

Bijlage IV

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging in de voorwaarden van de vergunningen voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Het CHMP heeft onderstaande aanbeveling van het PRAC van 5 december 2013 met betrekking tot de procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 voor Kogenate Bayer en Helixate NexGen beoordeeld.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling van Kogenate Bayer en Helixate NexGen (zie bijlage A)

Kogenate Bayer en Helixate NexGen zijn geneesmiddelen op basis van recombinant humaan antihemofilie factor VIII (octocog alfa) in volle lengte die wordt aangemaakt in niercellen van babyhamsters (BHK). Kogenate Bayer/Helixate NexGen zijn geïndiceerd voor de behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie). Deze middelen werden op 4 augustus 2000 in de Europese Unie goedgekeurd.

Vorming van FVIII-remmers is de meest significante complicatie bij vervangingstherapie voor hemofilie A. Deze antilichamen inactiveren de procoagulansactiviteit van FVIII en remmen de reactie van de patiënten op FVIII-vervangingstherapie, wat kan leiden tot levensbedreigende bloedingen en naverschijnselen.

In 2006 werd tijdens een bijeenkomst van deskundigen van EMA¹ over FVIII-middelen en de vorming van remmers geconcludeerd dat als doelstelling voor de lange termijn vergelijkbare klinische gegevens over de immunogeniteit van recombinante en uit plasma afkomstige FVIII-middelen moeten worden verzameld. De houder van de vergunning voor het in de handel brengen (MAH) voor Kogenate Bayer en Helixate NexGen ondersteunde dientengevolge twee EU-registers:

- het RODIN/PedNet-register (RODIN = Research of Determinants of Inhibitor development); en
- het EUHASS-register (EUHASS = European Haemophilia Safety Surveillance System).

Beide registers maakten deel uit van het risicobeheerplan (RMP) van de respectieve middelen.

De resultaten van het RODIN/PedNet-onderzoek (*S. C. Gouw e.a., N. Engl. J. Med. 368, 231 (2013)*) werden beschikbaar gesteld en leken erop te wijzen dat Kogenate Bayer/Helixate NexGen geassocieerd werden met een verhoogd risico op de vorming van remmers bij niet eerder behandelde patiënten ten opzichte van een andere recombinant antihemofilie factor VIII, na correctie voor interfererende factoren.

Het Duitse Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel stelde de Commissie op 1 maart 2013 in kennis van de bevindingen. De Europese Commissie zette daarom een procedure in gang krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 en verzocht het Geneesmiddelenbureau om de beschikbare gegevens en de invloed ervan op de baten-risicoverhouding van de desbetreffende geneesmiddelen te beoordelen en een advies uit te brengen over de vraag of de handelsvergunningen zouden moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst, of ingetrokken.

Klinische veiligheid

De vergunninghouder overlegde gegevens over bovengenoemde observationele onderzoeken met betrekking tot het risico op de vorming van remmers bij PUP's die FVIII-middelen, waaronder

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

Kogenate Bayer/Helixate NexGen, toegediend kregen. Er werden ook bijgewerkte resultaten uit het EUHASS-register overgelegd.

De vergunninghouder overlegde ook gegevens van vier interventionele klinische onderzoeken en zes observationele onderzoeken, waarin de veiligheid en werkzaamheid van Kogenate Bayer/Helixate NexGen bij patiënten met hemofilie A werden onderzocht, waaronder onderzoeken 200021EU en 100074US bij niet eerder behandelde en minimaal behandelde patiënten. Deze onderzoeken werden door de vergunninghouder gesponsord of ondersteund.

Ten slotte overlegde de vergunninghouder ter ondersteuning van de bovengenoemde klinische gegevens kwaliteitsgegevens met betrekking tot het productieproces voor Kogenate Bayer en Helixate NexGen.

De werkzaamheid van Kogenate Bayer/Helixate NexGen wordt erkend en het PRAC beoordeelde de gegevens met betrekking tot de vorming van remmers bij niet eerder behandelde en minimaal behandelde patiënten.

- Observationele onderzoeken

RODIN/PedNet-onderzoek

De doelstelling van het RODIN/Pednet-onderzoek was de vorming van remmers te onderzoeken bij PUP's met ernstige hemofilie A die recombinante of uit plasma afkomstige FVIII-middelen toegediend kregen. In dit onderzoek varieerde de remmerincidentie van 28,2% tot 37,7% voor alle FVIII-middelen. Bij 64 van de 183 patiënten die KOGENATE Bayer/Helixate NexGen toegediend kregen (37,7%), trad vorming van een remmer op en bij 40 van hen was sprake van een remmer in een hoge titer (25,2%).

Uit post-hocanalyse van het RODIN-onderzoek bleek dat niet eerder behandelde patiënten met ernstige hemofilie A die Kogenate Bayer toegediend kregen, een grotere kans op de vorming van remmers liepen dan degenen die een andere recombinant antihemofilie factor VIII kregen (gecorrigeerde risicoverhouding: 1,60; 95%-BI: 1,08 -2,37).

EUHASS-onderzoek

Het EUHASS-onderzoek werd in 2008 opgezet als een meldsysteem voor bijwerkingen voor patiënten met een erfelijke stollingsstoornis, waaronder hemofilie A, in Europa.

Het PRAC beoordeelde de voorlopige gegevens over een periode van drie jaar. Bovendien merkte het PRAC op dat de EUHASS-gegevens bijgewerkt zijn en dat de resultaten wezen op een remmerincidentie voor Kogenate Bayer en Helixate NexGen die vergelijkbaar is met die van andere middelen: door de onderzoeksopzet kon weliswaar geen correctie voor bekende risicofactoren voor de vorming van remmers worden uitgevoerd, maar het PRAC merkte op dat de 95%-BI's van de puntschattingen van de remmerincidentie bij niet eerder behandelde patiënten van de verschillende middelen een aanzienlijke overlap vertonen.

- Door de vergunninghouder gesponsorde en ondersteunde klinische proeven

Hemofiliecentra in West-Europa en grote hemofiliecentra in Noord-Amerika schreven in totaal 60 niet eerder behandelde patiënten en minimaal behandelde patiënten zonder reeds bestaande remmers in voor twee onderzoeken (200021EU en 100074US).

Beide interventionele onderzoeken werden uitgevoerd als prospectieve, niet-gecontroleerde proeven voor de behandeling van bloedingsperioden bij 37 niet eerder behandelde en 23 minimaal behandelde patiënten met resterende FVIII: C < 2 IE/dl. Vijf van de 37 (14%) niet eerder behandelde patiënten en 4 van de 23 (17%) minimaal behandelde patiënten die met Helixate

NexGen behandeld waren, ontwikkelden remmers binnen 20 behandeldagen. In totaal ontwikkelden 9 van de 60 patiënten (15%) remmers. Eén patiënt was buiten de follow-up gevallen en één patiënt ontwikkelde een remmer in een lage titer in de follow-up na de studie.

In één observationeel onderzoek was de remmerincidentie bij niet eerder behandelde patiënten met ernstige hemofilie A (die tot 75 blootstellingsdagen gevolgd werden) 64/183 (37,7%) bij gebruik van Helixate NexGen.

- Kwaliteitsgegevens

Ter ondersteuning van de bovengenoemde klinische gegevens overlegde de vergunninghouder informatie met betrekking tot het productieproces (d.w.z. groeiomstandigheden, zuivering) van Kogenate Bayer/Helixate NexGen en werden eventuele wijzigingen besproken die sinds de onderzoeken 200021EU en 100074US hadden plaatsgevonden.

In dit verband merkte het PRAC op dat de sterkte van Kogenate Bayer en Helixate NexGen bepaald wordt op basis van een enkelvoudige stollingstest, overeenkomstig de goedgekeurde kwaliteitsdocumentatie voor het middel, en niet op basis van de chromogene test uit de Europese Farmacopee.

Volgens de vergunninghouder zijn er sinds het verlenen van de handelsvergunningen 42 wijzigingen in het productieproces van Kogenate Bayer doorgevoerd. Negen van deze wijzigingen hadden mogelijk invloed op de vorming van remmers.

De door de vergunninghouder gepresenteerde gegevens wijzen er echter op dat er, sinds de handelsvergunningen voor Kogenate Bayer werden verleend, geen sprake is geweest van significante wijzigingen voor wat betreft posttranslationele veranderingen, aggregatieprofiel, specifieke activiteit of hulpstoffen die in de loop van de tijd mogelijk tot een groter risico op de vorming van remmers zouden hebben geleid.

Het PRAC merkte op dat alle parameters binnen de specificatie vielen en dat er geen verband is tussen de wijzigingen en de vorming van remmers.

- Conclusies

Het PRAC heeft de resultaten van de publicatie van het RODIN/PedNet-onderzoek, de voorlopige bevindingen van het register van het European Haemophilia Safety Surveillance System (EUHASS) en alle beschikbare gegevens afkomstig van klinische proeven, observationele onderzoeken, gepubliceerde literatuur alsook kwaliteitsgegevens voor Kogenate Bayer en Helixate NexGen beoordeeld met het oog op het potentiële risico ervan op de vorming van remmers bij niet eerder behandelde patiënten en minimaal behandelde patiënten.

Het PRAC was van oordeel dat de beschikbare gegevens overeenkomen met de algemene ervaring dat de meeste remmers worden gevormd tijdens de eerste 20 blootstellingsdagen en dat het geheel aan gegevens er niet op wijst dat factor VIII-middelen van elkaar verschillen in termen van de vorming van remmers bij niet eerder behandelde patiënten.

Bovendien overlegde de vergunninghouder op verzoek van het PRAC analyses van de algemene resultaten met betrekking tot de waargenomen remmerincidentie in het licht van de onderzoeksopzet en de selectie van patiënten. Het PRAC merkte op dat het factor VIII-genmutatieprofiel van deze onderzoekspopulatie (in onderzoeken 200021EU en 100074US) wijst op de typische distributie die wordt waargenomen bij patiënten met ernstige hemofilie A, waaruit blijkt dat er geen sprake was van vertekening bij de werving van patiënten.

Gelet op het bovenstaande was het PRAC het ermee eens dat het huidige bewijs geen bevestiging is van een verhoogd risico op de ontwikkeling van antilichamen tegen Kogenate Bayer en Helixate NexGen ten opzichte van andere factor VIII-middelen bij niet eerder behandelde patiënten met de

stollingsstoornis hemofilie A. Het PRAC was echter van oordeel dat de frequentie van de vorming van remmers bij niet eerder behandelde patiënten in rubriek 4.8 van de SPC moet worden gewijzigd van "vaak" in "zeer vaak", en adviseerde ook de productinformatie aan te vullen met de resultaten van het RODIN-onderzoek als onderdeel van de standaard risicobeperkende maatregelen.

De vergunninghouder zal het RODIN/PedNet-register alsook het EUHASS-register op basis van de huidige verplichtingen zoals beschreven in het RMP blijven ondersteunen om verder onderzoek te kunnen doen naar individuele risicofactoren voor de vorming van remmers en risicobeperkende maatregelen bij niet eerder behandelde patiënten. Het PRAC achtte een herziening van het RMP niet nodig.

Baten-risicoverhouding

Na gewezen te hebben op het voorgaande concludeerde het PRAC dat de baten-risicoverhouding van Kogenate Bayer en Helixate NexGen geïndiceerd voor de behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie) gunstig blijft onder voorbehoud van de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunningen voor het in de handel brengen

Overwegende dat

- het PRAC de procedure krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 voor Kogenate Bayer en Helixate NexGen (zie bijlagen A) heeft beoordeeld;
- het PRAC de publicatie van de resultaten van het RODIN/PedNet-onderzoek, de voorlopige bevindingen van het register van het European Haemophilia Safety Surveillance System (EUHASS) en alle beschikbare gegevens afkomstig van klinische proeven, observationele onderzoeken, gepubliceerde literatuur en kwaliteitsgegevens voor Kogenate Bayer en Helixate NexGen heeft beoordeeld met het oog op het potentiële risico ervan op de vorming van remmers bij niet eerder behandelde patiënten;
- het PRAC opmerkte dat de werkzaamheid van Kogenate Bayer/Helixate NexGen niet wordt betwijfeld en op basis van de beschikbare gegevens concludeerde dat de huidige resultaten geen bevestiging zijn van een verhoogd risico op de ontwikkeling van antilichamen tegen Kogenate Bayer en Helixate NexGen ten opzichte van andere factor VIII-middelen bij niet eerder behandelde patiënten met de stollingsstoornis hemofilie A;
- het PRAC echter van oordeel was dat de frequentie van de vorming van remmers bij niet eerder behandelde patiënten in rubriek 4.8 van de SPC moet worden gewijzigd van *“vaak”* in *“zeer vaak”* en ook adviseerde de productinformatie bij te werken om de meest recente resultaten van het RODIN-onderzoek weer te geven;

concludeerde het PRAC derhalve dat de baten-risicoverhouding van Kogenate Bayer en Helixate NexGen geïndiceerd voor de behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie) gunstig blijft onder voorbehoud van de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie.

Advies van het CHMP

In overeenstemming met het bepaalde in artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004 en gelet op de aanbeveling van het PRAC van 5 december 2013, is het CHMP van oordeel dat de handelsvergunningen voor Kogenate Bayer en Helixate NexGen gewijzigd moeten worden zoals aanbevolen door het PRAC (zie bijlage A). De wijzigingen in de betreffende rubrieken van de samenvatting van de productkenmerken en de bijsluiter worden uiteengezet in de bijlagen I en III.