

Anexo IV

**Conclusões científicas e fundamentos para a alteração dos termos das
Autorizações de Introdução no Mercado**

Conclusões científicas

O CHMP teve em linha de conta a recomendação abaixo do PRAC, datada de 5 de dezembro de 2013, relativa ao procedimento realizado nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 para o Kogenate Bayer e o Helixate NexGen.

Resumo da avaliação científica do Kogenate Bayer e Helixate NexGen

O Kogenate Bayer e o Helixate NexGen são fator VIII recombinante anti-hemofílico humano de comprimento total (octocog alfa) produzido em células de rim de hamster bebé (BHK). O Kogenate Bayer e o Helixate NexGen estão indicados no tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII). Estes medicamentos foram aprovados na União Europeia em 4 de agosto de 2000.

O desenvolvimento de inibidores contra o FVIII é a complicação mais significativa da terapêutica de substituição para a hemofilia A. Estes anticorpos inativam a atividade pró-coagulante do FVIII e inibem a resposta do doente à terapêutica de substituição do FVIII, o que pode resultar em hemorragias e sequelas potencialmente fatais.

Em 2006, uma reunião de peritos da EMA¹ dedicada a medicamentos contendo FVIII e ao desenvolvimento de inibidores concluiu ser necessário, como objetivo a longo prazo, recolher dados clínicos comparáveis sobre a imunogenicidade dos medicamentos contendo FVIII recombinante e derivado do plasma. Como consequência, o titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) para o Kogenate Bayer e o Helixate NexGen apoiou dois registos na UE:

- o registo RODIN (*Research of Determinants of Inhibitor development*)/PedNet e
- o registo EUHASS (*European Haemophilia Safety Surveillance System*).

Ambos os registos faziam parte do plano de gestão dos riscos (PGR) dos respetivos medicamentos.

Os resultados do estudo RODIN/PedNet (*SC. Gouw et al. N. Engl. J. Med. 368, 231 (2013)*) foram disponibilizados e pareciam sugerir que o Kogenate Bayer e o Helixate NexGen estavam associados a um risco acrescido de desenvolvimento de inibidores em doentes não tratados previamente (DNTP), em comparação com qualquer outro fator VIII recombinante anti-hemofílico, após o ajuste devido aos fatores de confusão.

Em 1 de março de 2013, o Instituto Federal de Vacinas e Medicamentos Biotecnológicos (Alemanha) informou a Comissão sobre os achados obtidos. Por conseguinte, a Comissão Europeia (CE) iniciou um procedimento nos termos do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 e solicitou à Agência que avaliasse os dados disponíveis e o seu impacto na relação risco-benefício dos medicamentos em causa, e que fornecesse o seu parecer sobre se as Autorizações de Introdução no Mercado deveriam ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas.

Segurança clínica

O titular da AIM forneceu dados sobre os estudos observacionais acima mencionados no que diz respeito ao risco de desenvolvimento de inibidores em DNTP a receberem medicamentos contendo FVIII, incluindo KOGENATE Bayer/Helixate NexGen. Foram também fornecidos os resultados atualizados do registo EUHASS.

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

O titular da AIM apresentou ainda dados de quatro ensaios clínicos de intervenção e seis estudos observacionais, que investigaram a segurança e a eficácia do Kogenate Bayer/Helixate NexGen em doentes com hemofilia A, incluindo os estudos 200021EU e 100074US em DNTP e em doentes minimamente tratados (DMT). Estes estudos foram patrocinados ou apoiados pelo titular da AIM.

Por último, em apoio dos dados clínicos acima mencionados, o titular da AIM forneceu dados da qualidade relativos ao processo de fabrico para o Kogenate Bayer e o Helixate NexGen.

A eficácia do Kogenate Bayer/Helixate NexGen é reconhecida e o PRAC reviu os dados relacionados com o desenvolvimento de inibidores em DNTP e em DMT.

- Estudos observacionais

Estudo RODIN/PedNet

O estudo RODIN/Pednet teve por objetivo analisar o desenvolvimento de inibidores em DNTP com hemofilia A grave que receberam medicamentos contendo FVIII recombinante ou derivado do plasma. Neste estudo, a incidência do desenvolvimento de inibidores variou de 28,2 % a 37,7 % em todos os medicamentos contendo FVIII. Em doentes que receberam KOGENATE Bayer/Helixate NexGen, 64 dos 183 desenvolveram um inibidor (37,7 %) e 40 destes um inibidor de alta titulação (25,2 %).

A análise *post-hoc* do estudo RODIN demonstrou que os DNTP com hemofilia A grave que receberam o Kogenate Bayer eram mais propensos a desenvolver inibidores do que os que receberam outro fator VIII recombinante anti-hemofílico (razão do risco (*hazard ratio*) ajustada, 1,60; IC de 95 %: 1,08 - 2,37).

Estudo EUHASS

O estudo EUHASS foi criado em 2008 como um sistema de notificação de acontecimentos adversos para doentes com distúrbios hemorrágicos hereditários, incluindo a hemofilia A, na Europa.

O PRAC reviu os dados preliminares aos 3 anos. Além disso, o PRAC constatou uma atualização dos dados do EUHASS em curso e os resultados demonstraram uma incidência de inibidores para o Kogenate Bayer e o Helixate NexGen comparável à de outros medicamentos: apesar de não ter sido possível realizar um ajuste para fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de inibidores devido à conceção do estudo, o PRAC constatou que os IC de 95 % das estimativas pontuais da incidência de inibidores nos DNTP apresentavam uma sobreposição substancial entre diferentes medicamentos.

- Ensaio clínico patrocinado e apoiado pelo titular da AIM

Centros de hemofilia na Europa Ocidental e os principais centros de hemofilia na América do Norte inscreveram um total de 60 DNTP/DMT sem inibidores preexistentes em dois estudos (200021EU e 100074US).

Estes dois estudos de intervenção foram realizados como ensaios prospetivos e não controlados, para o tratamento de episódios hemorrágicos em 37 DNTP e 23 DMT com FVIII residual: C <2 UI/dl. Cinco dos 37 (14 %) DNTP e 4 dos 23 (17 %) DMT tratados com o Helixate NexGen desenvolveram inibidores num período de 20 DE (dias de exposição). No geral, 9 em 60 (15 %) desenvolveram inibidores. Um doente foi perdido no seguimento e um doente desenvolveu um inibidor de titulação baixa durante o seguimento pós-estudo.

Num estudo observacional, a incidência do desenvolvimento de inibidores em doentes não tratados previamente com hemofilia A grave foi de 64/183 (37,7 %) com o Helixate NexGen (seguidos até 75 dias de exposição).

- Dados da qualidade

Em apoio dos dados clínicos acima mencionados, o titular da AIM forneceu informações relativas ao processo de fabrico (ou seja, condição de crescimento, purificação) do Kogenate Bayer/Helixate NexGen e abordou todas as alterações que ocorreram desde os estudos 200021EU e 100074US.

Neste contexto, o PRAC constatou que o Kogenate Bayer e o Helixate NexGen são rotulados em termos de potência com base num ensaio de coagulação de uma só fase, de acordo com a documentação de qualidade aprovada para o medicamento, e não com base no ensaio cromogénico, conforme indicado pela Farmacopeia Europeia.

De acordo com o titular da AIM, desde as Autorizações de Introdução no Mercado, foram introduzidas 42 alterações no processo de fabrico do KOGENATE Bayer. Nove dessas alterações tiveram um impacto potencial na formação de inibidores.

No entanto, os dados apresentados pelo titular da AIM indicam que não existem alterações significativas a nível de modificações pós-translação, perfil de agregação, atividade específica ou excipientes desde a AIM do Kogenate Bayer que possam ter aumentado o risco de desenvolvimento de inibidores ao longo do tempo.

O PRAC constatou que todos os parâmetros se situaram dentro das especificações e que não existe uma correlação entre as alterações e os acontecimentos com inibidores.

- Conclusões

O PRAC teve em linha de conta os resultados da publicação do estudo RODIN/PedNet, os resultados preliminares do registo EUHASS (*European Haemophilia Safety Surveillance System*) e todos os dados disponíveis de ensaios clínicos, estudos observacionais, literatura publicada e dados da qualidade de Kogenate Bayer e Helixate NexGen relativos ao seu potencial risco de desenvolvimento de inibidores em doentes não tratados previamente (DNTP) e doentes minimamente tratados (DMT).

O PRAC considerou que os dados disponíveis são consistentes com a experiência geral de que a maioria dos inibidores se desenvolve nos primeiros 20 DE e de que os dados gerais não fornecem evidência de que os medicamentos com fator VIII diferem uns dos outros em termos de desenvolvimento de inibidores em DNTP.

Além disso, a pedido do PRAC, o titular da AIM forneceu análises dos resultados globais sobre a incidência observada de inibidores à luz da conceção do estudo e da seleção dos doentes. O PRAC constatou que o perfil de mutação genética do Fator VIII da população destes estudos (estudos 200021EU e 100074US) reflete a distribuição típica observada em doentes com hemofilia A grave, o que indica que não ocorreu qualquer enviesamento no recrutamento de doentes.

Em face do exposto, o PRAC concordou que a evidência atual não confirma um risco acrescido de desenvolvimento de anticorpos contra o Kogenate Bayer e o Helixate NexGen, em comparação com outros medicamentos com fator VIII em DNTP com o distúrbio hemorrágico hemofilia A. No entanto, o PRAC considerou que a frequência para o desenvolvimento de inibidores em DNTP deve ser alterada de «frequente» para «muito frequente» na secção 4.8 do RCM, e também recomendou que a informação do medicamento fosse atualizada com os resultados do estudo RODIN enquanto parte das atividades de rotina minimização dos riscos.

O titular da AIM continuará a apoiar o registo RODIN/PedNet, bem como o registo EUHASS, de acordo com as obrigações atuais definidas no PGR, para investigar adicionalmente fatores de risco individuais para o desenvolvimento de inibidores e de mitigação dos riscos em DNTP. O PRAC não considerou ser necessária qualquer atualização do PGR.

Relação risco-benefício

Considerando o referido acima, o PRAC concluiu que a relação risco-benefício do Kogenate Bayer e do Helixate NexGen, indicados para o tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII), continua a ser favorável, sujeita às alterações acordadas na informação do medicamento.

Fundamentos para a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Considerando que

- o PRAC teve em linha de conta o procedimento previsto no artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004 para o Kogenate Bayer e o Helixate NexGen,
- o PRAC teve em linha de conta a publicação dos resultados do estudo RODIN/PedNet, os achados preliminares do registo EUHASS (*European Haemophilia Safety Surveillance System*) e todos os dados disponíveis de ensaios clínicos, estudos observacionais, literatura publicada bem como dados da qualidade para o Kogenate Bayer e o Helixate NexGen relativos ao seu potencial risco de desenvolvimento de inibidores em doentes não tratados previamente (DNTP),
- o PRAC constatou que a eficácia do Kogenate Bayer/Helixate NexGen não é posta em causa e, com base nos dados disponíveis, concluiu que os resultados atuais não confirmam um risco acrescido de desenvolvimento de anticorpos contra o Kogenate Bayer e o Helixate NexGen em comparação com outros medicamentos com fator VIII em DNTP com o distúrbio hemorrágico hemofilia A,
- o PRAC verificou, contudo, que a frequência no desenvolvimento de inibidores em DNTP deve ser alterada de «frequente» para «muito frequente» na secção 4.8 do RCM e também recomendou a atualização da informação do medicamento para refletir os resultados mais recentes do estudo Rodin,

o PRAC concluiu, por conseguinte, que a relação risco-benefício do Kogenate Bayer e do Helixate NexGen, indicados para o tratamento e profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII), continua a ser favorável, sujeita às alterações acordadas na informação do medicamento.

Parecer do CHMP

De acordo com as disposições previstas no artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o CHMP, tendo analisado a recomendação do PRAC datada de 5 de dezembro de 2013, considera que as Autorizações de Introdução no Mercado do Kogenate Bayer e do Helixate NexGen devem ser alteradas, conforme recomendado pelo PRAC. As alterações nas secções relevantes do Resumo das Características do Medicamento e Folheto Informativo estão estabelecidas nos Anexos I e III.