

Bilag IV

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændring af betingelserne
for markedsføringstilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

CHMP behandlede nedenstående anbefaling af 5. december 2013 fra Det Rådgivende Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelovervågning (PRAC) vedrørende proceduren i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 for Kogenate Bayer og Helixate NexGen.

Samlet resumé af den videnskabelige vurdering af Kogenate Bayer og Helixate NexGen

Kogenate Bayer og Helixate NexGen er rekombinant human antihæmofilifaktor VIII af fuld længde (octocog alfa), der produceres i nyreceller fra nyfødte hamstere. Kogenate Bayer og Helixate NexGen er indiceret til behandling og forebyggelse af blødning hos patienter med hæmofili A (kongenit faktor VIII-mangel). Lægemidlerne blev godkendt i EU den 4. august 2000.

Dannelse af inhibitorer af FVIII er den vigtigste komplikation ved substitutionsbehandling af hæmofili A. Disse antistoffer inaktiverer den prokoagulante aktivitet af FVIII og hæmmer patientens respons på FVIII-substitutionsbehandling, hvilket kan medføre livstruende blødninger og sequelae.

I 2006 konkluderedes det på et EMA-ekspertmøde¹ om FVIII-lægemidler og dannelse af inhibitorer, at der som langsigtet målsætning var behov for at indsamle sammenlignelige kliniske data om immunogeniciteten af rekombinante og plasmaderiverede FVIII-lægemidler. Indehaveren af markedsføringstilladelsen for Kogenate Bayer og Helixate NexGen støttede derfor to EU-registre:

- RODIN-registeret (Research of Determinants of Inhibitor development)/PedNet registry, og
- EUHASS-registeret (European Haemophilia Safety Surveillance System).

Begge registre indgik i risikostyringsplanen for de pågældende lægemidler.

Da resultaterne af RODIN/PedNet-undersøgelsen (S.C. Gouw et al., N. Engl. J. Med. 368, 231 (2013)) blev tilgængelige, viste de tilsyneladende (efter justering for konfunderende faktorer), at Kogenate Bayer og Helixate NexGen medførte højere risiko for inhibitordannelse hos tidligere ubehandlede patienter end en anden rekombinant antihæmofili faktor VIII.

Det tyske forbundsinstitut for vacciner og biomedicin (Paul-Ehrlich-Institut) underrettede Kommissionen om resultaterne den 1. marts 2013. Europa-Kommissionen indledte derfor en procedure i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 og anmodede agenturet om at vurdere de foreliggende data og deres betydning for benefit/risk-forholdet for de pågældende lægemidler og fremsætte en udtalelse om, hvorvidt markedsføringstilladelserne burde opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages.

Klinisk sikkerhed

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagde data fra de nævnte observationsundersøgelser om risikoen for inhibitordannelse hos tidligere ubehandlede patienter ved behandling med FVIII-lægemidler, herunder Kogenate Bayer og Helixate NexGen. Der blev ligeledes forelagt opdaterede resultater fra EUHASS-registeret.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen forelagde desuden data fra fire interventionelle kliniske undersøgelser og seks observationsundersøgelser vedrørende sikkerheden og virkningen af Kogenate Bayer og Helixate NexGen hos patienter med hæmofili A, herunder undersøgelse 200021EU og

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

100074US hos tidligere ubehandlede patienter og minimalt behandlede patienter. Disse undersøgelser var enten sponsoreret eller støttet af indehaveren af markedsføringstilladelsen.

Til støtte for ovennævnte kliniske data forelagde indehaveren af markedsføringstilladelsen endelig data vedrørende kvalitet i forbindelse med fremstillingsprocessen for Kogenate Bayer og Helixate NexGen.

Virkningen af Kogenate Bayer og Helixate NexGen er anerkendt, og PRAC gennemgik dataene vedrørende inhibitor dannelse hos tidligere ubehandlede patienter og minimalt behandlede patienter.

- Observationsundersøgelser

RODIN/PedNet undersøgelsen

RODIN/PedNet-undersøgelsen vedrørte inhibitor dannelsen hos tidligere ubehandlede patienter med svær hæmofili A, der fik rekombinante eller plasmaderiverede FVIII-lægemidler. I denne undersøgelse var forekomsten af inhibitor dannelse mellem 28,2 % og 37,7 % for alle FVIII-lægemidler. Hos patienter, der fik Kogenate Bayer og Helixate NexGen, dannede 64 ud af 183 inhibitor (37,7 %), heraf dannede 40 inhibitor med høj titer (25,2 %).

Post hoc-analyse af RODIN-undersøgelsen viste, at de tidligere ubehandlede patienter med svær hæmofili A, der fik Kogenate Bayer, var mere tilbøjelige til inhibitor dannelse end de, der fik en anden rekombinant antihæmofilifaktor VIII (justeret risikoforhold 1,60; 95 % SI: [1,08; 2,37]).

EUHASS-undersøgelsen

EUHASS-undersøgelsen blev igangsat i 2008 som en ordning til bivirkningsindberetning for patienter med medfødte blødningsforstyrrelser, herunder hæmofili A, i Europa.

PRAC gennemgik de første 3 års data. Desuden tog PRAC til efterretning en ajourføring fra de løbende EUHASS-data, der viste, at forekomsten af inhibitor mod Kogenate Bayer og Helixate NexGen var sammenlignelig med andre lægemidler. Skønt der på grund af undersøgelsens design ikke kunne justeres for kendte risikofaktorer for inhibitor dannelse, konstaterede PRAC, at 95 % sikkerhedsintervallerne for punktestimaterne af inhibitor forekomsten hos ikke tidligere behandlede patienter i betydelig grad overlappede mellem forskellige lægemidler.

- Kliniske undersøgelser, der er sponsoreret og støttet af indehaveren af markedsføringstilladelsen

Hæmofilicentre i Vesteuropa og større hæmofilicentre i Nordamerika indrullerede i alt 60 tidligere ubehandlede patienter/minimalt behandlede patienter uden præeksisterende inhibitorer i to undersøgelser (200021EU og 100074US).

Begge undersøgelser var interventionelle, prospektive, ukontrollerede undersøgelser vedrørende behandling af blødningsepisoder hos 37 tidligere ubehandlede patienter og 23 minimalt behandlede patienter med tilbageværende FVIII:C < 2 IE/dl. 5 ud af 37 (14 %) tidligere ubehandlede patienter og 4 ud af 23 (17 %) minimalt behandlede patienter, der var behandlet med Helixate NexGen, dannede inhibitor i løbet af 20 eksponeringsdage. I alt var der inhibitor dannelse hos 9 ud af 60 (15 %). Én patient var tabt for opfølgning, og én patient dannede inhibitor med lav titer under opfølgningen efter undersøgelsen.

I en observationsundersøgelse forekom inhibitor dannelse hos tidligere ubehandlede patienter med svær hæmofili A hos 64/183 (37 og 7 %) med Helixate NexGen (ved opfølgning indtil 75 eksponeringsdage).

- Data vedrørende kvalitet

Til støtte for ovennævnte kliniske data fremlagde indehaveren af markedsføringstilladelsen oplysninger om fremstillingsprocessen (dvs. vækstbetingelser og oprensning) for Kogenate Bayer og Helixate NexGen og redegjorde for alle ændringer, der har fundet sted siden undersøgelse 200021EU og 100074US.

I denne forbindelse bemærkede PRAC, at potensmærkningen af Kogenate Bayer og Helixate NexGen sker på grundlag af et ettrins-koagulationsassay i henhold til den godkendte dokumentation af produktets kvalitet, ikke det kromogene assay i henhold til den europæiske Farmakopé.

Ifølge indehaveren af markedsføringstilladelsen at der er siden udstedelse af markedsføringstilladelsen foretaget 42 ændringer i fremstillingsprocessen for KOGENATE Bayer. Ni af disse ændringer havde potentiel betydning for inhibitor dannelse.

De data, der er forelagt af markedsføringstilladelsesindehaveren, viser imidlertid, at der efter udstedelsen af markedsføringstilladelsen for Kogenate Bayer ikke har været nævneværdige ændringer i posttranslationelle ændringer, aggregationsprofil, specifik aktivitet eller hjælpestoffer, som kan have øget risikoen for gradvis inhibitor dannelse.

PRAC konstaterede, at alle parametre var inden for specifikationen, og at der ikke var nogen korrelation mellem ændringerne og hændelserne med inhibitorer.

- Konklusioner

PRAC tog stilling til resultaterne fra offentliggørelsen af RODIN/PedNet-undersøgelsen, de indledende resultater fra det europæiske register til sikkerhedsovervågning ved hæmofili (EUHASS) og alle tilgængelige data fra de forelagte kliniske undersøgelser, observationsundersøgelser, den publicerede litteratur samt data vedrørende kvaliteten af Kogenate Bayer og Helixate NexGen, hvad angår den potentielle risiko for inhibitor dannelse hos tidligere ubehandlede patienter og minimalt behandlede patienter.

PRAC fandt, at de foreliggende data stemte overens med de almindelige erfaringer, nemlig at de fleste inhibitorer dannes i løbet af de første 20 eksponeringsdage, og at de samlede data ikke giver evidens for indbyrdes forskelle mellem faktor VIII-lægemidler, hvad angår inhibitor dannelse hos tidligere ubehandlede patienter.

På anmodning af PRAC forelagde indehaveren af markedsføringstilladelsen desuden analyser af de samlede resultater vedrørende den iagttagne forekomst af inhibitorer på baggrund af undersøgelsesdesign og patientudvælgelse. PRAC bemærkede, at faktor VIII-genmutationsprofilen for patientpopulationen i disse undersøgelser (200021EU og 100074US) afspejler den typiske fordeling hos patienter med svær hæmofili A som tegn på, at der ikke var skævhed i patientrekrutteringen.

På ovenstående baggrund fandt PRAC, at den nuværende evidens ikke bekræfter en højere risiko for dannelse af antistoffer mod Kogenate Bayer og Helixate NexGen end mod andre faktor VIII-lægemidler hos ikke tidligere behandlede patienter med blødningsforstyrrelsen hæmofili A. PRAC fandt imidlertid at angivelsen af hyppigheden af inhibitor dannelse hos ikke tidligere behandlede patienter i afsnit 4.8 i produktresuméet burde ændres fra "almindelig" til "meget almindelig", og anbefalede, at produktoplysningerne endvidere ajourføres med resultater fra RODIN-undersøgelsen som led i de rutinemæssige risikominimeringsaktiviteter.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fortsat støtte RODIN/PedNet-registeret samt EUHASS-registeret i overensstemmelse med de gældende forpligtelser i risikostyringsplanen med henblik på yderligere undersøgelse af de enkelte risikofaktorer for inhibitor dannelse samt risikonedsettelse hos ikke tidligere behandlede patienter. PRAC fandt det ikke nødvendigt at ajourføre risikostyringsplanen.

Benefit / risk-forhold

I betragtning af ovenstående konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for Kogenate Bayer og Helixate NexGen til behandling og forebyggelse af blødning hos patienter med hæmofili A (kongenit faktor VIII-mangel) fortsat er positivt under forudsætning af de vedtagne ændringer af produktinformationen.

Begrundelse for ændringen af betingelserne for markedsføringstilladelserne

Ud fra følgende betragtninger:

- PRAC behandlede proceduren i henhold til artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004, for Kogenate Bayer og Helixate NexGen,
- PRAC tog i betragtning de offentliggjorte resultater af RODIN/PedNet-undersøgelsen, de indledende resultater fra det europæiske register til sikkerhedsovervågning ved hæmofili (EUHASS) og alle foreliggende data fra kliniske undersøgelser, observationsundersøgelser, den publicerede litteratur og data vedrørende kvaliteten af Kogenate Bayer og Helixate NexGen, hvad angår den potentielle risiko for inhibitordannelse hos tidligere ubehandlede patienter,
- PRAC bemærkede, at virkningen af Kogenate Bayer og Helixate NexGen ikke er draget i tvivl, og konkluderede af de foreliggende data, at de nuværende resultater ikke bekræfter en højere risiko for dannelse af antistoffer mod Kogenate Bayer og Helixate NexGen end over for andre faktor VIII-lægemidler hos tidligere ubehandlede patienter med blødningsforstyrrelsen hæmofili A,
- PRAC fandt imidlertid, at den angivne hyppighed af inhibitordannelse hos tidligere ubehandlede patienter i afsnit 4.8 af produktresuméet burde ændres fra "almindelig" til "meget almindelig", og anbefalede desuden, at produktinformationen ajourføres, så den afspejler de seneste resultater fra RODIN-undersøgelsen,

konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for Kogenate Bayer og Helixate NexGen til behandling og forebyggelse af blødning hos patienter med hæmofili A (kongenit faktor VIII-mangel) fortsat er positivt under forudsætning af de vedtagne ændringer af produktinformationen.

CHMP's udtalelse

I henhold til bestemmelserne i artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004 og efter gennemgang af PRAC's anbefaling af 5. december 2013 er CHMP af den opfattelse, at markedsføringstilladelserne for Kogenate Bayer og Helixate NexGen bør ændres som anbefalet af PRAC. Ændringerne af de pågældende afsnit i produktresuméet og indlægssedlen fremgår af bilag I og III.