

Anhang IV

**Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Begründung für die Änderung
der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen**

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP berücksichtigte die folgende Empfehlung des PRAC vom 5. Dezember 2013 bezüglich des Verfahrens gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 in Bezug auf Kogenate Bayer und Helixate NexGen.

Komplette Zusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung von Kogenate Bayer und Helixate NexGen (siehe Anhang A)

Bei Kogenate Bayer und Helixate NexGen handelt es sich um rekombinanten humanen antihämophilen Faktor VIII in voller Länge (Octocog alfa), der durch Baby-Hamster-Nierenzellen (BHK-Zellen) hergestellt wird. Kogenate Bayer/Helixate NexGen werden für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) angewendet. Diese Arzneimittel wurden in der Europäischen Union am 4. August 2000 zugelassen.

Die Entwicklung von Inhibitoren gegen Faktor VIII ist die bedeutendste Komplikation der Ersatztherapie für Hämophilie A. Diese Antikörper inaktivieren die prokoagulatorische Wirkung von FVIII und hemmen das Ansprechen der Patienten auf die FVIII-Ersatztherapie, was zu lebensbedrohlichen Blutungen und Folgeschäden führen kann.

Im Jahr 2006 kam man bei einem EMA-Expertentreffen¹ zum Thema FVIII-Produkte und Inhibitorentwicklung zu dem Schluss, dass die Erfassung vergleichbarer klinischer Daten zur Immunogenität von rekombinanten und aus Plasma gewonnenen FVIII-Produkten als langfristiges Ziel notwendig ist. Daher unterstützte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) für Kogenate Bayer und Helixate NexGen zwei EU-Register:

- RODIN (Research of Determinants of Inhibitor development)/PedNet; und
- EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance System).

Beide Register waren Teil des Risikomanagementplans (RMP) der jeweiligen Arzneimittel.

Die Ergebnisse der Studie RODIN/PedNet (*S. C. Gouw et al., N. Engl. J. Med. 368, 231 (2013)*) wurden zur Verfügung gestellt und wiesen scheinbar darauf hin, dass Kogenate Bayer/Helixate NexGen im Vergleich zu einem anderen rekombinanten antihämophilen Faktor VIII nach Adjustierung für Störfaktoren bei zuvor unbehandelten Patienten mit einem erhöhten Risiko für die Bildung von Inhibitoren assoziiert ist.

Das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel (Deutschland) informierte die Kommission am 1. März 2013 über die Ergebnisse. Daher leitete die Europäische Kommission ein Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ein und ersuchte die Agentur, die verfügbaren Daten und ihre Auswirkungen auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis der betroffenen Arzneimittel zu bewerten und ein Gutachten darüber zu erstellen, ob die Genehmigungen für das Inverkehrbringen aufrechterhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollten.

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

Klinische Sicherheit

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen lieferte Daten zu den oben genannten Beobachtungsstudien im Hinblick auf das Risiko für eine Inhibitorentwicklung bei zuvor unbehandelten Patienten, die FVIII-Produkte, einschließlich KOGENATE Bayer/Helixate NexGen, erhalten hatten. Aktualisierte Ergebnisse aus dem EUHASS-Register wurden ebenfalls bereitgestellt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen reichte auch Daten aus vier interventionellen klinischen Prüfungen und sechs Beobachtungsstudien ein, welche die Sicherheit und Wirksamkeit von Kogenate Bayer/Helixate NexGen bei Patienten mit Hämophilie A untersuchten, einschließlich der Studien 200021EU und 100074US bei zuvor unbehandelten Patienten und minimal behandelten Patienten. Diese Studien wurden vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen entweder gesponsert oder unterstützt.

Abschließend zur Unterstützung der oben erwähnten klinischen Daten stellte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Qualitätsdaten in Bezug auf das Herstellungsverfahren von Kogenate Bayer und Helixate NexGen bereit.

Die Wirksamkeit von Kogenate Bayer/Helixate NexGen ist anerkannt und der PRAC überprüfte die Daten im Zusammenhang mit der Entwicklung von Inhibitoren bei zuvor unbehandelten Patienten und minimal behandelten Patienten.

- Beobachtungsstudien

Studie RODIN/PedNet

Das Ziel der Studie RODIN/PedNet war, die Inhibitorentwicklung bei zuvor unbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A zu untersuchen, die rekombinante oder aus Plasma gewonnene FVIII-Produkte erhalten hatten. In dieser Studie lag die Inzidenz der Inhibitorentwicklung für alle FVIII-Produkte zwischen 28,2 % und 37,7 %. Bei Patienten, die KOGENATE Bayer/Helixate NexGen erhalten hatten, entwickelten 64 von 183 einen Inhibitor (37,7 %), von denen 40 einen hochtitrigen Inhibitor (25,2 %) aufwiesen.

Eine Post-hoc-Analyse der Studie RODIN zeigte, dass zuvor unbehandelte Patienten mit schwerer Hämophilie A, die Kogenate Bayer erhalten hatten, eher Inhibitoren entwickelten als jene, die einen anderen rekombinanten antihämophilen Faktor VIII erhalten hatten (angepasster Hazard Ratio 1,60; 95%-KI: 1,08-2,37).

Studie EUHASS

Die Studie EUHASS wurde im Jahr 2008 als ein Meldesystem für unerwünschte Ereignisse für Patienten mit angeborenen Blutungsstörungen, einschließlich Hämophilie A, in Europa eingerichtet.

Der PRAC überprüfte die vorläufigen Dreijahresdaten. Darüber hinaus nahm der PRAC eine Aktualisierung der laufenden EUHASS-Daten zur Kenntnis. Die Ergebnisse zeigten eine Inhibitorinzidenz für Kogenate Bayer und Helixate NexGen, die mit anderen Arzneimitteln vergleichbar ist: Während aufgrund des Studiendesigns keine Adjustierung für die bekannten Risikofaktoren für Inhibitorentwicklung durchgeführt werden konnte, stellte der PRAC fest, dass die 95%-KI der Punktschätzungen der Inhibitorinzidenz bei zuvor unbehandelten Patienten bei den verschiedenen Arzneimitteln im Wesentlichen überlappten.

- Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen sponserte und unterstützte klinische Prüfungen

Hämophilie-Zentren in Westeuropa und größere Hämophilie-Zentren in Nordamerika nahmen insgesamt 60 zuvor unbehandelte Patienten/minimal behandelte Patienten ohne bereits bestehende Inhibitoren in zwei Studien auf (200021EU und 100074US).

Diese beiden interventionellen Studien wurden als prospektive, unkontrollierte Studien für die Behandlung von Blutungsepisoden bei 37 zuvor unbehandelten Patienten und 23 minimal behandelten Patienten mit residualem FVIII:C <2 IE/dl durchgeführt. Fünf von 37 (14 %) zuvor unbehandelten Patienten und vier von 23 (17 %) minimal behandelten Patienten, die mit Helixate NexGen behandelt wurden, entwickelten innerhalb von 20 ET (Expositionstage) Inhibitoren. Insgesamt 9 von 60 (15 %) entwickelten Inhibitoren. Ein Patient konnte nicht nachuntersucht werden und ein Patient entwickelte einen niedrigtitrigen Inhibitor während der Nachbeobachtungsphase nach der Studie.

In einer Beobachtungsstudie betrug die Inzidenz der Inhibitorentwicklung bei zuvor unbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A unter Helixate NexGen 64/183 (37,7 %) (Nachbeobachtung von bis zu 75 Expositionstagen).

- Qualitätsdaten

Zur Unterstützung der oben genannten klinischen Daten lieferte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Informationen in Bezug auf den Herstellungsprozess (d. h. Wachstumsbedingungen, Aufreinigung) von Kogenate Bayer/Helixate NexGen und erörterte jegliche Änderungen, die seit den Studien 200021EU und 100074US vorgenommen wurden.

In diesem Zusammenhang stellte der PRAC fest, dass die für Kogenate Bayer und Helixate NexGen angegebene Stärke gemäß der zugelassenen Qualitätsdokumentation für das Arzneimittel auf einem One-Stage-Assay zur Untersuchung der Blutgerinnung und nicht wie im Europäischen Arzneibuch auf einem chromogenen Assay basiert.

Laut dem Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wurden seit den Genehmigungen für das Inverkehrbringen 42 Änderungen am Herstellungsprozess von KOGENATE Bayer vorgenommen. Neun dieser Änderungen hatten potenzielle Auswirkungen auf die Inhibitorbildung.

Allerdings weisen die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgestellten Daten darauf hin, dass seit der Genehmigung für das Inverkehrbringen von Kogenate Bayer keine wesentlichen Änderungen an den posttranslationalen Modifikationen, dem Aggregationsprofil, der spezifischen Aktivität oder Hilfsstoffen vorgenommen wurden, die das Risiko für die Entwicklung von Inhibitoren im Laufe der Zeit erhöht haben könnten.

Der PRAC stellte fest, dass alle Parameter innerhalb der Spezifikationsgrenzen lagen und keine Korrelation zwischen den Änderungen und Inhibitor-Ereignissen bestand.

- Schlussfolgerungen

Der PRAC berücksichtigte Ergebnisse aus der Veröffentlichung der Studie RODIN/PedNet, die vorläufigen Ergebnisse des Registers European Haemophilia Safety Surveillance System (EUHASS) und alle eingereichten verfügbaren Daten aus klinischen Prüfungen, Beobachtungsstudien und der veröffentlichten Literatur sowie Qualitätsdaten für Kogenate Bayer und Helixate NexGen in Bezug auf ihr potenzielles Risiko zur Bildung von Inhibitoren bei zuvor unbehandelten Patienten und minimal behandelten Patienten.

Der PRAC war der Ansicht, dass die verfügbaren Daten im Einklang mit der allgemeinen Erfahrung stehen, sich die meisten Inhibitoren innerhalb der ersten 20 ET entwickeln und die Gesamtdaten nicht belegen, dass sich die einzelnen Faktor-VIII-Produkte in Bezug auf die Entwicklung von Inhibitoren bei zuvor unbehandelten Patienten untereinander unterscheiden.

Darüber hinaus lieferte der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen auf Anfrage des PRAC Analysen der Gesamtergebnisse bezüglich der beobachteten Inhibitoreninzidenz im Hinblick auf das Studiendesign und die Patientenauswahl. Der PRAC stellte fest, dass das Faktor-VIII-Genmutationsprofil dieser Studienpopulation (in den Studien 200021EU und 100074US) die typische Verteilung, die bei Patienten mit schwerer Hämophilie A zu beobachten ist, widerspiegelt, was darauf hinweist, dass es bei der Patientenrekrutierung zu keinen Verzerrungen gekommen ist.

Angesichts der obigen Ausführungen stimmte der PRAC überein, dass die aktuelle Evidenz im Vergleich mit anderen Faktor-VIII-Produkten kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Antikörpern gegen Kogenate Bayer und Helixate NexGen bei zuvor unbehandelten Patienten mit der Blutungsstörung Hämophilie A bestätigt. Jedoch war der PRAC der Auffassung, dass die Häufigkeit der Inhibitorentwicklung bei zuvor unbehandelten Patienten im Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von „häufig“ zu „sehr häufig“ geändert werden sollte, und empfahl außerdem, dass die Produktinformationen in Hinblick auf die Ergebnisse der Studie RODIN im Rahmen der Routine-Maßnahmen zur Risikominimierung aktualisiert werden sollten.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen wird die Register RODIN/PedNet und EUHASS gemäß den aktuellen Verpflichtungen, die im RMP definiert sind, weiterhin unterstützen, um individuelle Risikofaktoren für die Inhibitorentwicklung und eine Risikominimierung bei zuvor unbehandelten Patienten näher zu untersuchen. Eine Aktualisierung des RMP wurde vom PRAC nicht als notwendig erachtet.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Unter Berücksichtigung der obigen Ausführungen kam der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Kogenate Bayer und Helixate NexGen für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen an den Produktinformationen weiterhin positiv ist.

Begründung für die Änderung der Bedingungen für die Genehmigungen für das Inverkehrbringen

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC berücksichtige das Verfahren gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 für Kogenate Bayer und Helixate NexGen (siehe Anhänge A).
- Der PRAC berücksichtigte die Veröffentlichung der Ergebnisse der Studie RODIN/PedNet, die vorläufigen Ergebnisse des Registers European Haemophilia Safety Surveillance System (EUHASS) und alle eingereichten verfügbaren Daten aus klinischen Prüfungen, Beobachtungsstudien und der veröffentlichten Literatur sowie Qualitätsdaten für Kogenate Bayer und Helixate NexGen in Bezug auf ihr potenzielles Risiko zur Bildung von Inhibitoren bei zuvor unbehandelten Patienten.
- Der PRAC stellte fest, dass die Wirksamkeit von Kogenate Bayer/Helixate NexGen nicht in Frage gestellt ist, und kam auf der Grundlage der verfügbaren Daten zum Schluss, dass die aktuellen Ergebnisse im Vergleich zu anderen Faktor-VIII-Produkten kein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Antikörpern gegen Kogenate Bayer und Helixate NexGen bei zuvor unbehandelten Patienten mit der Blutungsstörung Hämophilie A bestätigen.
- Der PRAC war jedoch der Ansicht, dass die Häufigkeit der Inhibitorentwicklung bei zuvor unbehandelten Patienten im Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels von „häufig“ zu „sehr häufig“ geändert werden sollte, und empfahl außerdem, dass die Produktinformationen die aktuellsten Ergebnisse der Studie RODIN widerspiegeln sollten –

kam der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Kogenate Bayer und Helixate NexGen für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen an den Produktinformationen weiterhin positiv ist.

Gutachten des CHMP

Gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 ist der CHMP unter Berücksichtigung der Empfehlung des PRAC vom 5. Dezember 2013 der Ansicht, dass die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von Kogenate Bayer und Helixate NexGen wie vom PRAC empfohlen geändert werden sollten (siehe Anhang A). Die Änderungen der entsprechenden Abschnitte der Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilagen sind in Anhang I und III aufgeführt.