

20 de febrero de 2014
EMA/108793/2014

El CHMP confirma las recomendaciones del PRAC sobre Kogenate Bayer/Helixate NexGen

Los beneficios siguen siendo mayores que los riesgos en los pacientes que no han recibido tratamiento previo

El 20 de diciembre de 2013, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos respaldó las recomendaciones previas que concluían que los beneficios de Kogenate Bayer y Helixate NexGen, del grupo de los denominados medicamentos con factor VIII de segunda generación, siguen siendo superiores a los riesgos en los pacientes con el trastorno de la coagulación hemofilia A no tratados previamente, pero que debía modificarse la información sobre el producto para estos medicamentos. Las recomendaciones, publicadas por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) de la Agencia, se basaron en una revisión del medicamento que no confirmó que el riesgo de formación de un tipo de anticuerpo (inhibidores del factor VIII) contra estos medicamentos fuera mayor que con otros medicamentos con factor VIII. Los pacientes con hemofilia A presentan una deficiencia del factor VIII y se les administra este medicamento para que la coagulación de la sangre sea normal.

La revisión del PRAC se inició debido a los resultados de un estudio (el estudio RODIN/PedNet¹) en niños que padecían hemofilia A no tratados previamente, a los que se administraron diferentes medicamentos con factor VIII, y debido a los datos del Sistema Europeo de Vigilancia para la Seguridad en la Hemofilia (EUHASS). Aproximadamente un tercio de los niños del estudio RODIN desarrollaron inhibidores del factor VIII contra el medicamento que se les administró, lo que reduce el beneficio y aumenta la probabilidad de que se produzcan hemorragias. Se trata de un riesgo conocido asociado a todos los medicamentos con factor VIII, pero los autores del estudio concluyeron que los niños tratados con los denominados medicamentos que contienen el factor VIII recombinante de longitud completa de segunda generación, como Kogenate Bayer o Helixate NexGen, tenían una probabilidad mayor de desarrollar anticuerpos que los tratados con medicamentos recombinantes de tercera generación. No se observó un aumento de la formación de inhibidores con otros medicamentos con factor VIII recombinantes o derivados del plasma.

Después de analizar los datos disponibles en la actualidad sobre la formación de inhibidores en pacientes no tratados previamente, el PRAC decidió que estos datos no apoyaban la conclusión de que Kogenate Bayer o Helixate NexGen se asociaban a un mayor riesgo de desarrollar inhibidores del

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.

factor VIII que otros productos. Aunque las medidas que ya se están aplicando para minimizar todos los riesgos derivados del uso de los medicamentos se consideraron adecuadas tanto para Kogenate Bayer como para Helixate NexGen, el PRAC recomendó que se actualizara la información sobre el producto para reflejar los resultados del estudio RODIN.

El CHMP examinó las recomendaciones del PRAC y convino, por consenso, en que se aplicaran. El dictamen del CHMP se envió posteriormente a la Comisión Europea, que lo respaldó y adoptó una decisión jurídicamente vinculante en toda la UE el 20 de febrero de 2014.

Información destinada a los pacientes

- La hemofilia A es un trastorno de la coagulación congénito caracterizado por un déficit de factor VIII, necesario para la coagulación normal de la sangre. Cuando no se trata, la deficiencia del factor VIII causa problemas hemorrágicos, como sangrado en las articulaciones, los músculos y los órganos internos, que puede dar lugar a lesiones graves.
- Existen medicamentos con diferentes formas del factor VIII que restituyen el factor de coagulación faltante. Un estudio en pacientes con hemofilia A no tratados previamente, que comparó varios de estos medicamentos, pareció demostrar que los pacientes tratados con Kogenate Bayer o Helixate NexGen (medicamentos de longitud completa de segunda generación) tenían una mayor probabilidad de desarrollar anticuerpos que los tratados con otro factor VIII (medicamento de tercera generación). Estos anticuerpos (inhibidores del factor VIII) reducen la eficacia del medicamento y aumentan la probabilidad de que se produzcan hemorragias.
- Sin embargo, cuando se evaluaron todas las pruebas, incluidas las de este estudio, se vio que no eran suficientes para apoyar que existiera una verdadera diferencia entre los productos. Los beneficios del tratamiento con Kogenate Bayer o Helixate NexGen siguen siendo superiores a los riesgos en los pacientes que no han sido tratados previamente.
- Los productos se pueden seguir usando según las recomendaciones. Sin embargo, se ha actualizado la información sobre el producto para reflejar los resultados del estudio y para asegurar que los profesionales sanitarios que tratan a los pacientes con hemofilia A los conozcan.

Información destinada a los profesionales sanitarios

- A pesar de las inquietudes que suscitó el estudio RODIN/PedNet, en conjunto las pruebas actuales no confirman el mayor riesgo de formación de inhibidores contra los medicamentos con factor VIII de longitud completa de segunda generación como Kogenate Bayer y Helixate NexGen.
- Kogenate Bayer y Helixate NexGen se pueden seguir recetando y usando, según corresponda, para el tratamiento de la hemofilia A. Las medidas de minimización de riesgos actuales se consideran adecuadas y se deben seguir aplicando.
- Además, se ha actualizado la información sobre el producto para Kogenate Bayer y Helixate NexGen para reflejar los resultados del estudio RODIN/PedNet. En virtud de los datos actuales, se ha modificado a «muy frecuente» la frecuencia de formación de inhibidores en los pacientes no tratados previamente.

Las recomendaciones de la Agencia se basan en los resultados del estudio RODIN/PedNet, los resultados preliminares del Sistema Europeo de Vigilancia para la Seguridad en la Hemofilia (EUHASS) y todos los datos disponibles presentados de los estudios clínicos, los estudios de observación, la literatura publicada y los datos de calidad de Kogenate Bayer y Helixate NexGen relativos al posible riesgo de formación de inhibidores en los pacientes no tratados previamente (PNTTP).

- Las inquietudes sobre un posible aumento del riesgo de formación de inhibidores del factor VIII en los pacientes tratados con los medicamentos con factor VIII de longitud completa de segunda generación se suscitaron inicialmente a raíz del estudio RODIN/PedNet. Este fue un estudio de observación que examinó la formación de inhibidores en los pacientes no tratados previamente con hemofilia A grave que recibieron medicamentos con factor VIII recombinante o derivado del plasma. En este estudio, la incidencia de formación de inhibidores osciló entre el 28,2 % y el 37,7 % para todos los productos. En los pacientes tratados con Kogenate Bayer/Helixate NexGen, la incidencia de formación de inhibidores fue de 64/183 (37,7 %) con un seguimiento de hasta 75 días de exposición y de ellos 40 presentaron títulos elevados de inhibidores (25,2 %). El análisis *post hoc* del estudio demostró que los pacientes no tratados previamente con hemofilia A grave que recibieron Kogenate Bayer tenían una probabilidad mayor de desarrollar inhibidores que los tratados con otro factor VIII antihemofílico recombinante (cociente de riesgos instantáneos ajustado: 1,60; IC del 95 %: 1,08-2,37).
- Sin embargo, cuando se consideraron todos los datos disponibles, se encontró que eran coherentes con la experiencia clínica general, que indica que la mayoría de los inhibidores se forman en los primeros 20 días de exposición y que los medicamentos con factor VIII no difieren entre sí en cuanto a la formación de inhibidores en los pacientes no tratados previamente.
- Los datos de calidad presentados por el titular de las autorizaciones de comercialización también indicaron que las características biofísicas y bioquímicas de Kogenate Bayer y Helixate Nexgen no han variado significativamente desde la concesión de la autorización de comercialización inicial.

Información adicional sobre el medicamento

Kogenate Bayer y Helixate NexGen son medicamentos idénticos que se autorizaron en toda la Unión Europea (UE) el 4 de agosto de 2000. El titular de las autorizaciones de comercialización de ambos medicamentos es la misma compañía, Bayer Pharma AG.

Kogenate Bayer y Helixate NexGen se conocen como medicamentos con factor VIII de segunda generación. Contienen una forma del factor VIII, la octocog alfa, elaborada con un método conocido como «tecnología del DNA recombinante»: la sintetizan unas células en las que se ha introducido un gen (DNA) que las capacita para producir el factor de coagulación. La octocog alfa de estos medicamentos tiene la misma estructura que el factor VIII («de longitud completa»). Se utilizan para restituir el factor VIII del que carecen los pacientes con hemofilia A, un trastorno de la coagulación congénito. Si no se trata, la deficiencia del factor VIII de estos pacientes causa problemas hemorrágicos, como sangrado en las articulaciones, los músculos y los órganos internos, que puede dar lugar a lesiones graves.

Se dispone de productos alternativos que contienen diversas formas del factor VIII y se pueden usar de manera similar. Estos medicamentos se pueden extraer de la sangre humana («derivados del plasma»), se pueden sintetizar en forma de productos recombinantes completos con diversos grados de exposición a otras proteínas derivadas de la sangre (de primera, segunda o tercera generación) o pueden contener una forma recombinante acortada, pero activa, de la molécula del factor VIII.

Información adicional sobre el procedimiento

La revisión de Kogenate Bayer y Helixate NexGen se inició el 5 de marzo de 2013 a petición de la Comisión Europea, de conformidad con el artículo 20 del Reglamento (CE) nº 726/2004.

El Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) efectuó una primera revisión de estos datos. Las recomendaciones del PRAC se enviaron al Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP), responsable de todas las cuestiones relativas a los medicamentos de uso humano, que aprobó el dictamen definitivo de la Agencia. El dictamen del CHMP se envió a la Comisión Europea, que lo respaldó y adoptó una decisión final jurídicamente vinculante en toda la UE el 20 de febrero de 2014.

Datos de contacto de la oficina de prensa

Monika Benstetter o Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

Correo electrónico: press@ema.europa.eu