



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 Φεβρουαρίου 2014
EMA/108793/2014

Η CHMP επιβεβαιώνει τις συστάσεις της PRAC σχετικά με το Kogenate Bayer και το Helixate NexGen

Τα οφέλη εξακολουθούν να υπερτερούν των κινδύνων σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενης θεραπεία

Στις 20 Δεκεμβρίου 2013, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων ενέκρινε τις προηγούμενες συστάσεις σύμφωνα με τις οποίες τα οφέλη του Kogenate Bayer και του Helixate NexGen, γνωστά και ως προϊόντα παράγοντα VIII δεύτερης γενιάς, συνεχίζουν να υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτά σε ασθενείς οι οποίοι πάσχουν από την αιμορραγική διαταραχή αιμορροφιλία Α και οι οποίοι δεν έχουν λάβει προηγούμενης θεραπεία, ωστόσο οι πληροφορίες των εν λόγω προϊόντων πρέπει να τροποποιηθούν. Οι συστάσεις της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) του Οργανισμού διατυπώθηκαν κατόπιν επανεξέτασης των φαρμάκων, σύμφωνα με την οποία δεν επιβεβαιώνεται αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ενός τύπου αντισωμάτων (αποκλειστές παράγοντα VIII) κατά των συγκεκριμένων φαρμάκων σε σύγκριση με άλλα προϊόντα παράγοντα VIII. Ο παράγοντας VIII παρουσιάζει έλλειψη σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α και χορηγείται ώστε το αίμα τους να μπορεί να πήζει φυσιολογικά.

Η επανεξέταση της PRAC κινήθηκε λόγω των αποτελεσμάτων μιας μελέτης (μελέτη RODIN/PedNet¹) σε παιδιά με αιμορροφιλία Α τα οποία δεν είχαν λάβει προηγούμενης θεραπεία και στα οποία χορηγήθηκαν διαφορετικά προϊόντα παράγοντα VIII, καθώς και λόγω των προκαταρκτικών δεδομένων του EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance System, Ευρωπαϊκό σύστημα επιτήρησης ασφάλειας ασθενών με αιμορροφιλία). Περίπου το ένα τρίτο όλων των παιδιών που μετείχαν στη μελέτη RODIN ανέπτυξαν αποκλειστές του παράγοντα VIII κατά του φαρμάκου που έλαβαν, κάτι το οποίο μειώνει το όφελος και αυξάνει την πιθανότητα αιμορραγίας. Πρόκειται για γνωστό κίνδυνο που αφορά όλα τα προϊόντα παράγοντα VIII, αλλά οι συντάκτες της μελέτης έκριναν ότι τα παιδιά που έλαβαν τα αποκαλούμενα προϊόντα ανασυνδυασμένου παράγοντα VIII πλήρους αλληλουχίας δεύτερης γενιάς, όπως το Kogenate Bayer ή το Helixate NexGen, είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες να εμφανίσουν αντισώματα σε σύγκριση με τα παιδιά που έλαβαν ανασυνδυασμένα προϊόντα τρίτης γενιάς. Η αύξηση των αποκλειστών δεν παρατηρήθηκε με άλλα ανασυνδυασμένα ή παραγόμενα από το πλάσμα προϊόντα παράγοντα VIII.

Μετά την εξέταση των επί του παρόντος διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την ανάπτυξη αποκλειστών σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενης θεραπεία, η PRAC απεφάνθη ότι τα εν λόγω δεδομένα δεν υποστηρίζουν το συμπέρασμα ότι το Kogenate Bayer ή το Helixate NexGen σχετίζονται με αυξημένο

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.



κίνδυνο ανάπτυξης αποκλειστών του παράγοντα VIII σε σύγκριση με άλλα προϊόντα. Παρότι τα υφιστάμενα μέτρα ελαχιστοποίησης όλων των κινδύνων που ενέχει η χρήση των προϊόντων κρίθηκαν επαρκή τόσο για το Kogenate Bayer όσο και για το Helixate NexGen και πρέπει να συνεχίσουν να εφαρμόζονται, η PRAC εισηγήθηκε την επικαιροποίηση των πληροφοριών του προϊόντος ώστε να αντανakλούν τα αποτελέσματα της μελέτης RODIN.

Η CHMP έλαβε υπόψη τις συστάσεις της PRAC και ενέκρινε με συναίνεση την εφαρμογή τους. Η γνώμη της CHMP διαβιβάστηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία την έκανε δεκτή και εξέδωσε νομικά δεσμευτική απόφαση για ολόκληρη την ΕΕ στις 20 Φεβρουαρίου 2014.

Πληροφορίες για τους ασθενείς

- Η αιμορροφιλία Α είναι μια κληρονομική αιμορραγική διαταραχή κατά την οποία παρατηρείται έλλειψη του παράγοντα VIII, απαραίτητου για τη φυσιολογική πήξη του αίματος. Εάν δεν αντιμετωπιστεί, η έλλειψη παράγοντα VIII προκαλεί προβλήματα αιμορραγίας, μεταξύ των οποίων αιμορραγίες στις αρθρώσεις, στους μυς και στα εσωτερικά όργανα η οποία μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές βλάβες.
- Υπάρχουν διάφορες διαθέσιμες μορφές παράγοντα VIII ως φάρμακα για την αντικατάσταση του ελλειπούς παράγοντα πήξης. Μια μελέτη σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία συνέκρινε αρκετά από αυτά και φάνηκε ότι οι ασθενείς που έλαβαν Kogenate Bayer ή Helixate NexGen (προϊόντα πλήρους αλληλουχίας δεύτερης γενιάς) είχαν περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν αντισώματα σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν άλλον παράγοντα VIII (προϊόν τρίτης γενιάς). Τα εν λόγω αντισώματα (αποκλειστές παράγοντα VIII) μειώνουν την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου και αυξάνουν τις πιθανότητες αιμορραγίας.
- Ωστόσο, μετά την αξιολόγηση όλων των αποδεικτικών στοιχείων, περιλαμβανομένων και αυτών της συγκεκριμένης μελέτης, δεν υπήρχαν επαρκείς αποδείξεις για τη στήριξη μιας ουσιαστικής διαφοράς μεταξύ των προϊόντων. Τα οφέλη της θεραπείας με Kogenate Bayer ή Helixate NexGen συνεχίζουν να υπερτερούν των κινδύνων που συνδέονται με αυτά σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία.
- Τα προϊόντα μπορούν να συνεχίσουν να χρησιμοποιούνται σύμφωνα με τις συστάσεις. Ωστόσο, οι πληροφορίες του προϊόντος έχουν επικαιροποιηθεί ώστε να αντανakλούν τα αποτελέσματα της μελέτης και να διασφαλίζουν ότι οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας που αναλαμβάνουν τη θεραπεία ασθενών με αιμορροφιλία Α είναι ενήμεροι γι' αυτά.

Πληροφορίες για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας

- Παρά τις ανησυχίες που εγέρθηκαν από τη μελέτη RODIN/PedNet, από το σύνολο των υφιστάμενων αποδείξεων δεν επιβεβαιώνεται η ύπαρξη αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης αποκλειστών κατά των προϊόντων παράγοντα VIII πλήρους αλληλουχίας δεύτερης γενιάς, όπως το Kogenate Bayer και το Helixate NexGen.
- Το Kogenate Bayer και το Helixate NexGen μπορούν να συνεχίσουν να συνταγογραφούνται και να χρησιμοποιούνται για τη διαχείριση της αιμορροφιλίας Α. Τα υφιστάμενα μέτρα ελαχιστοποίησης κινδύνου κρίνονται επαρκή και πρέπει να συνεχίσουν να εφαρμόζονται.
- Επιπλέον, οι πληροφορίες του προϊόντος για το Kogenate Bayer και το Helixate NexGen έχουν επικαιροποιηθεί ώστε να αντανakλούν τα αποτελέσματα της μελέτης RODIN/PedNet. Σύμφωνα με τις τρέχουσες αποδείξεις, η συχνότητα ανάπτυξης αποκλειστών σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία έχει τροποποιηθεί σε «πολύ συχνή».

Οι συστάσεις του Οργανισμού βασίστηκαν στα αποτελέσματα της μελέτης RODIN/PedNet, στα προκαταρκτικά ευρήματα του Ευρωπαϊκού συστήματος επιτήρησης ασφάλειας ασθενών με αιμορροφιλία (EUHASS), σε όλα τα διαθέσιμα δεδομένα από κλινικές δοκιμές, μελέτες παρατήρησης και από τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία, καθώς και στα ποιοτικά δεδομένα του Kogenate Bayer και του Helixate NexGen σχετικά με τον δυνητικό κίνδυνο ανάπτυξης αποκλειστών σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία.

- Οι ανησυχίες σχετικά με τον δυνητικά αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αποκλειστών παράγοντα VIII με τη χορήγηση προϊόντων παράγοντα VIII πλήρους αλληλουχίας δεύτερης γενιάς εγέρθηκαν αρχικά από τη μελέτη RODIN/PedNet. Η μελέτη αυτή ήταν μελέτη παρατήρησης στο πλαίσιο της οποίας εξετάστηκε η ανάπτυξη αποκλειστών σε ασθενείς με σοβαρή αιμορροφιλία A οι οποίοι δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και στους οποίους χορηγήθηκαν ανασυνδυασμένα ή προερχόμενα από το πλάσμα προϊόντα παράγοντα VIII. Στη συγκεκριμένη μελέτη η συχνότητα ανάπτυξης αποκλειστών κυμαινόταν από 28,2% έως 37,7% για όλα τα προϊόντα. Στους ασθενείς που έλαβαν Kogenate Bayer/Helixate NexGen, κατά την παρακολούθηση για έως και 75 ημέρες έκθεσης, η συχνότητα ανάπτυξης αποκλειστών ήταν 64/183 (37,7%), εκ των οποίων 40 ασθενείς εμφάνισαν υψηλό τίτλο αποκλειστή (25,2%). Οι εκ των υστέρων αναλύσεις της μελέτης έδειξαν ότι οι ασθενείς με σοβαρή αιμορροφιλία A που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και στους οποίους χορηγήθηκε Kogenate Bayer είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης αποκλειστών σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν άλλον ανασυνδυασμένο αντιαιμορροφιλικό παράγοντα VIII (προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου: 1,60, για ΔΕ 95%: 1,08 -2,37).
- Ωστόσο, μετά την εξέταση όλων των διαθέσιμων δεδομένων, διαπιστώθηκε ότι είναι συνεπή προς τη γενική κλινική εμπειρία και ότι οι περισσότεροι αποκλειστές αναπτύσσονται εντός των 20 πρώτων ημερών έκθεσης, καθώς και ότι τα προϊόντα του παράγοντα VIII δεν διαφέρουν μεταξύ τους σε ό,τι αφορά την ανάπτυξη αποκλειστών σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία.
- Τα δεδομένα σχετικά με την ποιότητα που υποβλήθηκαν από τον κάτοχο της άδειας κυκλοφορίας υποδεικνύουν επίσης ότι τα βιοφυσικά και βιοχημικά χαρακτηριστικά του Kogenate Bayer και του Helixate Nexgen δεν μεταβλήθηκαν σημαντικά μετά την αρχική άδεια κυκλοφορίας.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το φάρμακο

Το Kogenate Bayer και το Helixate NexGen είναι όμοια φάρμακα που έλαβαν άδεια κυκλοφορίας σε ολόκληρη την Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ) στις 4 Αυγούστου 2000. Ο κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας αμφότερων των φαρμάκων είναι η ίδια εταιρεία, η Bayer Pharma AG.

Το Kogenate Bayer και το Helixate NexGen είναι γνωστά ως προϊόντα παράγοντα VIII δεύτερης γενιάς. Περιέχουν μια μορφή του παράγοντα VIII, την οκτοκόγη άλφα, που παράγεται με μια μέθοδο γνωστή ως «τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA»: παράγεται από κύτταρα στα οποία έχει ενσωματωθεί ένα γονίδιο (DNA) το οποίο τα καθιστά ικανά να παράγουν τον παράγοντα πήξης. Η οκτοκόγη άλφα στα εν λόγω προϊόντα έχει την ίδια δομή με τον φυσικό παράγοντα VIII (πλήρους αλληλουχίας). Χρησιμοποιούνται για να αντικαταστήσουν τον παράγοντα VIII που παρουσιάζει έλλειψη σε ασθενείς με αιμορροφιλία A, μια κληρονομική αιμορραγική διαταραχή. Εάν δεν αντιμετωπιστεί, η έλλειψη παράγοντα VIII στους εν λόγω ασθενείς προκαλεί προβλήματα αιμορραγίας, μεταξύ των οποίων αιμορραγίες στις αρθρώσεις, στους μυς και στα εσωτερικά όργανα, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές βλάβες.

Υπάρχουν εναλλακτικά προϊόντα που περιέχουν διάφορες μορφές του παράγοντα VIII και τα οποία μπορούν να χρησιμοποιηθούν με παρόμοιο τρόπο. Τα προϊόντα αυτά μπορεί να εκχυλίζονται από

ανθρώπινο αίμα (παραγόμενα από πλάσμα), να παρασκευάζονται σε μορφή ανασυνδυασμένων προϊόντων πλήρους αλληλουχίας για διάφορους βαθμούς έκθεσης σε άλλες παραγόμενες από το αίμα πρωτεΐνες (πρώτης, δεύτερης ή τρίτης γενιάς), ή μπορεί να περιέχουν βραχύτερο, αλλά εξίσου ενεργό, ανασυνδυασμένο μόριο του παράγοντα VIII.

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τη διαδικασία

Η επανεξέταση του Kogenate Bayer και του Helixate NexGen κινήθηκε στις 5 Μαρτίου 2013 κατόπιν αιτήματος της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, δυνάμει του άρθρου 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

Αρχικά, τα εν λόγω δεδομένα εξετάστηκαν από την επιτροπή φαρμακοεπαγρύπνησης – αξιολόγησης κινδύνου (PRAC). Οι συστάσεις της PRAC απεστάλησαν στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP), αρμόδια για όλα τα ζητήματα που αφορούν φάρμακα για ανθρώπινη χρήση, η οποία ενέκρινε την οριστική γνώμη του Οργανισμού. Η γνώμη της CHMP διαβιβάστηκε στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή η οποία, στις 20 Φεβρουαρίου 2014, την ενέκρινε και εξέδωσε οριστική και νομικά δεσμευτική απόφαση με ισχύ σε ολόκληρη την ΕΕ.

Για επικοινωνία με τους εκπροσώπους Τύπου του Οργανισμού

Monika Benstetter ή Martin Harvey

Τηλ: +44 (0)20 7418 8427

Διεύθυνση ηλεκτρονικού ταχυδρομείου: press@ema.europa.eu