

## **Παράρτημα IV**

**Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων των  
αδειών κυκλοφορίας**

## Επιστημονικά πορίσματα

Η CHMP έλαβε υπόψη τις συστάσεις της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) που αναφέρονται ακολούθως, οι οποίες διατυπώθηκαν στις 5 Δεκεμβρίου 2013 στο πλαίσιο της διαδικασίας δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 για το Kogenate Bayer και το Helixate NexGen.

### Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης του Kogenate Bayer και του Helixate NexGen (βλ. Παράρτημα Α)

Το Kogenate Bayer και το Helixate NexGen είναι ανασυνδυασμένοι αντισταθμιστικοί ανθρώπινοι παράγοντες VIII (οκτοκόγη άλφα) πλήρους αλληλουχίας που παράγονται από νεφρική κύτταρα κρινητού πολύ νεαρής ηλικίας. Τα Kogenate Bayer/Helixate NexGen ενδείκνυνται για τη θεραπεία και την πρόληψη της αιμορραγίας σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α (συγγενής ανεπάρκεια του παράγοντα VIII). Τα εν λόγω προϊόντα έλαβαν έγκριση στην Ευρωπαϊκή Ένωση στις 04 Αυγούστου 2000.

Η ανάπτυξη αποκλειστών του παράγοντα FVIII είναι η πιο σημαντική επιπλοκή της θεραπείας υποκατάστασης της αιμορροφιλίας Α. Τα αντισώματα αυτά αδρανοποιούν την προπηκτική δραστηριότητα του παράγοντα FVIII και αναστέλλουν την απόκριση του ασθενή στη θεραπεία υποκατάστασης του παράγοντα FVIII, γεγονός που ενδέχεται να έχει ως αποτέλεσμα απειλητικές για τη ζωή αιμορραγίες και επακόλουθες βλάβες.

Το 2006, μετά από συνεδρίαση, η ομάδα εμπειρογνομόνων του EMA<sup>1</sup> για τα προϊόντα του παράγοντα FVIII και την ανάπτυξη αποκλειστών, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει ανάγκη συλλογής συγκρίσιμων κλινικών δεδομένων σχετικά με την ανοσογονικότητα των ανασυνδυασμένων και προερχόμενων από το πλάσμα προϊόντων του παράγοντα FVIII στο πλαίσιο μακροχρόνιας χρήσης. Κατόπιν τούτου, ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) του Kogenate Bayer και του Helixate NexGen υποστήριξε τη δημιουργία δύο μητρώων στην ΕΕ:

- του μητρώου RODIN (Research of Determinants of Inhibitor development, Έρευνα σχετικά με την ανάπτυξη αποκλειστών επιτόπων)/PedNet και

- του μητρώου EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance System, Ευρωπαϊκό σύστημα επιτήρησης ασφάλειας ασθενών με αιμορροφιλία).

Αμφότερα τα μητρώα αποτέλεσαν μέρος του σχεδίου διαχείρισης κινδύνου των αντίστοιχων προϊόντων.

Τα αποτελέσματα της μελέτης RODIN/PedNet (*S. C. Gouw et al., N. Engl. J. Med. 368, 231 (2013)*) κατέστησαν διαθέσιμα και, καθώς φαίνεται, υποδηλώνουν ότι τα Kogenate Bayer/Helixate NexGen σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αποκλειστών σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία, σε σύγκριση με άλλον ανασυνδυασμένο αντισταθμιστικό παράγοντα VIII, μετά την προσαρμογή των παραγόντων σύγχυσης.

Το Federal Institute for Vaccines and Biomedicines (Ομοσπονδιακό Ινστιτούτο Εμβολίων και Βιοφαρμάκων, Γερμανία) κοινοποίησε στην Επιτροπή τα ευρήματα την 1η Μαρτίου 2013. Ακολούθως, η Ευρωπαϊκή Επιτροπή κίνησε διαδικασία δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004 και ζήτησε από τον Οργανισμό να αξιολογήσει τα διαθέσιμα δεδομένα και τον αντίκτυπό τους στη σχέση οφέλους-κινδύνου των συγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων, καθώς επίσης και να διατυπώσει τη γνώμη του σχετικά με το εάν οι άδειες κυκλοφορίας πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν.

<sup>1</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2009/11/WC500015512.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500015512.pdf)

## **Κλινική ασφάλεια**

Ο ΚΑΚ υπέβαλε δεδομένα από τις προαναφερθείσες μελέτες παρατήρησης σχετικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης αποκλειστών σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και έλαβαν προϊόντα του παράγοντα FVIII, περιλαμβανομένων των KOGENATE Bayer/Helixate NexGen. Επίσης, υποβλήθηκαν επικαιροποιημένα αποτελέσματα από το μητρώο EUHASS.

Ο ΚΑΚ υπέβαλε επίσης δεδομένα από τέσσερις παρεμβατικές κλινικές δοκιμές και έξι μελέτες παρατήρησης, οι οποίες διερεύνησαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα του Kogenate Bayer και του Helixate NexGen σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α, μεταξύ των οποίων και οι μελέτες 200021EU και 100074US σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και σε ασθενείς που έλαβαν ελάχιστη θεραπεία. Οι εν λόγω μελέτες διενεργήθηκαν με τη χρηματοδότηση ή υποστήριξη του ΚΑΚ.

Τέλος, προς στήριξη των προαναφερθέντων κλινικών δεδομένων, ο ΚΑΚ υπέβαλε ποιοτικά δεδομένα σχετικά με τη διαδικασία παρασκευής του Kogenate Bayer και του Helixate Nexgen.

Η αποτελεσματικότητα του Kogenate Bayer και του Helixate NexGen είναι αναγνωρισμένη και η PRAC εξέτασε τα δεδομένα που σχετίζονται με την ανάπτυξη αποκλειστών σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία καθώς και σε ασθενείς που έλαβαν ελάχιστη θεραπεία.

- Μελέτες παρατήρησης

### Μελέτη RODIN/PedNet

Στόχος της μελέτης RODIN/Pednet ήταν να εξετάσει την ανάπτυξη αποκλειστών σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και έπασχαν από σοβαρή αιμορροφιλία Α, χορηγώντας σε αυτούς ανασυνδυσασμένα ή παραγόμενα από πλάσμα προϊόντα του παράγοντα FVIII. Στη συγκεκριμένη μελέτη η συχνότητα ανάπτυξης αποκλειστών κυμαινόταν από 28,2% έως 37,7% για όλα τα προϊόντα του παράγοντα FVIII. Στους ασθενείς που έλαβαν KOGENATE Bayer/Helixate NexGen, 64 από τους 183 ανέπτυξαν αποκλειστή (37,7%), εκ των οποίων 40 εμφάνισαν υψηλό τίτλο αποκλειστή (25,2%).

Οι εκ των υστέρων αναλύσεις της μελέτης RODIN έδειξαν ότι οι ασθενείς με σοβαρή αιμορροφιλία Α που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και έλαβαν Kogenate Bayer είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης αποκλειστών σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν άλλον ανασυνδυσασμένο αντιαιμορροφιλικό παράγοντα VIII (προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου: 1,60, για ΔΕ 95%: 1,08 -2,37).

### Μελέτη EUHASS

Η μελέτη EUHASS καθιερώθηκε το 2008 ως σύστημα αναφοράς στην Ευρώπη για τις ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με κληρονομικές αιμορραγικές διαταραχές, περιλαμβανομένης της αιμορροφιλίας Α.

Η PRAC εξέτασε τα προκαταρκτικά δεδομένα τριών ετών. Επιπλέον, η PRAC έλαβε υπόψη τα επικαιροποιημένα δεδομένα από την εν εξελίξει μελέτη EUHASS. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η συχνότητα ανάπτυξης αποκλειστών για το Kogenate Bayer και το Helixate Nexgen ήταν συγκρίσιμη με αυτήν άλλων προϊόντων: καθώς δεν μπορούσε να πραγματοποιηθεί καμία προσαρμογή των γνωστών παραγόντων κινδύνου ανάπτυξης αποκλειστών λόγω του σχεδιασμού της μελέτης, η PRAC επεσήμανε ότι μεταξύ των προϊόντων το ΔΕ 95 % των σημειακών εκτιμήσεων της συχνότητας ανάπτυξης αποκλειστών σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία αλληλοεπικαλυπτόταν σε σημαντικό βαθμό.

- Κλινικές δοκιμές με τη χρηματοδότηση ή την υποστήριξη του ΚΑΚ

Τα κέντρα αιμορροφιλίας στη Δυτική Ευρώπη, καθώς και μεγάλα κέντρα αιμορροφιλίας στη Βόρεια Αμερική, ενέταξαν σε δύο μελέτες (200021EU και 100074US) συνολικά 60 ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία/είχαν λάβει ελάχιστη θεραπεία χωρίς προϋπάρχοντες αποκλειστές.

Οι δύο αυτές παρεμβατικές μελέτες διενεργήθηκαν ως προοπτικές, μη ελεγχόμενες δοκιμές, για τη θεραπεία αιμορραγικών επεισοδίων σε 37 ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και σε 23 ασθενείς που είχαν λάβει ελάχιστη θεραπεία με υπολειμματικό παράγοντα FVIII:C < 2 IU/dl. Πέντε από τους 37 (14%) ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και 4 από τους 23 (17%) ασθενείς που είχαν λάβει ελάχιστη θεραπεία και οι οποίοι έλαβαν Helixate NexGen εμφάνισαν αποκλειστές μετά από έκθεση 20 ημερών. Συνολικά, 9 από τους 60 (15%) ανέπτυξαν αποκλειστές. Ένας ασθενής δήλωσε αδυναμία παρακολούθησης της μελέτης και ένας άλλος εμφάνισε αποκλειστική χαμηλού τίτλου κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μετά την ολοκλήρωση της μελέτης.

Σε μία μελέτη παρατήρησης, η συχνότητα ανάπτυξης αποκλειστών σε ασθενείς με σοβαρή αιμορροφιλία A που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία ήταν 64/183 (37,7%) με το Helixate NexGen (παρακολούθηση για έως και 75 ημέρες έκθεσης).

- Ποιοτικά δεδομένα

Προς στήριξη των προαναφερθέντων κλινικών δεδομένων, ο ΚΑΚ υπέβαλε πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία παρασκευής (ήτοι συνθήκες ανάπτυξης, καθαρισμός) του Kogenate Bayer και του Helixate Nexgen, ενώ ενημέρωσε και για όλες τις αλλαγές που έλαβαν χώρα μετά τη διενέργεια των μελετών 200021EU και 100074US.

Σε αυτό το πλαίσιο, η PRAC επεσήμανε ότι η δραστηριότητα του Kogenate Bayer και του Helixate Nexgen χαρακτηρίζεται με βάση μια δοκιμή πήξης ενός σταδίου, σύμφωνα με τα εγκεκριμένα έγγραφα τεκμηρίωσης της ποιότητας του προϊόντος και όχι με βάση την ανάλυση με χρωμογόνο της Ευρωπαϊκής Φαρμακοποιίας.

Σύμφωνα με τον ΚΑΚ, από τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας και μετά, έχουν πραγματοποιηθεί 42 αλλαγές στη διαδικασία παρασκευής του KOGENATE Bayer. Εννέα από αυτές τις αλλαγές είχαν δυνητικό αντίκτυπο στην ανάπτυξη αποκλειστών.

Ωστόσο, τα δεδομένα που υπέβαλε ο ΚΑΚ υποδεικνύουν ότι μετά τη χορήγηση της άδειας κυκλοφορίας δεν υπάρχουν σημαντικές αλλαγές στις μετα-μεταφραστικές τροποποιήσεις, στην εικόνα συσσωμάτωσης, στην ειδική δραστηριότητα ή στα έκδοχα του Kogenate Bayer οι οποίες θα μπορούσαν να αυξήσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης αποκλειστών με την πάροδο του χρόνου.

Η PRAC επεσήμανε ότι όλες οι παράμετροι ενέπιπταν εντός των προδιαγραφών, καθώς και ότι δεν υπάρχει συσχετισμός μεταξύ των αλλαγών και των περιστατικών ανάπτυξης αποκλειστών.

- Πορίσματα

Η PRAC εξέτασε τα αποτελέσματα της δημοσίευσης της μελέτης RODIN/PedNet, τα προκαταρκτικά ευρήματα του μητρώου European Haemophilia Safety Surveillance System (EUHASS), όλα τα διαθέσιμα δεδομένα που υποβλήθηκαν από κλινικές δοκιμές, μελέτες παρατήρησης, από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, καθώς και τα ποιοτικά δεδομένα για το Kogenate Bayer και το Helixate NexGen σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο ανάπτυξης αποκλειστών σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και σε ασθενείς που έλαβαν ελάχιστη θεραπεία.

Η PRAC διατύπωσε τη γνώμη ότι τα διαθέσιμα δεδομένα είναι συνεπή προς τη γενική εμπειρία και οι περισσότεροι αποκλειστές αναπτύσσονται εντός των 20 πρώτων ημερών έκθεσης, καθώς και ότι από τα συνολικά δεδομένα δεν αποδεικνύεται ότι τα προϊόντα του παράγοντα VIII διαφέρουν μεταξύ τους σε ό,τι αφορά την ανάπτυξη αποκλειστών σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία.

Επιπλέον, κατόπιν αιτήματος της PRAC, ο ΚΑΚ υπέβαλε αναλύσεις των συνολικών αποτελεσμάτων σχετικά με την παρατηρηθείσα συχνότητα ανάπτυξης αποκλειστών βάσει του σχεδιασμού της μελέτης και της επιλογής ασθενών. Η PRAC επεσήμανε ότι η εικόνα μετάλλαξης γονιδίου του παράγοντα VIII των εν λόγω υπό μελέτη πληθυσμών (στις μελέτες 200021EU και 100074US) αντανάκλα την τυπική κατανομή που παρατηρείται σε ασθενείς με σοβαρή αιμορροφιλία Α, γεγονός που υποδεικνύει ότι δεν υπήρξε κανένα σφάλμα στη στρατολόγηση των ασθενών.

Λαμβανομένων υπόψη των ανωτέρω, η PRAC συμφώνησε ότι οι τρέχουσες αποδείξεις δεν επιβεβαιώνουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αντισωμάτων έναντι του Kogenate Bayer και του Helixate NexGen σε σύγκριση με άλλα προϊόντα παράγοντα VIII σε ασθενείς που πάσχουν από την αιμορραγική διαταραχή αιμορροφιλία Α και οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία. Ωστόσο, η PRAC έκρινε ότι η συχνότητα ανάπτυξης αποκλειστών σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία πρέπει να τροποποιηθεί στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ από «*συχνή*» σε «*πολύ συχνή*» και, επίσης, εισηγήθηκε την επικαιροποίηση των πληροφοριών του προϊόντος με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης RODIN ως μέρος των συνήθων δραστηριοτήτων ελαχιστοποίησης του κινδύνου.

Ο ΚΑΚ θα συνεχίσει να υποστηρίζει το μητρώο RODIN/PedNet και το μητρώο EUHASS, σύμφωνα με τις ισχύουσες υποχρεώσεις που ορίζονται στο ΣΔΚ, για την περαιτέρω διερεύνηση των μεμονωμένων παραγόντων κινδύνου ανάπτυξης αποκλειστών και την ελαχιστοποίηση του κινδύνου σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία. Η PRAC έκρινε ότι δεν απαιτείται επικαιροποίηση του ΣΔΚ.

### **Σχέση οφέλους-κινδύνου**

Έχοντας λάβει υπόψη τα ανωτέρω, η PRAC απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Kogenate Bayer και του Helixate NexGen που ενδείκνυνται για τη θεραπεία και την πρόληψη της αιμορραγίας σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α (συγγενής ανεπάρκεια του παράγοντα VIII) παραμένει θετική με την επιφύλαξη των συμφωνηθεισών αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

## Λόγοι της τροποποίησης των όρων των αδειών κυκλοφορίας

Εκτιμώντας ότι,

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ 726/2004 για το Kogenate Bayer και το Helixate NexGen (βλ. Παραρτήματα Α).
- Η PRAC εξέτασε τα δημοσιευμένα αποτελέσματα της μελέτης RODIN/PedNet, τα προκαταρκτικά ευρήματα του μητρώου European Haemophilia Safety Surveillance System (EUHASS), όλα τα διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές δοκιμές, μελέτες παρατήρησης και από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, καθώς και τα ποιοτικά δεδομένα για το Kogenate Bayer και το Helixate NexGen σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο ανάπτυξης αποκλειστών σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία.
- Η PRAC επεσήμανε ότι η αποτελεσματικότητα του Kogenate Bayer και του Helixate NexGen δεν αμφισβητείται και, σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, απεφάνθη ότι τα τρέχοντα αποτελέσματα δεν επιβεβαιώνουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αντισωμάτων έναντι του Kogenate Bayer και του Helixate NexGen σε σύγκριση με άλλα προϊόντα του παράγοντα VIII σε ασθενείς που πάσχουν από αιμορραγική διαταραχή αιμορροφιλία Α και οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία.
- Η PRAC έκρινε ότι η συχνότητα ανάπτυξης αποκλειστών σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία πρέπει να τροποποιηθεί στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ από «*συχνή*» σε «*πολύ συχνή*» και, επίσης, εισηγήθηκε την επικαιροποίηση των πληροφοριών του προϊόντος ώστε να αντανακλούν τα πλέον πρόσφατα αποτελέσματα της μελέτης RODIN.

Ως εκ τούτου, η PRAC απεφάνθη ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του Kogenate Bayer και του Helixate NexGen που ενδείκνυνται για τη θεραπεία και την πρόληψη της αιμορραγίας σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α (συγγενής ανεπάρκεια του παράγοντα VIII) παραμένει θετική με την επιφύλαξη των συμφωνηθεισών αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

## Γνώμη της CHMP

Σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, η CHMP, λαμβάνοντας υπόψη τη σύσταση της PRAC της 5ης Δεκεμβρίου 2013, διατύπωσε τη γνώμη ότι οι άδειες κυκλοφορίας του Kogenate Bayer και του Helixate NexGen πρέπει να τροποποιηθούν σύμφωνα με τη σύσταση της PRAC (βλ. Παράρτημα Α). Οι τροποποιήσεις των αντίστοιχων παραγράφων της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος και του φύλλου οδηγιών χρήσης παρατίθενται στα Παραρτήματα I και III.