

Anexo I

Lista de nomes, forma farmacêutica, dosagem, via de administração, detentores de autorização de introdução no mercado nos estados membros.

Estado Membro EU/EEA	Detentor da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de Fantasia	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
AT - Áustria	Octapharma Pharmazeutika Produktionsgesellschaft m.b.H. Oberlaaerstraße 235 A-1100 Wien Áustria	Octagam 100 mg/ml Infusionslösung	100 mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
AT - Áustria	Octapharma Pharmazeutika Produktionsgesellschaft m.b.H. Oberlaaerstraße 235 A-1100 Wien Áustria	Octagam 50 mg/ml Infusionslösung	50 mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
BE - Bélgica	OCTAPHARMA BENELUX SA Rue de Stalle 63 1180 Bruxelles (Brussels) Bélgica	Octagam 10%, solution pour perfusion	10% (100mg/ml)	Solução para perfusão	Uso intravenoso
BE - Bélgica	OCTAPHARMA BENELUX SA Rue de Stalle 63 1180 Bruxelles (Brussels) Bélgica	Octagam 50mg/ml solution pour perfusion	50mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
BG - Bulgária	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB Reino Unido	Octagam 10 %	100mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
CY - Chipre	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB Reino Unido	Octagam Infusion 10%	10%	Solução para perfusão	Uso intravenoso

Estado Membro EU/EEA	Detentor da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de Fantasia	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
CY - Chipre	Hospitec Co Ltd 5 Thessalonikis, Block B 2085 Nicosia Chipre	Octagam Infusion 5%	5%	Solução para perfusão	Uso intravenoso
CZ – República Checa	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB Reino Unido	Octagam	50 mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
CZ - República Checa	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB Reino Unido	Octagam 10%	100mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
DE - Alemanha	OCTAPHARMA GmbH Elisabeth-Selbert-Str. 11 40764 Langenfeld Alemanha	Octagam 50 mg/ml	50 mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
DE - Alemanha	OCTAPHARMA GmbH Elisabeth-Selbert-Str. 11 40764 Langenfeld Alemanha	Octagam 5%	50 mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
DE - Alemanha	OCTAPHARMA GmbH Elisabeth-Selbert-Str. 11 40764 Langenfeld Alemanha	Octagam 10%	100 mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
DK - Dinamarca	Octapharma AB Elersvägen 40 SE-11275 Stockholm Suécia	Octagam	50 mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso

Estado Membro EU/EEA	Detentor da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de Fantasia	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
DK - Dinamarca	Octapharma AB Elersvägen 40 SE-11275 Stockholm Suécia	Octagam	100 mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
EL - Grécia	Octapharma Hellas SA 60, posidonos Ave. 166 75 Glyfada Attiki Grécia	Octagam	5% (W/V)	Solução para perfusão	Uso intravenoso
EL - Grécia	Octapharma Hellas SA 60, posidonos Ave. 166 75 Glyfada Attiki Grécia	Octagam	10% (100MG/ML)	Solução para perfusão	Uso intravenoso
ES - Espanha	OCTAPHARMA, S.A. C/ Velázquez, 150 28002 Madrid Espanha	Octagamocta 100 mg/ml solución para perfusión	100 mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
ES - Espanha	OCTAPHARMA, S.A. C/ Velázquez, 150 28002 Madrid Espanha	Octagamocta 50 mg/ml solución para perfusión	50 mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
ET - Estónia	Octapharma AB Elersvägen 40 SE-11275 Stockholm Suécia	Octagam	50 mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso

Estado Membro EU/EEA	Detentor da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de Fantasia	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
ET - Estónia	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB Reino Unido	Octagam 10%	100mg/1ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
FI - Finlândia	Octapharma AB Elersvägen 40 SE-11275 Stockholm Suécia	Octagam	50 mg/ml 100 mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
FR - França	Octapharma France SAS 62Bis Avenue André Morizet F- 92100 Boulogne Billancourt França	Octagam 100 mg/ml, solution pour perfusion	100 mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
FR - França	Octapharma France SAS 62Bis Avenue André Morizet F- 92100 Boulogne Billancourt França	Octagam 50 mg/ml, solution pour perfusion	50 mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
HU - Hungria	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB Reino Unido	Octagam 50 mg/ml oldatos infúzió	50mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso

Estado Membro EU/EEA	Detentor da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de Fantasia	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
HU - Hungria	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB Reino Unido	Octagam 100 mg/ml oldatos infúzió	100mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
IS - Islândia	Octapharma AB Nordenflychtsvägen 55 SE-112 75 Stockholm Suécia	Octagam 5%	50 mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
IS - Islândia	Octapharma AB Nordenflychtsvägen 55 SE-112 75 Stockholm Suécia	Octagam 10%	100 mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
IT - Itália	Octapharma Ltd The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB Reino Unido	Octagam	5%	Solução para perfusão	Uso intravenoso
IT - Itália	Octapharma Italy S.p.A Via Cisanello 145 56100 Pisa Itália	Gamten	10%	Solução para perfusão	Uso intravenoso
LT - Lituânia	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB Reino Unido	Octagam	100 mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso

Estado Membro EU/EEA	Detentor da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de Fantasia	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
LU - Luxemburgo	OCTAPHARMA BENELUX SA Rue de Stalle 63 1180 Bruxelles (Brussels) Bélgica	Octagam	5%	Solução para perfusão	Uso intravenoso
LU - Luxemburgo	OCTAPHARMA BENELUX SA Rue de Stalle 63 1180 Bruxelles (Brussels) Bélgica	Octagam-10	10%	Solução para perfusão	Uso intravenoso
LV - Letónia	Octapharma AB Elevagen 40 Stockholm, S-112 75 Suécia	Octagam 50 mg/ml solution for infusion	1 g/20 ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
LV - Letónia	Octapharma AB Elevagen 40 Stockholm, S-112 75 Suécia	Octagam 50 mg/ml solution for infusion	2,5 g/50 ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
LV - Letónia	Octapharma AB Elevagen 40 Stockholm, S-112 75 Suécia	Octagam 50 mg/ml solution for infusion	5 g/100 ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
LV - Letónia	Octapharma AB Elevagen 40 Stockholm, S-112 75 Suécia	Octagam 50 mg/ml solution for infusion	10 g/200 ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
LV - Letónia	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB Reino Unido	Octagam 100 mg/ml solution for infusion, 2 g/20 ml	2 g/20 ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso

Estado Membro EU/EEA	Detentor da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de Fantasia	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
LV - Letónia	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB Reino Unido	Octagam 100 mg/ml solution for infusion, 5 g/50 ml	5 g/50 ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
LV - Letónia	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB Reino Unido	Octagam 100 mg/ml solution for infusion, 10 g/100 ml	10 g/100 ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
LV - Letónia	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB Reino Unido	Octagam 100 mg/ml solution for infusion, 20 g/200 ml	20 g/200 ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
MT - Malta	Octapharma (IP) Limited, The Zenith Building, 26 Spring Gardens, Manchester M2 1AB, Reino Unido	Octagam 10%, solution for infusion	1ml contém: 100 mg de proteínas (das quais ≥95% são Imunoglobulinas G humanas), IgA ≤0.4mg, IgM ≤0.3mg	Solução para perfusão	Uso intravenoso
NL - Países Baixos	Octapharma GmbH Elisabeth-Selbert-Str. 11 40764 Langenfeld Alemanha	Octagam 10%	100 mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso

Estado Membro EU/EEA	Detentor da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de Fantasia	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
NL - Países Baixos	Octapharma GmbH Elisabeth-Selbert-Str. 11 40764 Langenfeld Alemanha	Octagam 5%	50 mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
NO - Noruega	Octapharma AG Seidenstraße 2 CH-8853 Lachen Suíça	Octagam	50 mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
NO - Noruega	Octapharma AG Seidenstraße 2 CH-8853 Lachen Suíça	Octagam	100 mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
PL - Polónia	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB Reino Unido	Octagam	2,5 g/50 ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
PL - Polónia	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB Reino Unido	Octagam	5 g/100 ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso

Estado Membro EU/EEA	Detentor da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de Fantasia	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
PL - Polónia	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB Reino Unido	Octagam	10 g/200 ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
PL - Polónia	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB Reino Unido	Octagam 10%	100 mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
PT - Portugal	Octapharma Produtos Farmaceuticos, Lda. Rua dos Lagares D'el Rei, 21C r/c Dto. P-1170-268 Lisboa Portugal	Octagam	50 mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
PT - Portugal	Octapharma Produtos Farmaceuticos, Lda. Rua dos Lagares D'el Rei, 21C r/c Dto. P-1170-268 Lisboa Portugal	Octagam	100 mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
RO - Roménia	OCTAPHARMA (IP) Ltd. The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester, M2 1AB Reino Unido	Octagam	50 mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso

Estado Membro EU/EEA	Detentor da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de Fantasia	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
RO - Roménia	OCTAPHARMA (IP) Ltd. The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester, M2 1AB Reino Unido	Octagam 10%	100 mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
SE - Suécia	Octapharma AB Elersvägen 40 112 75 Stockholm Suécia	Octagam	50 mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
SE - Suécia	Octapharma AB Elersvägen 40 112 75 Stockholm Suécia	Octagam	100 mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
SI - Eslovénia	Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino Šlajmerjeva 6 1000 Ljubljana Eslovénia	Octagam 50 mg/ml raztopina za infundiranje	50 mg/ ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
SI - Eslovénia	Zavod Republike Slovenije za transfuzijsko medicino Šlajmerjeva 6 1000 Ljubljana Eslovénia	Octagam 100 mg/ml raztopina za infundiranje	100 mg/ ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso

Estado Membro EU/EEA	Detentor da Autorização de Introdução no Mercado	Nome de Fantasia	Dosagem	Forma Farmacêutica	Via de administração
SK - Eslováquia	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB Reino Unido	Octagam	50 mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
SK - Eslováquia	Octapharma (IP) Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB Reino Unido	Octagam 10%	100 mg/ml	Solução para perfusão	Uso intravenoso
UK - Reino Unido	Octapharma Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB Reino Unido	Octagam Infusion	5% w/v	Solução para perfusão	Uso intravenoso
UK - Reino Unido	Octapharma Limited The Zenith Building 26 Spring Gardens Manchester M2 1AB Reino Unido	Octagam 10% solution for Infusion	10% w/v	Solução para perfusão	Uso intravenoso

Anexo II

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

CONCLUSÕES CIENTÍFICAS

Resumo da avaliação científica do Octagam e nomes associados (ver Anexo I)

O Octagam e nomes associados é uma imunoglobulina normal humana para administração intravenosa (IVIg) com as seguintes indicações terapêuticas:

- Terapêutica de substituição em:
 - Síndromes de imunodeficiência primária como:
 - Agamaglobulinemia e hipogamaglobulinemia congénitas
 - Imunodeficiência variável comum
 - Imunodeficiência combinada grave
 - Síndrome de Wiskott Aldrich
 - Mieloma ou leucemia linfocítica crónica com hipogamaglobulinemia secundária grave e infecções recorrentes
 - Crianças com SIDA congénita e infecções recorrentes
- Imunomodulação:
 - Púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), em crianças ou adultos com elevado risco de hemorragia ou antes de
 - Cirurgia para correcção da contagem de plaquetas
 - Síndrome de Guillain Barré
 - Doença de Kawasaki
- Transplante alogénico de medula óssea.

Os medicamentos que contêm imunoglobulina humana normal, o Octagam e nomes associados, estão autorizados e são usados em todos os Estados-Membros do EEE, excepto na Irlanda (ver no Anexo I a lista relativa ao Octagam e nomes associados autorizados na UE).

Em 16 de Setembro de 2010, a Alemanha informou a Agência Europeia de Medicamentos da suspensão das Autorizações de Introdução no Mercado das formulações de dosagem mais baixa (5 % e 50 mg/ml) de Octagam e nomes associados no seu território, devido ao aumento do risco de eventos tromboembólicos (ETE). A Alemanha informou igualmente a Agência Europeia de Medicamentos acerca da possibilidade de vir a suspender as Autorizações de Introdução no Mercado para o Octagam 10 % na Alemanha. Em 17 de Setembro de 2010, a Suécia informou a Agência Europeia de Medicamentos da suspensão a nível nacional das Autorizações de Introdução no Mercado para ambas as formulações, devido à mesma preocupação de segurança. O CHMP analisou a questão de acordo com o estabelecido no artigo 107.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, no âmbito da reunião plenária do CHMP de Setembro de 2010, durante a qual o CHMP adoptou um parecer recomendando a suspensão de todas as Autorizações de Introdução no Mercado para os medicamentos Octagam (ambas as dosagens) e nomes associados.

De acordo com a Decisão da Comissão de 4 de Outubro de 2010, para que a suspensão fosse levantada, foi solicitado aos titulares das Autorizações de Introdução no Mercado que fornecessem a seguinte informação de apoio adicional:

- (A) um relatório geral sobre a investigação da causa subjacente, uma validação dos dados/métodos analíticos e uma proposta de protocolo de um estudo pós-comercialização no mercado relativo a eventos tromboembólicos (ETE) na sequência das melhorias no fabrico do Octagam e nomes associados
- ou, em alternativa,
- (B) a substituição por um processo de fabrico alternativo para o Octagam com controlos apropriados e garantias relativamente a ETE, bem como uma proposta de protocolo para um estudo pós-comercialização no mercado relativo a ETE na sequência das melhorias no processo de fabrico.

A pedido da Alemanha, durante a reunião plenária do CHMP de Outubro de 2010, foi iniciado um procedimento de consulta nos termos do artigo 31.º para o Octagam, para que o cumprimento das condições acima referidas pudesse ser avaliado pelo CHMP.

Nesta avaliação do perfil de benefício-risco do Octagam e nomes associados, o CHMP reviu os dados submetidos pelo titular da AIM, assim como as observações relativas às inspecções das instalações de Viena e Lingsheim.

Qualidade

O titular da AIM forneceu relatórios de investigação das análises das causas bioquímica e técnica subjacentes, de modo a explicar o aumento observado da taxa de comunicação de ETE.

Causa bioquímica subjacente

Foi observado um aumento significativo do número de casos comunicados de ETE desde 2008 relativos ao Octagam.

Desde 2008, o titular da AIM submeteu duas alterações importantes respeitantes ao fabrico do Octagam. Em 23 de Junho de 2008 e 30 de Outubro de 2008, respectivamente em relação ao Octagam 5 % e ao Octagam 10 %, o titular da AIM transferiu o fraccionamento modificado por etanol através da utilização do método de Kistler e Nitschmann (KN) das instalações em Springe para as instalações de produção em Viena (AT), Lingolsheim (FR) e Estocolmo (SE). Anteriormente, o titular da AIM fabricava o Octagam 5 % utilizando o assim chamado método de Cohn nestas três instalações de fabrico. A partir de 27 de Novembro de 2009 e 12 de Maio de 2010, o titular da AIM harmonizou o processo de fabrico do Octagam 5 % e Octagam 10 %, respectivamente, em todas as quatro instalações de produção de intermediários da empresa (para o assim chamado método KNH).

Os relatórios de ETE recebidos desde 2008 afectaram todos os três processos de fabrico (Cohn, KN e KNH). Foram associados 69 casos de ETE a 56 lotes. No que se refere à origem da Fracção II, os lotes associados a ETE das quatro instalações de produção foram afectados. Do conjunto de 56 lotes afectados, a Fracção II foi fabricada em Lingolsheim em 29 casos, em Viena em 12 casos, em Springe em 16 casos e em Estocolmo em 7 casos.

A revisão dos dados da investigação fornecidos pelo titular da AIM revelou que o FXIa contribuiu de forma relevante para o aumento das taxas de incidência de ETE, entre 2008 e 2010. Uma pequena quantidade de um outro composto que induz a coagulação, com um atraso, no teste de coagulação foi também identificada. Esta actividade foi totalmente inibida pela adição de CTI (*Corn Trypsin Inhibitor* - inibidor de tripsina do milho), um inibidor do FXIIa, o desencadeante inicial da cascata da coagulação. Por conseguinte, o composto que causa esta indução atrasada da coagulação poderá ser a calicreína e/ou o FXIIa. Foi demonstrado que a calicreína é a causa mais provável desta reacção.

A investigação realizada pelo titular da AIM apoia a conclusão de que o FXIa é o principal factor que contribui para o potencial trombogénico do Octagam, sendo a calicreína um factor de menor importância. O CHMP concorda com as conclusões do titular da AIM sobre a causa bioquímica subjacente.

Causa técnica subjacente

A análise da causa técnica subjacente do processo de fabrico na sua totalidade, com diferentes passos opcionais (captura de massa), centrou-se nas taxas de redução do factor XI e XIa (partição) e no potencial tromboembólico (ensaio de formação de trombina (*Thrombin generation assay* - TGA), tromboelastometria não activada (*Non Activated Thromboelastometry* - NATEM)).

O titular da AIM considera que o aumento de FXI nos vários intermediários se deve a dois passos principais que influenciam a quantidade de factor XIa, o passo de captura de massa a montante (adsorção de factores de coagulação dependentes da vitamina K) e a quantidade de tampão II adicionado antes da precipitação da fracção I+III. O CHMP concorda com as conclusões do titular da AIM e, por conseguinte, considerou as acções correctivas discriminadas em baixo como apropriadas para abordar as questões.

Acções correctivas

O titular da AIM centrou as suas acções correctivas na remoção de factor XIa e calicreína.

O titular da AIM apresentou as acções correctivas para melhorar o processo de fabrico (passo obrigatório de cromatografia em heparina-sefaroze e sedimentação) e para implementar controlos adicionais (FXI:Ag no controlo durante o processo e ensaio de formação de trombina (TGA) na especificação de libertação) como forma de reduzir o potencial trombogénico do produto final:

1. O titular da AIM determinou que um passo opcional de captura de antitrombina III (heparina-sefarose) já utilizado nas instalações de fabrico de Estocolmo permite a remoção suficiente de FXI e FXIa. Como acção correctiva, um passo adicional de adsorção em heparina-sefarose foi implementado pelo titular da AIM, na sequência do passo opcional "Adsorção de factores de coagulação dependentes da vitamina K". A adequação de cada lote de heparina-sefarose será confirmada por ensaios com pequenas quantidades antes da utilização na produção, em colaboração com o fornecedor.
As especificações para a heparina-sefarose foram definidas e acordadas com o CHMP.
2. A quantidade de tampão II utilizado na ressolubilização da Fracção I+II+III foi identificada como um outro parâmetro que influencia a quantidade de factor XIa. Assegurou-se uma quantidade constante de tampão fosfato (tampão II) e introduziu-se um passo de sedimentação para a pasta II dissolvida. Foram fornecidos os detalhes completos das alterações introduzidas em cada instalação, os quais foram acordados com o CHMP.
3. O titular da AIM desenvolveu dois ensaios de formação de trombina (TGA), um deles utilizando plasma humano normal como referência e o outro utilizando plasma sujeito a redução de FXI. Este teste TGA demonstrou ser um ensaio sensível para a demonstração do potencial pró-coagulante, abrangendo o impacto das actividades pró-coagulantes do FXIa e da calicreína. O titular da AIM definiu critérios de aceitação com base na validação do TGA. Três parâmetros resultantes deste teste (atraso, tempo até à concentração máxima e concentração máxima de trombina (PTC)) são utilizados como especificação para detectar lotes com uma actividade pró-coagulante demasiado elevada e mitigar o potencial trombogénico do produto final. O CHMP considera que os dados fornecidos pelo titular da AIM apoiam os critérios de aceitação final propostos: TGA atraso/11 min, tempo até à concentração máxima/19 min, PTC \leq 350 nMol.
Adicionalmente, o CHMP considera que o TGA deve ser executado em duas ocasiões independentes, utilizando plasma sujeito a redução de FXI, devendo ser confirmado uma vez com plasma humano padrão. O CHMP considera que os limites de cut-off e os critérios de aceitação definidos pelo titular da AIM se encontram justificados de forma adequada. Por conseguinte, considera que o TGA proposto deve ser incluído na especificação de libertação.
Em consequência da inclusão do TGA na especificação de libertação, o CHMP considera que um teste de Fase 2 para Certificação Oficial de Libertação do Lote (OCABR) relativo ao potencial trombogénico deverá ser executado, utilizando-se o teste e os limites acordados na especificação do produto, no presente procedimento de consulta.
4. Além da determinação do activador da pré-calicreína em conformidade com a Ph. Eur., os valores nulos de pré-calicreína (PKA) foram incluídos na especificação.

Para validação de processos inter-instalações, foi utilizada uma abordagem de matriz com uma estratégia de testes (cobrindo todos os passos opcionais e instalações, menos as excepções destacadas ao longo do protocolo de gestão das alterações). Esta validação revelou uma legitimação apropriada de todos os atributos testados. O CHMP considera que o FXIa se encontra adequadamente controlado e que o processo revisto tem capacidade de legitimação de um nível suficientemente reduzido de FXI:Ag.

Os dados sobre os lotes fornecidos com este pedido indicam que estes lotes produzidos de acordo com o processo de fabrico revisto estão em conformidade com as especificações propostas e aprovadas. Todos estes lotes de validação foram também testados pelas autoridades nacionais competentes francesas e alemãs (Afssaps e PEI), respectivamente, quanto a actividade pró-coagulante. Estes testes revelaram que o potencial trombogénico dos novos lotes é muito reduzido e comparável a outras IVIg comercializadas.

Os controlos (TGA na especificação de libertação e FXI Ag no controlo do processo) encontram-se implementados e o CHMP considera que estes controlos asseguram a qualidade e, por conseguinte, a utilização segura de Octagam 5 % e 10 % e nomes associados.

Inspeções e resultados das inspeções

O CHMP considerou necessária uma inspecção específica para o medicamento nas 4 instalações de fabrico, tendo concordado com um programa de inspeções faseado, a ser executado em 2 partes:

1. Em primeiro lugar, as inspeções das instalações de Viena e Lingolsheim, que tiveram lugar antes da emissão do parecer pelo CHMP, destinadas a apoiar a avaliação das investigações realizadas pelo titular da AIM e a confirmar que todas as alterações e acções correctivas propostas tinham sido adequadamente implementadas na rotina do processo de fabrico. Os dois locais foram escolhidos dado que apresentavam um número elevado de lotes associados a ETE (a análise da causa subjacente e a identificação de acções

2. De seguida, as duas instalações restantes (Estocolmo e Springe) serão inspeccionadas no final do procedimento nos termos do artigo 31.º.

O CHMP analisou as respostas fornecidas pelo titular da AIM em conjunto com as observações das inspeções realizadas às instalações de Viena e Lingolsheim. Além das acções correctivas tomadas referidas em cima, foram levantadas questões às quais o titular da AIM respondeu durante as inspeções e também mediante a submissão de conjuntos de dados adicionais. Em particular, a permutabilidade de diferentes intermediários entre as instalações de Viena, Estocolmo e Lingolsheim não estava contemplada no estudo de validação inter-instalações. Por conseguinte, o CHMP recomenda a restrição do uso de combinações entre instalações de fabrico apenas aos casos que se encontram já validados através do "relatório de validação inter-instalações".

O Comité reviu e concordou com o protocolo de gestão das alterações fornecido pelo titular da AIM que abordava a forma como a permutabilidade das diferentes fracções intermediárias entre as instalações não abrangidas pelo estudo de validação inter-instalações deverá ser validada. Os critérios de aceitação propostos em relação aos atributos de qualidade, bem como os parâmetros críticos, são considerados aceitáveis pelo CHMP. Caso o titular da AIM pretenda implementar a permutabilidade da Fracção II entre as instalações que não esteja coberta pelo estudo de validação inter-instalações, uma alteração apoiada nos dados de validação de acordo com o protocolo de gestão das alterações acordado deverá ser submetida pelo titular da AIM às autoridades nacionais competentes.

Com base na harmonização do processo de fabrico, nos resultados das inspeções das instalações de Viena e Lingolsheim, e tendo em consideração a natureza da inspecção (multi-instalações/ conjunta/ inspeções específicas ao produto), o CHMP ficou tranquilizado com o facto de as acções correctivas terem sido implementadas e serem sujeitas a monitorização posterior. Por esse motivo, o CHMP recomenda o levantamento da suspensão nas 4 instalações de fabrico.

O CHMP solicita que a inspecção das instalações de Estocolmo e Springe seja realizada até final de Outubro de 2011, com os devidos cuidados para assegurar a continuidade com as inspeções das instalações de Lingolsheim e Viena, e que o resultado da inspecção seja fornecido às autoridades nacionais competentes.

Estudos de segurança e plano de gestão dos riscos

O titular da AIM submeteu protocolos de estudos não-interventivos para recolher informações sobre a ocorrência de ETE e demonstrar a segurança do processo de fabrico melhorado do Octagam e nomes associados.

Prevê-se a realização de três estudos diferentes que, no total, permitirão documentar pelo menos 20 000 perfusões ao longo de um período de 2-3 anos. A população será composta por cerca de 2 000 doentes individuais tratados com Octagam para qualquer indicação, e de qualquer grupo etário, sexo ou regime de tratamento. A duração da observação de cada doente individual será o tempo durante o qual Octagam seja prescrito pelo médico. No caso de doentes com síndromes de imunodeficiência primária, o período de observação durará, pelo menos, 10 meses.

Assumindo uma incidência de ETE de pelo menos 1,5 em cada 1 000 doentes, 20 000 administrações em 2 000 doentes representam uma probabilidade superior a 95 % de observar pelo menos 1 doente com um ETE. Prevendo-se independência entre as perfusões e uma incidência subjacente de 1 ETE em cada 5 000 perfusões, o número previsto de perfusões representa uma probabilidade superior a 90 % de observar pelo menos 2 ETE. O desenho destes estudos é considerado apropriado para demonstrar a segurança do processo de fabrico melhorado, sendo as análises descritivas consideradas aceitáveis pelo CHMP.

De modo a assegurar a monitorização de ETE relacionadas com Octagam, o CHMP solicitou ainda ao titular da AIM que submeta Relatórios Periódicos de Segurança às autoridades nacionais competentes numa base semestral, durante um período de dois anos.

O titular da AIM submeteu um plano de gestão dos riscos. O CHMP notou que o plano de gestão dos riscos submetido, apesar de incluir o risco identificado de eventos tromboembólicos e alguma informação sobre os estudos relevantes acordados, deve ser melhorado. Por conseguinte,

solicita-se ao titular da AIM que submeta um plano de gestão dos riscos revisto às autoridades nacionais competentes.

Conclusão geral

A investigação da causa subjacente foi conduzida de modo apropriado pelo titular da AIM e teve em consideração todos os factores de risco potenciais que puderam ser identificados. A investigação realizada fundamenta a conclusão de que o FXIa é o principal factor que contribui para o potencial trombogénico do Octagam, sendo a calicreína um factor de menor importância. O passo opcional de captura de massa e a quantidade de tampão fosfato utilizado na reconstituição da Fracção I+II+III foram identificados como os dois principais factores técnicos que contribuem para o aumento do nível de actividade do FXIa, estando ambos relacionados com o aumento de FXI:Ag. Vários outros passos e parâmetros críticos do processo que podem influenciar o potencial trombogénico foram também identificados.

O CHMP considera que as acções correctivas descritas abaixo implementadas pelo titular da AIM são apropriadas para abordar as questões:

- Um passo adicional de adsorção em heparina-sefaroze foi implementado, na sequência do passo opcional "Adsorção de factores de coagulação dependentes da vitamina K",
- Uma quantidade constante de tampão fosfato (tampão II) foi assegurada e introduziu-se um passo de sedimentação para a pasta II dissolvida,
- Os parâmetros críticos identificados (quantidade de tampão II, duração da adição de etanol nos passos de fraccionamento, tempo de contacto Hyflo) são controlados de forma apropriada,
- A especificação e o teste de libertação TGA, assim como o FXI Ag no controlo do processo encontram-se agora implementados,
- Os valores nulos de pré-calicreína (PKA) encontram-se agora incluídos na especificação.

A implementação das acções correctivas mencionadas acima foi confirmada por inspecções realizadas às instalações de Viena e Lingolsheim, prevendo-se a realização de inspecções às instalações de Estocolmo e Springe até final de Outubro de 2011.

O CHMP concordou com as propostas de estudos de segurança para recolher informações sobre a ocorrência de ETE e demonstrar a segurança do processo de fabrico melhorado do Octagam e nomes associados.

Face ao acima descrito, o CHMP considerou que a relação risco-benefício do medicamento Octagam é positiva em condições normais de utilização e, por conseguinte, recomendou o levantamento das suspensões das Autorizações de Introdução no Mercado e a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado respeitantes às alterações no processo de fabrico nas 4 instalações e a adição de uma especificação e um teste de libertação TGA, sujeitas a condições.

Fundamentos para o levantamento das suspensões das Autorizações de Introdução no Mercado e alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado

Considerando que

- O Comité teve em conta o procedimento efectuado nos termos do artigo 31.º da Directiva 2001/83/CE, com a última redacção que lhe foi dada, relativamente aos medicamentos Octagam e nomes associados (ver Anexo I) que contêm imunoglobulina normal humana.
- O Comité teve em consideração o relatório geral de uma investigação da causa subjacente, a validação dos dados e métodos analíticos, os resultados finais da investigação sobre TGA, NaPTT, NATEM, FXIa relativamente a todos os lotes e seus intermediários em cada passo do processo de fabrico nas 4 instalações de fabrico (Estocolmo, Springe, Lingolsheim e Viena) e a consideração dada a outros testes de coagulação, p. ex., a investigação de factores de activação de plaquetas ou outros factores que contribuem para o potencial trombogénico do medicamento, bem como a documentação relevante que apoia a validação do teste TGA e a justificação do valor de cut-off proposto e o protocolo proposto de um estudo pós-comercialização no mercado relativo a ETE, na sequência da melhoria do processo de fabrico do Octagam e nomes associados.
- O Comité concluiu que o titular da AIM realizou uma investigação abrangente da causa subjacente no âmbito do processo de fabrico harmonizado autorizado (KNH) que resultou no aumento do risco de eventos tromboembólicos (ETE) em doentes tratados com Octagam em condições normais de utilização desde 2008, tendo considerado todos os factores de risco potenciais que podiam ser identificados (incluindo o risco relacionado com todos os materiais integrados). A investigação realizada apoia a conclusão de que o FXIa é o principal factor que contribui para o potencial trombogénico do Octagam, sendo a calicreína um factor de menor importância.
- O Comité considera que vários passos e parâmetros críticos do processo foram identificados no processo de fabrico actual KNH utilizado na produção de intermediários para o fabrico de Octagam às dosagens de 5 % e 10 % (quantidade de tampão II, duração da adição de etanol nos passos de fraccionamento, tempo de contacto Hyflo) e que as medidas correctivas e preventivas apropriadas se encontram actualmente implementadas. A este respeito, o Comité nota que uma quantidade constante do tampão fosfato (tampão II) se encontra assegurada e que um passo adicional de adsorção em heparina-sefarose, um passo de sedimentação da pasta II dissolvida e os controlos (teste TGA na especificação de libertação e FXI Ag no controlo do processo) se encontram implementados.
- O Comité concorda com a inclusão da especificação de libertação TGA adicionada e o nível de cut-off proposto com base nos dados de validação do teste TGA e análise dos lotes fornecidos.
- O Comité solicitou uma inspecção específica ao produto para assegurar a implementação das acções correctivas e preventivas propostas e a harmonização do processo. De acordo com o programa de inspecções faseado acordado com o CHMP, as instalações de Viena e Lingolsheim foram inspeccionadas antes da emissão do parecer, tendo proporcionado tranquilidade quanto à implementação das acções correctivas e à harmonização do processo de fabrico. Em vista deste facto e para continuar a monitorizar a implementação das acções correctivas, o CHMP requereu também a inspecção das duas outras instalações de fabrico (Springe e Estocolmo).
- O Comité nota que a permutabilidade dos diferentes intermediários entre as instalações de Viena, Estocolmo e Lingolsheim não foi contemplada no estudo de validação inter-instalações. Por conseguinte, o CHMP recomenda a restrição do uso de combinações entre instalações de fabrico apenas aos casos que se encontram já validados através do "relatório de validação inter-instalações". O Comité reviu e concordou com um protocolo de gestão das alterações que aborda a forma como a permutabilidade das diferentes fracções intermediárias entre as instalações não abrangidas pelo estudo de validação inter-instalações deverá ser validada.
- Por fim, o Comité requereu ao(s) titular(es) da AIM que realizasse(m) estudos observacionais de segurança pós-comercialização no mercado, tal como definidos nos protocolos revistos e acordados, de modo a monitorizar, em particular, a incidência de ETE relacionados com o Octagam e nomes relacionados na sequência da melhoria do processo de fabrico.

Face ao acima descrito, o Comité considera que a relação risco-benefício do medicamento Octagam é positiva em condições normais de utilização e, por conseguinte, recomenda o levantamento das suspensões das Autorizações de Introdução no Mercado e a alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado respeitantes às alterações no processo de fabrico nas 4 instalações e a adição de uma especificação e um teste de libertação TGA, sujeitas às condições estabelecidas no anexo III (ver Anexo I).

Anexo III

Condições da Autorização de Introdução no Mercado

As autoridades nacionais competentes deverão assegurar que as seguintes condições são cumpridas pelo(s) titular(es) da(s) AIM:

QUALIDADE

1. A alteração dos termos das Autorizações de Introdução no Mercado respeitantes às alterações no processo de fabrico nas 4 instalações:
 - Um passo adicional de adsorção em heparina-sefarose;
 - Uma quantidade constante de tampão fosfato (tampão II) assegurada e introdução de um passo de sedimentação para a pasta II dissolvida;
 - Os parâmetros críticos identificados (quantidade de tampão II, duração da adição de etanol nos passos de fraccionamento, tempo de contacto Hyflo) são controlados de forma apropriada;
 - A especificação e o teste de libertação TGA, assim como o FXI Ag no controlo do processo, são introduzidos;
 - Os valores nulos de pré-caliceína (PKA) encontram-se incluídos na especificação.
2. Em relação à validação da coluna de heparina-sefarose: Os resultados devem ser fornecidos às autoridades nacionais competentes de 6 em 6 meses, durante um período de 2 anos, na sequência da Decisão da Comissão.
3. A permutabilidade das diferentes fracções intermediárias entre as instalações não abrangidas pelo estudo de validação inter-instalações actualmente aprovado deverá ser validada de acordo com o protocolo de gestão das alterações acordado com o CHMP. Caso o(s) titular(es) da AIM assim o pretenda(m), os dados de validação devem ser submetidos e revistos pelas autoridades nacionais competentes por meio de um procedimento de alteração relevante.

CLÍNICAS

1. O(s) titular(es) da AIM deverá(ão) realizar estudos observacionais de segurança pós-comercialização no mercado, de modo a recolher informação sobre eventos tromboembólicos (ETE) e a demonstrar a segurança do processo de fabrico melhorado. Estes estudos deverão ser iniciados logo que o medicamento seja reintroduzido no mercado relevante e, o mais tardar, no prazo de dois meses após a sua reintrodução. Estes estudos deverão documentar um total de pelo menos 20 000 perfusões, incluindo pelo menos 2 000 doentes individuais em todo o mundo ao longo de um período de 3 anos. Os resultados das análises provisórias integradas devem ser fornecidos (às autoridades nacionais competentes) de 6 em 6 meses e incluir a estimativa pontual da incidência de eventos tromboembólicos em conjunto com o intervalo de confiança.
2. O titular da AIM deve submeter Relatórios Periódicos de Segurança às autoridades nacionais competentes numa base semestral, durante um período de dois anos.
3. O(s) titular(es) da AIM deverão submeter às autoridades nacionais competentes, em conjunto com o próximo Relatório Periódico de Segurança, um plano de gestão dos riscos (PGR) que descreva de forma adequada todas as preocupações de segurança importantes, as actividades de farmacovigilância e as intervenções destinadas a identificar, caracterizar, prevenir ou minimizar os riscos importantes, com particular atenção ao risco de eventos tromboembólicos. Este PGR deve respeitar o modelo de PGR da UE e incluir medidas de avaliação da eficácia das intervenções.

As seguintes condições deverão ser implementadas pelos Estados-Membros:

1. O teste de Fase 2 para Certificação Oficial de Libertação do Lote (OCABR) relativo ao potencial trombogénico será realizado com o teste e os valores limite acordados na especificação do produto definida durante o presente procedimento de consulta.
2. A inspecção das instalações de Estocolmo e Springe deverá ser realizada até final de Outubro de 2011. Deverá ter-se o cuidado de assegurar a continuidade com as inspecções das instalações de Lingolsheim e Viena. O resultado da inspecção deverá ser fornecido às autoridades nacionais competentes.