

Anexa IV

**Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de
introducere pe piață**

Concluzii științifice

CHMP a analizat recomandarea PRAC din data de 5 decembrie 2013, prezentată mai jos, cu privire la procedura în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 pentru Kogenate Bayer și Helixate NexGen.

Rezumat general al evaluării științifice pentru Kogenate Bayer și Helixate NexGen

Kogenate Bayer și Helixate NexGen sunt medicamente cu factor VIII de coagulare uman recombinant cu lungime completă (octocog alfa) produs din celule renale de pui de hamster (BHK). Kogenate Bayer/Helixate NexGen sunt indicate pentru tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII). Aceste produse au fost aprobate în Uniunea Europeană la 4 august 2000.

Cea mai importantă complicație a terapiei de substituție în hemofilia A este reprezentată de dezvoltarea de inhibitori ai FVIII. Acești anticorpi inactivează activitatea procoagulantă a FVIII și inhibă răspunsul pacienților la terapia de substituție cu FVIII, ceea ce poate avea ca rezultat hemoragii potențial letale și sechele.

În 2006, o reuniune a experților¹ Agenției Europene pentru Medicamente privind produsele care conțin FVIII și dezvoltarea inhibitorilor a concluzionat că era necesar, ca obiectiv pe termen lung, să fie colectate date clinice comparabile privind imunogenicitatea produselor care conțin FVIII derivat din plasmă și recombinant. Drept consecință, deținătorul autorizației de punere pe piață pentru Kogenate Bayer și Helixate NexGen a menținut două registre la nivelul UE:

- registrul RODIN [Research of Determinants of Inhibitor development (Cercetarea determinantilor de dezvoltare a inhibitorilor)/PedNet; și
- registrul EUHASS [European Haemophilia Safety Surveillance System (Sistemul european de supraveghere și siguranță a hemofiliei)].

Ambele registre au făcut parte din planul de management al riscurilor (PMR) pentru produsele respective.

Rezultatele studiului RODIN/PedNet [S. C. Gouw et al., *N. Engl. J. Med.* 368, 231 (2013)] au devenit disponibile și au părut a sugera că Kogenate Bayer/Helixate NexGen erau asociate cu un risc crescut de dezvoltare a inhibitorilor la pacienții netratați anterior atunci când au fost comparate cu alte medicamente cu factor VIII de coagulare recombinant, după ajustarea pentru factorii de confuzie.

Institutul Federal pentru Vaccinuri și Medicamente Biologice (Germania) a informat Comisia cu privire la rezultate la 1 martie 2013. Prin urmare, Comisia Europeană (CE) a inițiat o procedură în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004 și a solicitat agenției să evalueze datele disponibile și impactul acestora asupra raportului beneficiu-risc al medicamentelor vizate și să emită un aviz prin care să indice dacă autorizațiile de introducere pe piață trebuie menținute, modificate, suspendate sau retrase.

Siguranța clinică

Deținătorul autorizației de punere pe piață a pus la dispoziție date privind studiile observaționale menționate anterior cu privire la riscul de dezvoltare a inhibitorilor la pacienții netratați anterior cărora

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

li s-au administrat medicamente cu FVIII, inclusiv KOGENATE Bayer/Helixate NexGen. De asemenea, au fost puse la dispoziție rezultatele din registrul EUHASS.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat și date obținute din patru studii clinice intervenționale și șase studii observaționale, care au investigat siguranța și eficacitatea Kogenate Bayer/Helixate NexGen la pacienții cu hemofilie A, incluzând studiile 200021EU și 100074US, la pacienții netratați anterior și la pacienții care au primit tratament minim. Aceste studii au fost fie sponsorizate, fie sprijinite de deținătorul autorizației de punere pe piață.

În final, în susținerea datelor clinice menționate anterior, deținătorul autorizației de punere pe piață a pus la dispoziție date privind calitatea în legătură cu procesul de fabricație al Kogenate Bayer și Helixate NexGen.

Eficacitatea Kogenate Bayer/Helixate NexGen este recunoscută și PRAC a evaluat datele în legătură cu dezvoltarea inhibitorilor la pacienții netratați anterior și la pacienții care au primit tratament minim.

- Studii observaționale

Studiul RODIN/PedNet

Obiectivul studiului RODIN/Pednet a fost examinarea dezvoltării inhibitorilor la pacienții cu hemofilie A severă, netratați anterior, cărora li s-au administrat medicamente cu FVIII derivate din plasmă sau recombinante. În cadrul acestui studiu, incidența dezvoltării inhibitorilor s-a situat între 28,2 % și 37,7 % pentru toate medicamentele cu FVIII. La pacienții cărora li s-a administrat Kogenate Bayer/Helixate NexGen, 64 din 183 au dezvoltat un inhibitor (37,7 %), iar dintre aceștia 40 au prezentat un titru de inhibitori ridicat (25,2 %).

Analiza *post-hoc* a studiului RODIN a dovedit că pacienții cu hemofilie A severă, netratați anterior, cărora li s-a administrat Kogenate Bayer au fost mai predispuși la dezvoltarea de inhibitori față de cei cărora li s-a administrat un alt medicament cu factor VIII de coagulare recombinant (valoarea ajustată a riscului relativ, 1,60; IÎ 95 %: 1,08-2,37).

Studiul EUHASS

Studiul EUHASS a fost inițiat în 2008 ca sistem de raportare a evenimentelor adverse pentru pacienții cu afecțiuni hemoragice ereditare, inclusiv hemofilie A, din Europa.

PRAC a evaluat datele preliminare aferente unei perioade de 3 ani. În plus, PRAC a luat notă de o actualizare a datelor obținute în studiul în curs de derulare EUHASS, iar rezultatele au dovedit o incidență a inhibitorilor pentru Kogenate Bayer și Helixate NexGen comparabilă cu cea a altor produse: cu toate că din cauza concepției studiului nu s-a putut realiza nicio ajustare pentru factorii de risc cunoscuți pentru dezvoltarea inhibitorilor, PRAC a luat notă de faptul că intervalele de încredere de 95% ale estimărilor punctuale de incidență a inhibitorilor la pacienții netratați anterior se suprapuneau în mare măsură între diferite produse.

- Studii clinice sponsorizate și sprijinite de deținătorul autorizației de punere pe piață

Centrele de hemofilie din Europa de Vest și centrele importante de hemofilie din America de Nord au înrolat un număr total de 60 de pacienți netratați anterior/pacienți care au primit tratament minim, care nu prezentau anterior inhibitori, în două studii (200021EU și 100074US).

Aceste două studii intervenționale au fost realizate ca studii necontrolate, prospective, pentru tratamentul episoadelor hemoragice la 37 de pacienți netratați anterior și 23 de pacienți care au primit tratament minim cu FVIII rezidual:C < 2 UI/dl. Cinci din 37 (14%) pacienți netratați anterior și 4 din 23 (17%) pacienți care au primit tratament minim și care au fost tratați cu Helixate NexGen au

dezvoltat inhibitori în decursul a 20 de zile de expunere. În total, 9 din 60 (15%) au dezvoltat inhibitori. Un pacient a fost pierdut din urmărire, iar un alt pacient a dezvoltat un titru de inhibitori scăzut în timpul urmăririi post-studiu.

În unul dintre studiile observaționale, incidența dezvoltării inhibitorilor la pacienții cu hemofilie A severă netratați anterior a fost de 64/183 (37,7%) în asociere cu Helixate NexGen (urmăriți timp de până la 75 de zile de expunere).

- Date privind calitatea

În susținerea datelor clinice menționate anterior, deținătorul autorizației de punere pe piață a pus la dispoziție informații cu privire la procesul de fabricație (și anume condiții de creștere, purificare) pentru Kogenate Bayer/Helixate NexGen și a discutat orice modificări care s-au produs de la realizarea studiilor 200021EU și 100074US.

În acest context, PRAC a remarcat că declararea potenței Kogenate Bayer și Helixate NexGen se bazează pe un test de coagulare într-un singur pas, în conformitate cu documentația aprobată referitoare la calitatea produsului, și nu pe testul cromogenic, conform farmacopeii europene.

Conform deținătorului autorizației de punere pe piață, de la acordarea autorizațiilor de punere pe piață, în procesul de fabricație pentru KOGENATE Bayer au fost introduse 42 de modificări. Nouă dintre aceste modificări au avut un impact potențial asupra formării inhibitorilor.

Totuși, datele prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață indică faptul că, de la acordarea autorizației de punere pe piață pentru Kogenate Bayer, nu au existat schimbări semnificative ale modificărilor post-tranlaționale, profilului de agregare, activității specifice sau ale excipienților care să fi putut crește riscul de dezvoltare a inhibitorilor în timp.

PRAC a remarcat că toți parametrii se încadrau în specificații și că nu există nicio corelare între modificări și incidența inhibitorilor.

- Concluzii

PRAC a analizat rezultatele din publicarea studiului RODIN/PedNet, rezultatele preliminare din registrul Sistemului european de supraveghere și siguranță a hemofiliei (EUHASS) și toate datele disponibile prezentate obținute din studii clinice, studii observaționale, literatura de specialitate publicată, precum și datele privind calitatea pentru Kogenate Bayer și Helixate NexGen în legătură cu riscul potențial al acestora de a dezvolta inhibitori la pacienții netratați anterior și la pacienții care au primit tratament minim.

PRAC a considerat că datele disponibile sunt în concordanță cu experiența generală privind faptul că majoritatea inhibitorilor apar în primele 20 de zile de expunere și că ansamblul datelor nu furnizează dovezi că medicamentele cu factor VIII diferă între ele din punctul de vedere al dezvoltării inhibitorilor la pacienții netratați anterior.

În plus, la solicitarea PRAC, deținătorul autorizației de punere pe piață a pus la dispoziție analize ale rezultatelor generale privind incidența observată a inhibitorilor ținând cont de concepția studiului și selecția pacienților. PRAC a remarcat că profilul mutației genetice a factorului VIII al acestor populații studiate (în studiile 200021EU și 100074US) reflectă distribuția tipică observată la pacienții cu hemofilie A severă, indicând că recrutarea pacienților nu s-a făcut preferențial.

Având în vedere cele de mai sus, PRAC a fost de acord cu faptul că dovezile actuale nu confirmă existența unui risc crescut de dezvoltare a anticorpilor împotriva Kogenate Bayer și Helixate NexGen atunci când sunt comparate cu alte medicamente cu factor VIII la pacienții netratați anterior care prezintă afecțiunea hemoragică hemofilie A. Totuși, PRAC a considerat că frecvența de dezvoltare a inhibitorilor la pacienții netratați anterior, de la punctul 4.8 din RCP, trebuie modificată de la

„frecventă” la „foarte frecventă”, recomandând, de asemenea, ca informațiile referitoare la produs să fie actualizate cu rezultatele obținute din studiul RODIN, ca parte din activitățile curente de reducere la minimum a riscurilor.

Deținătorul autorizației de punere pe piață va continua să mențină registrul RODIN/PedNet, precum și registrul EUHASS, în cadrul obligațiilor curente definite în PMR, pentru a investiga în continuare factorii de risc individuali de dezvoltare a inhibitorilor și măsurile de reducere a riscurilor la pacienții netratați anterior. PRAC nu a considerat necesară o actualizare a PMR.

Raportul beneficiu-risc

După ce a luat notă de cele de mai sus, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Kogenate Bayer și Helixate NexGen indicate în tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) se menține favorabil, sub rezerva modificărilor convenite pentru informațiile referitoare la produs.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizațiilor de introducere pe piață

Întrucât

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, pentru Kogenate Bayer și Helixate NexGen.
- PRAC a analizat publicarea rezultatelor studiului RODIN/PedNet, rezultatele preliminare din registrul Sistemului european de supraveghere și siguranță a hemofiliei (EUHASS) și toate datele disponibile prezentate obținute din studii clinice, studii observaționale, literatura de specialitate publicată și datele privind calitatea pentru Kogenate Bayer și Helixate NexGen în legătură cu riscul potențial al acestora de a dezvolta inhibitori la pacienții netratați anterior.
- PRAC a remarcat că eficacitatea Kogenate Bayer/Helixate NexGen nu este pusă la îndoială și, pe baza datelor disponibile, a concluzionat că rezultatele actuale nu confirmă un risc crescut de dezvoltare a anticorpilor împotriva Kogenate Bayer și Helixate NexGen atunci când sunt comparate cu alte medicamente cu factor VIII la pacienții netratați anterior care prezintă afecțiunea hemoragică hemofilie A.
- PRAC a considerat totuși că frecvența de dezvoltare a inhibitorilor la pacienții netratați anterior trebuie modificată, la punctul 4.8 din RCP, de la „frecventă” la „foarte frecventă”, recomandând, de asemenea, ca informațiile referitoare la produs să fie actualizate pentru a reflecta cele mai recente rezultate obținute din studiul RODIN.

Prin urmare, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru Kogenate Bayer și Helixate NexGen indicate în tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII) se menține favorabil, sub rezerva modificărilor convenite pentru informațiile referitoare la produs.

Avizul CHMP

În temeiul dispozițiilor articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, luând în considerare recomandarea PRAC din data de 5 decembrie 2013, CHMP consideră că autorizațiile de introducere pe piață pentru Kogenate Bayer și Helixate NexGen trebuie modificate conform recomandărilor PRAC. Modificările punctelor relevante din Rezumatul caracteristicilor produsului și din prospect sunt stabilite în anexele I și III.