

Allegato IV

**Conclusioni scientifiche e motivi della variazione dei termini delle
autorizzazioni all'immissione in commercio**

Conclusioni scientifiche

Il CHMP ha preso in esame la raccomandazione del PRAC del 5 dicembre 2013, sotto riportata, con riferimento alla procedura ai sensi dell'articolo 20 del Regolamento (CE) n. 726/2004 per Kogenate Bayer e Helixate NexGen.

Riassunto generale della valutazione scientifica di Kogenate Bayer e Helixate NexGen

Kogenate Bayer e Helixate NexGen sono costituiti da fattore VIII umano della coagulazione ricombinante "full-length" (octocog alfa), prodotto da cellule renali di criceti neonati. Kogenate Bayer e Helixate NexGen, approvati nell'Unione europea il 4 agosto 2000, sono indicati per il trattamento e la profilassi dell'emorragia nei pazienti con emofilia A (carenza congenita di fattore VIII).

Lo sviluppo di inibitori verso l'FVIII è la complicanza più significativa della terapia sostitutiva per l'emofilia A. Si tratta di anticorpi che inattivano l'effetto pro-coagulante dell'FVIII e inibiscono la risposta dei pazienti alla terapia sostitutiva con FVIII. Tale azione può provocare emorragie e postumi potenzialmente letali.

Nel 2006, in occasione di una riunione di esperti dell'EMA¹ sui prodotti contenenti FVIII e sullo sviluppo di inibitori, si è giunti alla conclusione che vi fosse la necessità, come obiettivo a lungo termine, di raccogliere dati clinici comparabili sull'immunogenicità dei prodotti contenenti FVIII ricombinante e derivato dal plasma. Di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per Kogenate Bayer e Helixate NexGen ha sostenuto l'istituzione di due registri UE:

- il registro RODIN (Research of Determinants of Inhibitor development) [*ricerca dei determinanti dello sviluppo di inibitori*]/PedNet; e

- il registro EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance System) [*sistema europeo di sorveglianza della sicurezza dei trattamenti per l'emofilia*].

Entrambi i registri facevano parte del piano di gestione dei rischi (RMP) per i rispettivi prodotti.

I risultati dello studio RODIN/PedNet (S. C. Gouw et al., *N. Engl. J. Med.* 368, 231 (2013)), resi disponibili, sembravano suggerire che Kogenate Bayer e Helixate NexGen fossero associati a un aumento del rischio di sviluppo di inibitori nei pazienti precedentemente non trattati (*Previously Untreated Patients*, PUP) rispetto a un altro fattore VIII antiemofilico ricombinante, dopo l'aggiustamento per i fattori di confondimento.

L'istituto federale per i vaccini e i biofarmaci della Germania ha informato la commissione in merito ai risultati in data 1 marzo 2013. La Commissione europea (CE) ha quindi avviato una procedura ai sensi dell'articolo 20 del Regolamento (CE) n. 726/2004, chiedendo all'agenzia di valutare i dati disponibili e il relativo peso sul rapporto rischi/benefici dei medicinali interessati e di esprimere un parere in merito all'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o revocare le autorizzazioni all'immissione in commercio.

Sicurezza clinica

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito dati sui succitati studi osservazionali con riferimento al rischio di sviluppo di inibitori in PUP cui sono stati somministrati

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

prodotti contenenti FVIII, inclusi Kogenate Bayer e Helixate NexGen. Sono stati forniti anche i risultati aggiornati del registro EUHASS.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha presentato inoltre i dati di quattro studi clinici interventistici e di sei studi osservazionali che hanno esaminato la sicurezza e l'efficacia di Kogenate Bayer e Helixate NexGen in pazienti con emofilia A, compresi gli studi 200021EU e 100074US in PUP e in pazienti minimamente trattati (*Minimally Treated Patients*, MTP). Questi studi erano sponsorizzati o sostenuti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Infine, a sostegno dei dati clinici sopra citati, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito i dati qualitativi con riferimento al processo di fabbricazione per Kogenate Bayer e Helixate NexGen.

L'efficacia di Kogenate Bayer e Helixate NexGen è riconosciuta e il PRAC ha riesaminato i dati relativi allo sviluppo di inibitori in PUP e MTP.

- Studi osservazionali

Studio RODIN/PedNet

L'obiettivo dello studio RODIN/Pednet era esaminare lo sviluppo di inibitori in PUP con emofilia A grave trattati con prodotti contenenti FVIII ricombinante o derivato dal plasma. In questo studio, l'incidenza dello sviluppo di inibitori era compresa tra il 28,2% e il 37,7% per tutti i prodotti contenenti FVIII. Tra i pazienti trattati con Kogenate Bayer e/o Helixate NexGen, 64 su 183 hanno sviluppato un inibitore (37,7%), di cui 40 avevano un inibitore ad alto titolo (25,2%).

L'analisi post-hoc dello studio RODIN ha evidenziato che i PUP con emofilia A grave trattati con Kogenate Bayer avevano una probabilità maggiore di sviluppare un inibitore rispetto a quelli cui veniva somministrato un altro fattore VIII antiemofilico ricombinante (*hazard ratio* aggiustato, 1,60; IC al 95%: 1,08-2,37).

Studio EUHASS

Lo studio EUHASS è stato istituito nel 2008 come sistema di segnalazione degli eventi avversi per i pazienti con disturbi ereditari della coagulazione, tra cui l'emofilia A, in Europa.

Il PRAC ha esaminato i dati preliminari a 3 anni, prendendo inoltre nota di un aggiornamento dei dati dello studio EUHASS in corso. I risultati evidenziavano un'incidenza di inibitori per Kogenate Bayer e Helixate NexGen paragonabile ad altri prodotti: premesso che, a causa del disegno dello studio, non era stato possibile effettuare alcun aggiustamento per i fattori noti di rischio di sviluppo di inibitori, il PRAC ha osservato che gli IC al 95% delle stime puntuali di incidenza di inibitori nei PUP erano sostanzialmente sovrapponibili tra i diversi prodotti.

- Studi clinici sponsorizzati e sostenuti dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Centri per l'emofilia nell'Europa occidentale e importanti centri per l'emofilia in Nord America hanno arruolato in totale 60 PUP e/o MTP, senza inibitori preesistenti, in due studi (200021EU e 100074US).

Questi due studi interventistici sono stati eseguiti come sperimentazioni prospettiche, non controllate, per il trattamento di episodi emorragici in 37 PUP e 23 MTP con FVIII:C residuo < 2 UI/dl. Cinque pazienti PUP su 37 (14%) e quattro pazienti MTP su 23 (17%), trattati con Helixate NexGen, hanno sviluppato inibitori entro 20 giorni di esposizione. Nel complesso, nove su 60 (15%) hanno sviluppato inibitori. Un paziente è stato perso al follow-up e un paziente ha sviluppato un inibitore a basso titolo durante il follow-up post-studio.

In uno studio osservazionale, l'incidenza dello sviluppo di inibitori in pazienti con emofilia A grave precedentemente non trattati è stata di 64/183 (37,7%) con Helixate NexGen (con un follow-up fino a 75 giorni di esposizione).

- Dati qualitativi

A sostegno dei dati clinici sopra citati, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito informazioni con riferimento al processo di fabbricazione (condizione di crescita, depurazione) di Kogenate Bayer e Helixate NexGen e ha discusso le eventuali modifiche intervenute dall'inizio degli studi 200021EU e 100074US.

In questo contesto, il PRAC ha osservato che in Kogenate Bayer e Helixate NexGen la potenza viene determinata sulla base di un saggio di coagulazione a uno stadio, in conformità alla documentazione di qualità approvata per il prodotto, e non del saggio cromogenico previsto dalla farmacopea europea.

Secondo il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, dal rilascio delle autorizzazioni all'immissione in commercio sono state introdotte 42 modifiche nel processo di fabbricazione di Kogenate Bayer, di cui nove con un potenziale impatto sulla formazione di inibitori.

Tuttavia, i dati presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio indicano l'assenza di cambiamenti significativi nelle modificazioni post-traduzionali, nel profilo di aggregazione, nell'attività specifica o negli eccipienti dal rilascio dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Kogenate Bayer, che potrebbero avere aumentato il rischio di sviluppo di inibitori nel corso del tempo.

Il PRAC ha osservato che tutti i parametri rientravano nella specifica e che non vi era correlazione tra le modifiche e gli eventi in cui si è avuto sviluppo di inibitori.

- Conclusioni

Il PRAC ha preso in esame i risultati della pubblicazione dello studio RODIN/PedNet, i risultati preliminari del registro EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance System) e tutti i dati disponibili presentati da sperimentazioni cliniche, studi osservazionali, letteratura pubblicata e dati qualitativi per Kogenate Bayer e Helixate NexGen con riferimento al potenziale rischio di sviluppo di inibitori in pazienti precedentemente non trattati (PUP) e in pazienti minimamente trattati (MTP).

Il PRAC ha ritenuto che i dati disponibili fossero coerenti con l'esperienza generale, secondo cui la maggior parte degli inibitori si sviluppa entro i primi 20 giorni di esposizione, e che i dati complessivi non fornissero prove di una differenza tra i diversi prodotti contenenti fattore VIII, in termini di sviluppo di inibitori, nei PUP.

Inoltre, su richiesta del PRAC, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio ha fornito analisi dei risultati generali sull'incidenza di inibitori osservata alla luce del disegno dello studio e della selezione dei pazienti. Il PRAC ha osservato che il profilo di mutazione del gene del fattore VIII della popolazione oggetto dello studio (negli studi 200021EU e 100074US) rispecchiava la distribuzione tipicamente osservata nei pazienti con emofilia A grave, indicando l'assenza di distorsione nell'arruolamento dei pazienti.

In considerazione di quanto sopra esposto, il PRAC ha convenuto che le prove attuali non confermano un aumento del rischio di sviluppo di anticorpi verso Kogenate Bayer e Helixate NexGen, in confronto ad altri prodotti contenenti fattore VIII, in PUP con il disturbo della coagulazione emofilia A. Tuttavia, il PRAC ha ritenuto che la frequenza dello sviluppo di inibitori nei PUP dovesse essere modificata da "comune" a "molto comune" nel paragrafo 4.8 dell'RCP, raccomandando inoltre di aggiornare le informazioni sul prodotto in base ai risultati dello studio RODIN nell'ambito delle attività di minimizzazione del rischio di routine.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio continuerà a sostenere il registro RODIN/PedNet, così come il registro EUHASS, in ottemperanza agli obblighi attualmente definiti nel RMP, al fine di approfondire l'indagine sui fattori di rischio individuali in termini di sviluppo di inibitori e sulla mitigazione del rischio nei PUP. Il PRAC non ha ritenuto necessario un aggiornamento del RMP.

Rapporto rischi/benefici

Considerati gli elementi sopra riportati, il PRAC ha concluso che il rapporto rischi/benefici di Kogenate Bayer e Helixate NexGen, indicati per il trattamento e la profilassi dell'emorragia nei pazienti con emofilia A (carenza congenita di fattore VIII), rimane favorevole, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto concordate.

Motivi della variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Considerato che

- il PRAC ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 20 del Regolamento (CE) n. 726/2004 per Kogenate Bayer e Helixate NexGen;
- il PRAC ha preso in esame la pubblicazione dei risultati dello studio RODIN/PedNet, i risultati preliminari del registro EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance System) e tutti i dati disponibili presentati da sperimentazioni cliniche, studi osservazionali, letteratura pubblicata e dati qualitativi per Kogenate Bayer e Helixate NexGen con riferimento al potenziale rischio di sviluppo di inibitori in pazienti precedentemente non trattati (PUP);
- il PRAC ha osservato che l'efficacia di Kogenate Bayer e Helixate NexGen non è messa in discussione e, sulla base dei dati disponibili, ha concluso che i risultati attuali non confermano un aumento del rischio di sviluppo di anticorpi verso Kogenate Bayer e Helixate NexGen in confronto ad altri prodotti contenenti fattore VIII in PUP con il disturbo della coagulazione emofilia A;
- il PRAC ha ritenuto, tuttavia, che la frequenza di sviluppo di inibitori nei PUP dovesse essere modificata da "*comune*" a "*molto comune*" nel paragrafo 4.8 dell'RCP e ha raccomandato inoltre di aggiornare le informazioni sul prodotto in modo da rispecchiare i risultati più recenti dello studio RODIN

il PRAC ha pertanto concluso che il rapporto rischi/benefici di Kogenate Bayer e Helixate NexGen, indicati per il trattamento e la profilassi dell'emorragia nei pazienti con emofilia A (carenza congenita di fattore VIII), rimane favorevole, fatte salve le modifiche alle informazioni sul prodotto concordate.

Parere del CHMP

In base alle disposizioni di cui all'articolo 20 del Regolamento (CE) n. 726/2004, il CHMP, considerata la raccomandazione del PRAC del 5 dicembre 2013, è del parere che le autorizzazioni all'immissione in commercio per Kogenate Bayer e Helixate NexGen debbano essere modificate come raccomandato dal PRAC. Le modifiche dei paragrafi pertinenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto e del foglio illustrativo sono riportate negli allegati I e III.