



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20. Februar 2014
EMA/108793/2014

Der CHMP bestätigt die Empfehlungen des PRAC zu Kogenate Bayer/Helixate NexGen

Der Nutzen überwiegt bei zuvor unbehandelten Patienten weiterhin gegenüber den Risiken

Am 20. Dezember 2013 befürwortete der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur frühere Empfehlungen, die zu dem Schluss kamen, dass der Nutzen von Kogenate Bayer und Helixate NexGen, sogenannte Faktor-VIII-Produkte der zweiten Generation, bei zuvor unbehandelten Patienten mit der Blutungsstörung Hämophilie A weiterhin gegenüber den Risiken überwiegt, die Produktinformationen für diese Arzneimittel jedoch geändert werden sollten. Die Empfehlungen des Ausschusses für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) der Agentur ergaben sich aus einer Überprüfung der Arzneimittel, die kein höheres Risiko für die Entwicklung einer Art von Antikörper (Inhibitoren gegen Faktor VIII) gegen diese Arzneimittel im Vergleich zu anderen Faktor-VIII-Produkten bestätigte. Bei Patienten mit Hämophilie A besteht ein Mangel an Faktor VIII, der ihnen verabreicht wird, damit ihr Blut normal gerinnen kann.

Die Überprüfung durch den PRAC gründete sich auf den Ergebnissen einer Studie (Studie RODIN/PedNet¹) bei zuvor unbehandelten Kindern mit Hämophilie A, denen unterschiedliche Faktor-VIII-Produkte verabreicht wurden, sowie auf vorläufigen Daten des European Haemophilia Safety and Surveillance System (EUHASS). Etwa ein Drittel aller Kinder in der Studie RODIN entwickelte Inhibitoren gegen den Faktor VIII ihrer Arzneimittel, was den Nutzen senkte und Blutungen wahrscheinlicher werden ließ. Dies ist ein bekanntes Risiko aller Faktor-VIII-Produkte. Aber die Autoren der Studie gelangten zu dem Schluss, dass Kinder, die Arzneimittel mit sogenanntem rekombinantem Faktor VIII in voller Länge der zweiten Generation, wie etwa Kogenate Bayer oder Helixate NexGen, erhalten hatten, mit höherer Wahrscheinlichkeit Antikörper entwickelten als jene, die rekombinante Arzneimittel der dritten Generation erhalten hatten. Ein Anstieg der Inhibitorbildung wurde bei anderen rekombinanten oder aus Plasma gewonnenen Faktor-VIII-Produkten nicht beobachtet.

Nach der Überprüfung der aktuellen verfügbaren Daten zur Inhibitorentwicklung bei zuvor unbehandelten Patienten entschied der PRAC, dass diese Daten die Schlussfolgerung, dass Kogenate Bayer oder Helixate NexGen im Vergleich zu anderen Arzneimitteln mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Inhibitoren gegen Faktor VIII verbunden sind, nicht stützen. Obwohl die bestehenden Maßnahmen zur Minimierung aller sich aus der Anwendung der Arzneimittel ergebenden Risiken sowohl

¹ Gouw SC, et al; PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. N Engl J Med 2013; 368: 231-9.



für Kogenate Bayer als auch für Helixate NexGen als angemessen erachtet wurden und fortgesetzt werden sollen, empfahl der PRAC, dass die Produktinformationen aktualisiert werden sollten, um die Ergebnisse der Studie RODIN widerzuspiegeln.

Der CHMP berücksichtigte die Empfehlungen des PRAC und willigte im Konsens in deren Umsetzung ein. Das Gutachten des CHMP wurde daraufhin an die Europäische Kommission weitergeleitet, die es befürwortete und am 20. Februar 2014 eine EU-weite rechtlich bindende Entscheidung erließ.

Informationen für Patienten

- Hämophilie A ist eine angeborene Blutungsstörung, bei der ein Mangel an Faktor VIII besteht. Faktor VIII wird benötigt, damit das Blut normal gerinnen kann. Ein unbehandelter Mangel an Faktor VIII verursacht Blutungsprobleme, einschließlich Blutungen in Gelenken, Muskeln und inneren Organen, die zu schweren Schäden führen können.
- Es sind verschiedene Formen von Faktor VIII als Arzneimittel erhältlich, die den fehlenden Gerinnungsfaktor ersetzen. Eine Studie bei zuvor unbehandelten Patienten mit Hämophilie A, in der mehrere dieser Arzneimittel verglichen wurden, zeigte, dass Patienten, die Kogenate Bayer oder Helixate NexGen (Arzneimittel mit Faktor VIII in voller Länge der zweiten Generation) erhalten hatten, anscheinend mit höherer Wahrscheinlichkeit Antikörper entwickelten als jene, die einen anderen Faktor VIII (Arzneimittel der dritten Generation) erhalten hatten. Diese Antikörper (Inhibitoren gegen Faktor VIII) verringern die Wirksamkeit der Arzneimittel und erhöhen die Wahrscheinlichkeit von Blutungen.
- Allerdings bestanden nach Beurteilung der gesamten Evidenz, einschließlich jener aus dieser Studie, keine hinreichenden Belege, die einen tatsächlichen Unterschied zwischen den Produkten stützen würden. Der Nutzen der Behandlung mit Kogenate Bayer oder Helixate NexGen überwiegt bei zuvor unbehandelten Patienten weiterhin gegenüber den Risiken.
- Die Arzneimittel können weiter wie empfohlen angewendet werden. Die Produktinformationen wurden allerdings aktualisiert, um die Ergebnisse der Studie widerzuspiegeln und sicherzustellen, dass diese medizinischem Fachpersonal, das Patienten mit Hämophilie A behandelt, bekannt sind.

Informationen für medizinisches Fachpersonal

- Trotz Bedenken, die sich aus der Studie RODIN/PedNet ergaben, bestätigte die aktuelle Evidenz insgesamt nicht, dass ein erhöhtes Risiko der Bildung von Inhibitoren gegen Arzneimittel mit Faktor VIII in voller Länge der zweiten Generation, wie etwa Kogenate Bayer und Helixate NexGen, besteht.
- Kogenate Bayer und Helixate NexGen können weiter verschrieben und in angemessener Weise zur Behandlung der Hämophilie A angewendet werden. Die bestehenden Maßnahmen zur Risikominimierung werden als ausreichend erachtet und sollten fortgeführt werden.
- Darüber hinaus wurden die Produktinformationen von Kogenate Bayer und Helixate NexGen aktualisiert, um die Ergebnisse der Studie RODIN/PedNet widerzuspiegeln. Die Häufigkeit der Inhibitorentwicklung bei zuvor unbehandelten Patienten wurde im Einklang mit der aktuellen Evidenz in „sehr häufig“ geändert.

Die Empfehlungen der Agentur basieren auf den Ergebnissen der Studie RODIN/PedNet, den vorläufigen Ergebnissen des European Haemophilia Safety Surveillance System (EUHASS) und allen eingereichten verfügbaren Daten aus klinischen Prüfungen, Beobachtungsstudien und der veröffentlichten Literatur sowie Qualitätsdaten für Kogenate Bayer und Helixate NexGen in Bezug auf ihr potenzielles Risiko der Bildung von Inhibitoren bei zuvor unbehandelten Patienten.

- Die Bedenken bezüglich eines potenziell erhöhten Risikos der Bildung von Inhibitoren gegen Faktor VIII in Arzneimitteln mit Faktor VIII in voller Länge der zweiten Generation beruhen ursprünglich auf der Studie Rodin/PedNet. Hierbei handelte es sich um eine Beobachtungsstudie, welche die Inhibitorentwicklung bei zuvor unbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A, die rekombinante oder aus Plasma gewonnene Faktor-VIII-Produkte erhalten hatten, untersuchte. In dieser Studie lag die Inzidenz der Inhibitorentwicklung für alle Arzneimittel zwischen 28,2 % und 37,7 %. Bei Patienten, die Kogenate Bayer/Helixate NexGen erhalten hatten, betrug die Inzidenz der Inhibitorentwicklung bei einer Nachbeobachtung von bis zu 75 Expositionstagen 64/183 (37,7 %), von denen 40 einen hochtitrigen Inhibitor (25,2 %) aufwiesen. Eine Post-hoc-Analyse der Studie zeigte, dass zuvor unbehandelte Patienten mit schwerer Hämophilie A, die Kogenate Bayer erhalten hatten, eher Inhibitoren entwickelten als jene, die einen anderen rekombinanten antihämophilen Faktor VIII erhalten hatten (angepasste Hazard Ratio 1,60; 95%-KI: 1,08-2,37).
- Bei Berücksichtigung aller verfügbaren Daten zeigte sich Einklang mit der allgemeinen klinischen Erfahrung, dass sich die meisten Inhibitoren innerhalb der ersten 20 Expositionstage entwickeln und die einzelnen Faktor-VIII-Produkte in Bezug auf die Entwicklung von Inhibitoren bei zuvor unbehandelten Patienten untereinander nicht unterscheiden.
- Die vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen vorgelegten Qualitätsdaten wiesen außerdem darauf hin, dass sich die biophysikalischen und biochemischen Eigenschaften von Kogenate Bayer und Helixate NexGen seit der ersten Genehmigung für das Inverkehrbringen nicht wesentlich verändert haben.

Weitere Informationen über das Arzneimittel

Kogenate Bayer und Helixate NexGen sind identische Arzneimittel, die am 4. August 2000 in der gesamten Europäischen Union (EU) zugelassen wurden. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen beider Arzneimittel ist das gleiche Unternehmen: Bayer Pharma AG.

Kogenate Bayer und Helixate NexGen werden als Faktor-VIII-Produkte der zweiten Generation bezeichnet. Sie enthalten eine Form von Faktor VIII, Octocog alfa, das nach einer Methode hergestellt wird, die als „rekombinante DNA-Technologie“ bezeichnet wird: Es wird von Zellen produziert, in die ein Gen (DNA) eingebracht wurde, das sie zur Bildung des Gerinnungsfaktors befähigt. Das Octocog alfa in diesen Produkten hat die gleiche Struktur wie natürlicher Faktor VIII („volle Länge“). Sie werden angewendet, um den mangelnden Faktor VIII bei Patienten mit Hämophilie A, einer angeborenen Blutungsstörung, zu ersetzen. Ein unbehandelter Mangel an Faktor VIII verursacht bei diesen Patienten Blutungsprobleme, einschließlich Blutungen in Gelenken, Muskeln und inneren Organen, die zu schweren Schäden führen können.

Alternative Arzneimittel, die verschiedene Formen von Faktor VIII enthalten, sind erhältlich und können ähnlich angewendet werden. Diese Arzneimittel können aus menschlichem Blut extrahiert sein („aus Plasma gewonnen“), als rekombinante Produkte in voller Länge mit unterschiedlichen Graden an Exposition gegenüber anderen aus Blut gewonnenen Proteinen hergestellt werden (erste, zweite oder dritte Generation) oder eine verkürzte, aber weiterhin wirksame rekombinante Form des Faktor-VIII-Moleküls enthalten.

Weitere Informationen zu dem Verfahren

Die Überprüfung von Kogenate Bayer und Helixate NexGen wurde am 5. März 2013 auf Antrag der Europäischen Kommission gemäß Artikel 20 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 eingeleitet.

Eine Überprüfung dieser Daten wurde zunächst vom Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC) durchgeführt. Die Empfehlungen des PRAC wurden an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) geleitet, der für alle Fragen in Bezug auf Humanarzneimittel zuständig ist. Der CHMP nahm das abschließende Gutachten der Agentur an. Das Gutachten des CHMP wurde an die Europäische Kommission weitergeleitet, die es befürwortete und am 20. Februar 2014 eine endgültige EU-weite rechtlich bindende Entscheidung erließ.

Kontaktinformationen unserer Pressesprecher

Monika Benstetter oder Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-Mail: press@ema.europa.eu