

## **Anexo IV**

### **Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización**

## Conclusiones científicas

El CHMP estudió la siguiente recomendación del PRAC de fecha 5 de diciembre de 2013 relativa al procedimiento conforme al artículo 20 del Reglamento (CE) nº 726/2004 para Kogenate Bayer y Helixate NexGen.

### Resumen general de la evaluación científica de Kogenate Bayer y Helixate NexGen

(ver Anexo A)

Kogenate Bayer y Helixate NexGen contienen el factor VIII antihemofílico humano recombinante completo (octocog alfa) producido en células renales de crías de hámster (BHK). Kogenate Bayer y Helixate NexGen están indicados para el tratamiento y la profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII). Estos productos se aprobaron en la Unión Europea el 4 de agosto de 2000.

La formación de inhibidores del FVIII es la complicación más importante de la terapia de sustitución para la hemofilia A. Estos anticuerpos inactivan la actividad procoagulante del FVIII e inhiben la respuesta de los pacientes a la terapia de sustitución con FVIII, lo que puede provocar hemorragias potencialmente mortales y secuelas.

En 2006, en una reunión de expertos de la EMA<sup>1</sup> sobre medicamentos con FVIII y la formación de inhibidores, se llegó a la conclusión de que era necesario recopilar datos clínicos comparativos sobre la inmunogenicidad de los medicamentos con FVIII recombinante y derivado de plasma como objetivo a largo plazo. Por ello, el titular de la autorización de comercialización (TAC) de Kogenate Bayer y Helixate NexGen apoyó dos registros comunitarios:

- el registro RODIN (*Research of Determinants of Inhibitor development* o Investigación de determinantes de la formación de inhibidores)/PedNet; y
- el registro EUHASS (*European Haemophilia Safety Surveillance System* o Sistema europeo de vigilancia de la seguridad en la hemofilia).

Ambos registros formaban parte del plan de gestión de riesgos de los productos respectivos.

Los resultados del estudio RODIN/PedNet (*S. C. Gouw et al., N. Engl. J. Med. 368, 231 (2013)*) publicados parecían indicar que Kogenate Bayer/Helixate NexGen estaban asociados a un mayor riesgo de formación de inhibidores en los pacientes no tratados previamente (PNTP) en comparación con otro factor VIII antihemofílico recombinante, después de ajustar por los factores de confusión.

El Instituto Federal de Vacunas y Biomedicinas (Alemania) informó a la Comisión sobre los hallazgos el 1 de marzo de 2013. Por ello, la Comisión Europea (CE) inició un procedimiento de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) nº 726/2004 y solicitó a la Agencia que evaluara los datos disponibles y su repercusión sobre la relación riesgo/beneficio de los medicamentos en cuestión y que emitiera un dictamen sobre si las autorizaciones de comercialización se debían mantener, modificar, suspender o revocar.

---

<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)

## Seguridad clínica

El TAC presentó datos sobre los estudios de observación mencionados anteriormente relativos al riesgo de formación de inhibidores en los PNTP tratados con medicamentos con FVIII, como por ejemplo KOGENATE Bayer/Helixate NexGen. También se presentaron los resultados actualizados del registro EUHASS.

El TAC presentó además datos de cuatro ensayos clínicos intervencionistas y seis estudios de observación, en los que se investigó la seguridad y eficacia de Kogenate Bayer/Helixate NexGen en pacientes con hemofilia A, entre los que se incluían los estudios 200021EU y 100074US en PNTP y en pacientes con tratamiento mínimo (PTM). Estos estudios fueron patrocinados o financiados por el TAC.

Finalmente, en apoyo de los datos clínicos mencionados, el TAC presentó datos sobre calidad relativos al proceso de fabricación de Kogenate Bayer y Helixate Nexgen.

Se reconoció la eficacia de Kogenate Bayer/Helixate NexGen y el PRAC revisó los datos relativos a la formación de inhibidores en los PNTP y PTM.

- Estudios de observación

### Estudio RODIN/PedNet

El objetivo del estudio RODIN/Pednet fue examinar la presencia de inhibidores en los PNTP con hemofilia A grave a quienes se administran medicamentos con FVIII recombinante o derivado de plasma. En este estudio, la incidencia de la formación de inhibidores osciló entre el 28,2 % y el 37,7 % para todos los medicamentos con FVIII. De los 183 pacientes a los que se administró KOGENATE Bayer/Helixate NexGen, se detectó un inhibidor en 64 (37,7 %) y de ellos 40 presentaron títulos altos (25,2 %).

El análisis *post hoc* del estudio RODIN demostró que los PNTP con hemofilia A grave tratados con Kogenate Bayer tenían una probabilidad mayor de presentar inhibidores que los tratados con otro factor VIII antihemofílico recombinante (cociente de riesgo ajustado: 1,60; IC del 95 %: 1,08 - 2,37).

### Estudio EUHASS

El estudio EUHASS se estableció en 2008 como sistema de notificación de acontecimientos adversos para los pacientes con trastornos hemorrágicos congénitos, como la hemofilia A, en Europa.

El PRAC revisó los datos preliminares a tres años. Además, el PRAC estudió una actualización de los datos del EUHASS, todavía en curso, y los resultados demostraron que la incidencia de inhibidores para Kogenate Bayer y Helixate Nexgen era comparable a la de otros productos: aunque no fue posible ajustar por los factores de riesgo conocidos de inducción de inhibidores debido al diseño del estudio, el PRAC observó que los IC del 95 % de las estimaciones puntuales de la incidencia de inhibidores en PNTP se superponían sustancialmente entre los distintos productos.

- Ensayos clínicos patrocinados y financiados por el TAC

Varios centros especializados en hemofilia de Europa occidental y los principales centros especializados en hemofilia de América del Norte inscribieron a un total de 60 PNTP/PTM sin inhibidores preexistentes en dos estudios (200021EU y 100074US).

Estos dos estudios intervencionistas se realizaron con un diseño prospectivo, no controlado, para el tratamiento de episodios de hemorragia en 37 PNTP y 23 PTM con un FVIII:C residual < 2 UI/dl. En cinco de 37 (14 %) PNTP y 4 de 23 (17 %) PTM tratados con Helixate NexGen se observó

presencia de inhibidores en el plazo de 20 DE (días de exposición). Globalmente, en 9 de 60 (15 %) se detectaron inhibidores. Un paciente se perdió para el seguimiento y en otro paciente se observó un título bajo de inhibidores durante el seguimiento posterior al estudio.

En un estudio de observación, la incidencia de formación de inhibidores en pacientes con hemofilia A grave no tratados previamente fue de 64/183 (37,7 %) con Helixate NexGen (después de 75 días de exposición).

- Datos sobre la calidad

En apoyo de los datos clínicos anteriores, el TAC presentó información relativa al proceso de fabricación (es decir, condiciones de cultivo, purificación) de Kogenate Bayer/Helixate Nexgen y analizó los cambios producidos desde los estudios 200021EU y 100074US.

En este contexto, el PRAC observó que la potencia nominal de Kogenate Bayer y Helixate Nexgen se basa en una prueba de coagulación de una etapa, según la documentación aprobada sobre calidad para el producto, y no en el ensayo cromogénico de la Farmacopea Europea.

Según el TAC, desde las autorizaciones de comercialización, se han introducido 42 cambios en el proceso de fabricación de KOGENATE Bayer. Nueve de estos cambios tenían la capacidad de afectar a la formación de inhibidores.

Sin embargo, los datos presentados por el TAC indican que, desde la autorización de comercialización de Kogenate Bayer, no ha habido cambios importantes en las modificaciones postraslacionales, el perfil de agregación, la actividad específica o los excipientes que puedan haber aumentado el riesgo de formación de inhibidores con el tiempo.

El PRAC constató que todos los parámetros estaban dentro de las especificaciones y que no había correlación entre los cambios y los acontecimientos de formación de inhibidores.

- Conclusiones

El PRAC analizó los resultados de la publicación del estudio RODIN/PedNet, los datos preliminares del registro EUHASS (Sistema europeo de vigilancia de la seguridad en la hemofilia) y todos los datos disponibles presentados provenientes de los ensayos clínicos, los estudios de observación y la literatura científica publicada, además de los datos sobre calidad para Kogenate Bayer y Helixate NexGen relativos al posible riesgo de formación de inhibidores en pacientes no tratados previamente (PNTP) y en pacientes con tratamiento mínimo (PTM).

El PRAC estimó que los datos disponibles son coherentes con la experiencia general, que indica que la mayoría de los inhibidores se forman en los primeros 20 días de exposición y que los datos globales no demuestran que los medicamentos con factor VIII difieran entre sí en cuanto a la formación de inhibidores en los PNTP.

Además, a solicitud del PRAC, el TAC presentó un análisis sobre los resultados generales de la incidencia observada de inhibidores teniendo en cuenta el diseño del estudio y la selección de los pacientes. El PRAC consideró que el perfil de mutación génica del Factor VIII de esta población estudiada (en los estudios 200021EU y 100074US) refleja la distribución habitual observada en los pacientes con hemofilia A grave, lo que indica que no hubo sesgos en la selección de los pacientes del estudio.

En vista de lo anterior, el PRAC convino en que los datos actuales no confirman que el riesgo de formación de anticuerpos contra Kogenate Bayer y Helixate NexGen sea mayor que el observado con otros medicamentos con factor VIII en los PNTP que padecen el trastorno hemorrágico hemofilia A. No obstante, el PRAC consideró que la frecuencia de formación de inhibidores en los PNTP debe modificarse de «frecuente» a «muy frecuente» en la sección 4.8 del RCP y también

recomendó actualizar la información sobre el producto con los resultados del estudio RODIN como parte de las actividades habituales de minimización del riesgo.

El TAC continuará financiando el registro RODIN/PedNet además del registro EUHASS, conforme a las actuales obligaciones definidas en el RMP, para investigar en más detalle los factores de riesgo individuales de formación de inhibidores y la reducción del riesgo en los PNTP. El PRAC no consideró necesario actualizar el RMP.

### **Relación riesgo/beneficio**

Habiendo analizado los datos anteriores, el PRAC concluyó que la relación riesgo/beneficio de Kogenate Bayer y Helixate NexGen indicados para el tratamiento y la profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) sigue siendo favorable sujeta a los cambios acordados en la información sobre el producto.

## Motivos para la modificación de las condiciones de las autorizaciones de comercialización

Considerando que

- El PRAC consideró el procedimiento conforme al artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004 para Kogenate Bayer y Helixate NexGen (ver anexo A).
- El PRAC analizó los resultados publicados del estudio RODIN/PedNet, los datos preliminares del registro Sistema europeo de vigilancia de la seguridad en la hemofilia (EUHASS) y todos los datos disponibles presentados provenientes de los ensayos clínicos, los estudios de observación, la bibliografía científica publicada y los datos sobre calidad para Kogenate Bayer y Helixate NexGen relativos al posible riesgo de formación de inhibidores en pacientes no tratados previamente (PNTP).
- El PRAC estimó que no se pone en duda la eficacia de Kogenate Bayer/Helixate NexGen y, basándose en los datos disponibles, concluyó que los actuales resultados no confirman que el riesgo de formación de anticuerpos contra Kogenate Bayer y Helixate NexGen sea mayor que el observado para otros medicamentos con factor VIII en PNTP que padecen el trastorno hemorrágico hemofilia A.
- Sin embargo, el PRAC consideró que la frecuencia de desarrollo inhibidores en los PNTP debe cambiarse de «frecuente» a «muy frecuente» en la sección 4.8 del RCP y también recomendó actualizar la información sobre el producto para que refleje los resultados más recientes del estudio RODIN.

El PRAC, por tanto, concluyó que la relación riesgo/beneficio de Kogenate Bayer y Helixate NexGen indicados para el tratamiento y la profilaxis de hemorragias en pacientes con hemofilia A (deficiencia congénita del factor VIII) sigue siendo favorable sujeta a los cambios acordados en la información sobre el producto.

### Dictamen del CHMP

De acuerdo con las disposiciones del artículo 20 del Reglamento (CE) n.º 726/2004, el CHMP, habiendo estudiado la recomendación del PRAC de fecha 5 de diciembre de 2013, considera que se deben modificar las autorizaciones de comercialización para Kogenate Bayer y Helixate NexGen tal y como recomendó el PRAC (ver Anexo A). Las modificaciones de las secciones pertinentes del Resumen de las Características del Producto y del prospecto se exponen en los Anexos I y III.