bayer/Helixate NexGen* ārstētiem pacientiem izveidojās inhibitors (37,7 %), un 40 no šiem pacientiem inhibitora titrs bija augsts (25,2 %).

RODIN pētījuma *post-hoc* analīze liecināja, ka iepriekš neārstētiem pacientiem, kuriem ir smaga A hemofilija un kuri lieto *Kogenate Bayer*, inhibitora veidošanās iespējamība ir lielāka nekā tiem, kuri lieto citu rekombinantu antihemofilijas VIII faktoru (pielāgotā riska attiecība, 1,60; 95 % TI: 1,08 – 2,37).

EUHASS pētījums

EUHASS pētījumu uzsāka Eiropā 2008. gadā, izmantojot kā nevēlamo blakusparādību ziņošanas sistēmu pacientiem ar iedzimtiem asinsreces traucējumiem, to vidū A hemofiliju.

PRAC pārskatīja sākotnējos trīs gadu datus. PRAC ņēma vērā arī jaunāko informāciju no aizvien notiekošā *EUHASS* pētījuma, un rezultāti liecināja, ka inhibitora sastopamība, lietojot *Kogenate Bayer* un *Helixate NexGen*, ir līdzīga, kā lietojot citus preparātus: tā kā pētījuma plānojuma dēļ nav iespējams veikt pielāgošanu zināmiem inhibitoru veidošanās riska faktoriem, PRAC ņēma vērā, ka aprēķinātās inhibitoru sastopamības iepriekš neārstētiem pacientiem 95 % TI dažādiem preparātiem būtiski pārklājās.

- Reģistrācijas apliecības īpašnieka sponsorētie un atbalstītie klīniskie pētījumi

Hemofilijas centros Rietumeiropā un lielākajos hemofilijas centros Ziemeļamerikā divos pētījumos (200021EU un 100074US) iesaistīja kopumā 60 iepriekš neārstētus/minimāli ārstētus pacientus bez esošiem inhibitoriem.

Šos divus intervences pētījumus veica kā prospektīvus, nekontrolētus pētījumus, lai ārstētu asiņošanas epizodes 37 iepriekš neārstētiem un 23 minimāli ārstētiem pacientiem ar atlieku FVIII:C < 2 SV/dl. Pieciem no 37 (14 %) iepriekš neārstētiem pacientiem un 4 no 23 (17 %) minimāli ārstētiem pacientiem, kurus ārstēja ar *Helixate NexGen*, izveidojās inhibitori 20 iedarbības dienu laikā. Kopumā inhibitori izveidojās 9 no 60 pacientiem (15 %). Viens pacients nozuda novērošanas laikā, un vienam pacientam pēc pētījuma veiktās novērošanas laikā izveidojās inhibitors zemā titrā.

Vienā novērojumā inhibitora sastopamība iepriekš neārstētiem pacientiem ar smagu A hemofiliju, lietojot *Helixate NexGen* (novērošanas ilgums līdz 75 iedarbības dienām) bija 64/183 (37,7 %).

- Kvalitātes dati

Lai atbalstītu iepriekš minētos klīniskos datus, reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza informāciju par *Kogenate Bayer /Helixate NexGen* ražošanas procesu (t. i., augšanas apstākļiem, attīrīšanu) un iztirzāja visas izmaiņas, kas notikušas kopš 200021EU un 100074US pētījumu veikšanas.

Šajā kontekstā PRAC ņēma vērā, ka *Kogenate Bayer* un *Helixate NexGen* potence ir marķēta, balstoties uz vienposma asinsreces testu, saskaņā ar preparāta apstiprināto kvalitātes dokumentāciju un nevis hromogēnisko testu, kā noteikts Eiropas Farmakopejā.

Saskaņā ar reģistrācijas apliecības īpašnieka sniegto informāciju kopš zāļu reģistrācijas *KOGENATE Bayer* ražošanas procesā ir veiktas 42 izmaiņas. Deviņas no šīm izmaiņām varēja ietekmēt inhibitoru veidošanos.

Tomēr reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtie dati liecina, ka būtiskas pēctranslācijas modifikāciju agregācijas profila, specifiskās aktivitātes vai palīgvielu izmaiņas, kas varētu palielināt inhibitoru veidošanās risku laika gaitā, kopš *Kogenate Bayer* reģistrācijas nav notikušas.

PRAC ņēma vērā, ka visi parametri atbilda specifikācijai un ka nav korelācijas starp izmaiņām un inhibitoru veidošanās gadījumiem.

- Secinājumi

PRAC ņēma vērā publicētos *RODIN/PedNet* pētījuma rezultātus, Eiropas Hemofilijas drošuma uzraudzības sistēmas (*EUHASS*) reģistra sākotnējās atrades un visus pieejamos datus, kas iesniegti no klīniskajiem pētījumiem, novērojumiem, literatūras publikācijām, kā arī *Kogenate Bayer* un *Helixate NexGen* kvalitātes datus attiecībā uz iespējamo inhibitoru veidošanās risku iepriekš neārstētiem un minimāli ārstētiem pacientiem.

PRAC uzskatīja, ka pieejamie dati atbilst vispārējai pieredzei, ka lielākā daļa inhibitoru veidojas pirmo 20 iedarbības dienu laikā un ka kopumā dati nesniedz pierādījumus, ka VIII faktora preparāti savā starpā atšķirtos, vērtējot inhibitoru veidošanos iepriekš neārstētiem pacientiem.

Pēc PRAC lūguma reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedza novērotās inhibitoru sastopamības kopējo rezultātu analīzi, ņemot vērā pētījuma plānojumu un pacientu atlasī. PRAC ņēma vērā, ka VIII faktora gēnu mutācijas profils šajā pētījuma populācijā (200021EU un 100074US pētījumos) atspoguļo raksturīgo izkliedi, kāda novērota pacientiem ar smagu A hemofiliju, kas liecina, ka pacientu atlase nav saistīta ar neobjektivitāti.

Ņemot vērā iepriekš minēto, PRAC piekrita, ka pašlaik iegūtie pierādījumi neapstiprina palielinātu anti-veidošanās risku pret *Kogenate Bayer* un *Helixate NexGen*, salīdzinot ar citiem VIII faktora preparātiem iepriekš neārstētiem pacientiem ar asinsreces slimību A hemofiliju. Taču PRAC uzskatīja, ka inhibitoru veidošanās biežums zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā iepriekš neārstētiem pacientiem jāmaina no "bieži" uz "Joti bieži", un ieteica arī standarta riska mazināšanas pasākumu ietvaros papildināt informāciju par zālēm, iekļaujot *RODIN* pētījuma rezultātus.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks turpinās atbalstīt *RODIN/PedNet* reģistru, kā arī *EUHASS* reģistru, kā saskaņā ar pašreizējiem pienākumiem definēts riska pārvaldības plānā, lai sīkāk pētītu individuālos inhibitoru veidošanās riska faktorus un riska mazināšanu iepriekš neārstētiem pacientiem. PRAC uzskatīja, ka riska pārvaldības plāna papildināšana nav nepieciešama.

Ieguvumu un riska attiecība

Ņemot vērā iepriekš minēto, PRAC secināja, ka Kogenate Bayer un Helixate NexGen ieguvumu un riska attiecība, lietojot tās asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pacientiem ar A hemofiliju (iedzimtu VIII faktora deficītu), aizvien ir pozitīva, ja tiek veiktas apstiprinātās izmaiņas informācijā par zālēm.

Reģistrācijas apliecību nosacījumu izmaiņu pamatojums

Tā kā:

- PRAC ņēma vērā saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu *Kogenate Bayer* un *Helixate NexGen* veikto procedūru;
- PRAC ņēma vērā publicētos *RODIN/PedNet* pētījuma rezultātus, Eiropas Hemofilijas drošuma uzraudzības sistēmas (*EUHASS*) reģistra sākotnējās atrades un visus pieejamos datus, kas iesniegti no klīniskajiem pētījumiem, novērojumiem, literatūras publikācijām, kā arī *Kogenate Bayer* un *Helixate NexGen* kvalitātes datus attiecībā uz iespējamo inhibitoru veidošanās risku iepriekš neārstētiem pacientiem;
- PRAC ņēma vērā, ka *Kogenate Bayer/Helixate NexGen* iedarbīgums nav apšaubīts un, pamatojoties uz pieejamajiem datiem, secināja, ka pašlaik iegūtie rezultāti neapstiprina palielinātu antivielu veidošanās risku pret *Kogenate Bayer* un *Helixate NexGen*, salīdzinot ar citiem VIII faktora preparātiem iepriekš neārstētiem pacientiem ar asinsreces slimību A hemofiliju;
- PRAC uzskatīja, ka inhibitoru veidošanās biežums zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā iepriekš neārstētiem pacientiem jāmaina no "*bieži*" uz "*Joti bieži*", kā arī ieteica papildināt informāciju par zālēm, lai atspoguļotu jaunākos *RODIN* pētījuma rezultātus.

Tādēļ PRAC secināja, ka *Kogenate Bayer* un *Helixate NexGen* ieguvumu un riska attiecība, lietojot tās asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pacientiem ar A hemofiliju (iedzimtu VIII faktora deficītu), aizvien ir pozitīva, ja tiek veiktas apstiprinātās izmaiņas informācijā par zālēm.

CHMP atzinums

Saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. panta noteikumiem, ņemot vērā PRAC 2013. gada 5. decembra ieteikumu, CHMP uzskata, ka *Kogenate Bayer* un *Helixate NexGen* reģistrācijas apliecībās jāveic PRAC ieteiktās izmaiņas. Atbilstošos zāļu apraksta un lietošanas instrukcijas apakšpunktos veicamie grozījumi ir izklāstīti I un III pielikumā.