

Bilaga IV

**Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för
godkännanden för försäljning**

Vetenskapliga slutsatser

CHMP har beaktat nedanstående rekommendation från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) av den 5 december 2013 gällande förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 för Kogenate Bayer och Helixate NexGen.

Övergripande sammanfattning av den vetenskapliga utvärderingen av Kogenate Bayer och Helixate NexGen (se bilaga I)

Kogenate Bayer och Helixate NexGen består av rekombinant human antihemofilifaktor VIII (oktokog alfa) av fullängd som framställs i babyhamsterns njurceller. Kogenate Bayer/Helixate NexGen är avsedda för behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili A (kongenital faktor VIII-brist). Dessa läkemedel godkändes i EU den 4 augusti 2000.

Utveckling av inhibitorer mot FVIII är den mest signifikanta komplikationen av substitutionsterapi för hemofili A. Dessa antikroppar inaktiverar den prokoagulerande aktiviteten av FVIII och hämmar patienternas svar på FVIII-substitutionsterapi, vilket kan leda till livshotande blödningar och följdverkningar.

Vid ett EMA-expertmöte¹ om FVIII-produkter och inhibitorutveckling år 2006 fann man det nödvändigt att som ett långsiktigt mål samla in jämförbara kliniska data om immunogeniciteten av rekombinanta och plasmahärledda FVIII-produkter. Innehavaren av godkännande för försäljning av Kogenate Bayer och Helixate NexGen gav därför sitt stöd för två EU-registerstudier:

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

Båda registerstudierna ingick i de respektive produkternas riskhanteringsplan.

Efter att resultaten av RODIN/PedNet-studien (*S. C. Gouw et al., N. Engl. J. Med. 368, 231 (2013)*) gjorts tillgängliga framgick det att Kogenate Bayer/Helixate NexGen verkade vara förknippade med en ökad risk för inhibitorutveckling hos tidigare obehandlade patienter jämfört med en annan rekombinant antihemofilifaktor VIII, efter justering för störande faktorer.

Förbundsinstitutet för vaccin och biomedicin (Tyskland) informerade kommissionen om fynden den 1 mars 2013. Europeiska kommissionen inledde därför ett förfarande enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 och krävde att myndigheten skulle bedöma de tillgängliga uppgifterna och deras inverkan på nytta-riskförhållandet för de berörda läkemedlen och yttra sig om huruvida godkännandena för försäljning bör kvarstå, ändras, tillfälligt upphävas eller återkallas.

Klinisk säkerhet

Innehavaren av godkännande för försäljning tillhandahöll data om ovanstående observationsstudier vad gäller risken för inhibitorutveckling hos tidigare obehandlade patienter som får FVIII-produkter, inräknat KOGENATE Bayer/Helixate NexGen. Uppdaterade resultat från EUHASS-registerstudien tillhandahölls också.

Innehavaren av godkännande för försäljning lämnade även in data från fyra interventionella kliniska prövningar och sex observationsstudier, där säkerheten och effekten av Kogenate Bayer/Helixate NexGen undersöktes hos patienter med hemofili A, däribland studierna 200021EU

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

och 100074US hos tidigare obehandlade patienter och minimalt behandlade patienter. Dessa studier antingen sponsrades eller understöddes av innehavaren av godkännande för försäljning.

Slutligen tillhandahöll innehavaren av godkännande för försäljning, som stöd för de ovanstående kliniska uppgifterna, kvalitetsdata om tillverkningsprocessen för Kogenate Bayer och Helixate Nexgen.

Effekten av Kogenate Bayer/Helixate NexGen är erkänd och PRAC granskade uppgifterna i samband med inhibitorutveckling hos tidigare obehandlade patienter och minimalt behandlade patienter.

- Observationsstudier

RODIN/PedNet-studien

RODIN/Pednet-studiens mål var att undersöka inhibitorutvecklingen hos tidigare obehandlade patienter med svår hemofili A som fick rekombinanta eller plasmahärledda FVIII-produkter. I denna studie varierade incidensen av inhibitorutveckling från 28,2 procent till 37,7 procent för samtliga FVIII-produkter. Av patienterna som fick KOGENATE Bayer/Helixate NexGen utvecklade 64 av 183 en inhibitor (37,7 procent), av vilka 40 hade en inhibitor av hög titer (25,2 procent).

Efterhandsanalys av RODIN-studien visade att tidigare obehandlade patienter med svår hemofili A som fick Kogenate Bayer troligare utvecklade inhibitorer än de som fick en annan rekombinant antihemofilifaktor VIII (justerad riskkvot, 1,60; 95-procentigt konfidensintervall: 1,08 -2,37).

EUHASS-studien

EUHASS-studien upprättades år 2008 som ett rapporteringssystem för oönskade händelser avseende ärftliga blödningssjukdomar, inräknat hemofili A, i Europa.

PRAC granskade de preliminära 3-årsuppgifterna. Dessutom noterade PRAC en aktualisering från de pågående EUHASS-uppgifterna, och resultaten visade en inhibitorincidens för Kogenate Bayer och Helixate Nexgen som liknade den för andra läkemedel: samtidigt som ingen justering kunde göras för kända riskfaktorer för inhibitorutveckling på grund av studiens utformning, noterade PRAC att de 95-procentiga konfidensintervallen för punktskattningarna av inhibitorincidensen hos tidigare obehandlade patienter hade avsevärd överlappning mellan olika produkter.

- Kliniska prövningar sponsrade och understödda av innehavaren av godkännande för försäljning

Hemofilicentrum i västra Europa och större hemofilicentrum i Nordamerika skrev in sammanlagt 60 tidigare obehandlade patienter/minimalt behandlade patienter utan befintliga inhibitorer i två studier (200021EU och 100074US).

Dessa två interventionella studier utfördes som prospektiva, okontrollerade prövningar, för behandling av blödningsepisoder hos 37 tidigare obehandlade patienter och 23 minimalt behandlade patienter med resterande FVIII:C < 2 IU/dl. Fem av 37 (14 procent) tidigare obehandlade patienter och 4 av 23 (17 procent) minimalt behandlade patienter som behandlats med Helixate NexGen utvecklade inhibitorer inom 20 exponeringsdagar. Totalt sett utvecklade 9 av 60 (15 procent) inhibitorer. En patient förlorades till uppföljning och en patient utvecklade en inhibitor av låg titer under uppföljningen efter studien.

I en observationsstudie var incidensen av inhibitorutveckling hos tidigare obehandlade patienter med svår hemofili A 64/183 (37,7 procent) med Helixate NexGen (följdes upp till 75 exponeringsdagar).

- Kvalitetsdata

Som stöd för de ovanstående kliniska uppgifterna tillhandahöll innehavaren av godkännande för försäljning information om tillverkningsprocessen (dvs. tillväxtförhållanden, rening) av Kogenate Bayer/Helixate Nexgen och diskuterade eventuella ändringar sedan studierna 200021EU och 100074US.

I detta sammanhang noterade PRAC att styrkan av Kogenate Bayer och Helixate Nexgen är märkt utifrån en ettstegs-koagulationsanalys, i enlighet med den godkända kvalitetsdokumentationen för produkten, och inte kromogenanalysen enligt den europeiska farmakopén.

Efter godkännande för försäljning har det enligt innehavaren av godkännande för försäljning införts 42 ändringar av tillverkningsprocessen av KOGENATE Bayer. Nio av dessa ändringar hade en potentiell inverkan på inhibitorbildningen.

Uppgifterna som lades fram av innehavaren av godkännande för försäljning visar dock att inga signifikanta ändringar av de posttranslationella modifieringarna, aggregationsprofilen, den specifika aktiviteten eller hjälpämnen har gjorts efter godkännandet för försäljning av Kogenate Bayer som kan ha ökat risken för inhibitorutveckling över tiden.

PRAC noterade att samtliga parametrar låg inom specifikationen och att det inte finns något samband mellan ändringar och inhibitorhändelser.

- Slutsatser

PRAC har övervägt resultaten från den publicerade RODIN/PedNet-studien, de preliminära fynden från EUHASS-registerstudien (European Haemophilia Safety Surveillance System) samt alla tillgängliga data som lämnats in från kliniska prövningar, observationsstudier, publicerad litteratur och kvalitetsdata för Kogenate Bayer och Helixate NexGen vad gäller dess potentiella risk för inhibitorutveckling hos tidigare obehandlade patienter och minimalt behandlade patienter.

PRAC ansåg att de tillgängliga uppgifterna stämmer med den allmänna erfarenheten att de flesta inhibitorer utvecklas inom de första 20 exponeringsdagarna och att de övergripande uppgifterna inte ger belägg för att faktor VIII-produkter skiljer sig från varandra vad gäller inhibitorutveckling hos tidigare obehandlade patienter.

På PRAC:s begäran tillhandahöll dessutom innehavaren av godkännande för försäljning analyser av de övergripande resultaten avseende observerad inhibitorincidens mot bakgrund av studiens utformning och patienturvalet. PRAC noterade att faktor VIII-genmutationsprofilen hos denna studiepopulation (i studierna 200021EU och 100074US) återspeglar den typiska distributionen hos patienter med svår hemofili A, vilket visar på att det inte fanns något systematiskt fel (bias) i patientrekryteringen.

Med tanke på detta enades PRAC om att de aktuella beläggen inte bekräftar att tidigare obehandlade patienter med blödningsjukdomen hemofili A skulle ha en förhöjd risk för att utveckla antikroppar mot Kogenate Bayer och Helixate NexGen jämfört med andra faktor VIII-produkter. PRAC fann dock att frekvensen av inhibitorutveckling hos tidigare obehandlade patienter bör ändras från "*vanliga*" till "*mycket vanliga*" i avsnitt 4.8 i produktresumén och rekommenderade även att produktinformationen bör uppdateras med resultat från RODIN-studien som del av de riskminimerande rutinåtgärderna.

Innehavaren av godkännande för försäljning kommer att fortsätta stödja både RODIN/PedNet-registerstudien och EUHASS-registerstudien, i enlighet med de aktuella skyldigheterna i riskhanteringsplanen, för att vidare undersöka individuella riskfaktorer för inhibitorutveckling och riskreducering hos tidigare obehandlade patienter. PRAC ansåg att ingen uppdatering av riskhanteringsplanen var nödvändig.

Nytta-riskförhållande

Med tanke på ovanstående fann PRAC att nytta-riskförhållandet för Kogenate Bayer och Helixate NexGen avsedda för behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili A (kongenital faktor VIII-brist) fortfarande är gynnsamt med förbehåll för överenskomna ändringar i produktinformationen.

Skäl till ändring av villkoren för godkännanden för försäljning

Skälen är följande:

- PRAC har beaktat förfarandet enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 för Kogenate Bayer och Helixate NexGen (se bilaga A).
- PRAC har beaktat de publicerade resultaten av RODIN/PedNet-studien, de preliminära fynden från EUHASS-registerstudien (European Haemophilia Safety Surveillance System) samt alla tillgängliga uppgifter som lämnats in från kliniska prövningar, observationsstudier, publicerad litteratur och kvalitetsdata för Kogenate Bayer och Helixate NexGen vad gäller dess potentiella risk för inhibitorutveckling hos tidigare obehandlade patienter.
- PRAC noterade att effekten av Kogenate Bayer och Helixate NexGen inte är ifrågasatt och drog, utifrån de tillgängliga uppgifterna, slutsatsen att de aktuella resultaten inte bekräftar att tidigare obehandlade patienter med blödningssjukdomen hemofili A skulle ha en förhöjd risk för att utveckla antikroppar mot Kogenate Bayer och Helixate NexGen jämfört med andra faktor VIII-produkter.
- PRAC fann dock att frekvensen av inhibitorutveckling hos tidigare obehandlade patienter bör ändras från "*vanliga*" till "*mycket vanliga*" i avsnitt 4.8 i produktresumén och rekommenderade även att produktinformationen bör uppdateras för att spegla de senaste resultaten från RODIN-studien.

PRAC drog därför slutsatsen att nytta-riskförhållandet för Kogenate Bayer och Helixate NexGen avsedda för behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili A (kongenital faktor VIII-brist) är fortfarande gynnsamt med förbehåll för överenskomna ändringar i produktinformationen.

CHMP:s yttrande

I enlighet med bestämmelserna enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004 anser CHMP, efter att ha övervägt PRAC:s rekommendation av den 5 december 2013, att godkännandena för försäljning av Kogenate Bayer och Helixate NexGen bör ändras i enlighet med PRAC:s rekommendation (se bilaga A). Ändringarna i de berörda avsnitten av produktresumén och bipacksedeln återfinns i bilagorna I och III.