

20. veebruar 2014
EMA/108793/2014

Inimravimite komitee kinnitas ravimiohutuse riskihindamiskomitee soovitusel ravimite Kogenate Bayer / Helixate NexGen kohta

Varem ravimata patsientidel on kasulikkus endiselt suurem kui riskid.

20. detsembril 2013 kiitis Euroopa Ravimiameti inimravimite komitee heaks varasemad soovitusel, milles järeldati, et ravimite Kogenate Bayer ja Helixate NexGen (nn teise põlvkonna VIII hüübimistegurit sisaldavad ravimid) kasulikkus on varem ravimata hüübimishäirega A-hemofiiliaga patsientidel endiselt suurem kui riskid, aga soovitas muuta ravimite ravimiteavet. Euroopa Ravimiameti ravimiohutuse riskihindamiskomitee soovitusel tehti ravimite hindamise tulemusel, mille kohaselt ei leidnud kinnitust suurem risk teatud tüüpi antikehade (VIII hüübimisteguri inhibiitorite) tekkeks ravimite Kogenate Bayer ja Helixate NexGen vastu võrreldes teiste VIII hüübimistegurit sisaldavate ravimitega. A-hemofiiliaga patsientidel puudub VIII hüübimistegur, mida manustatakse neile ravimina vere normaalse hüübivuse tagamiseks.

Ravimiohutuse riskihindamiskomitee hindamise algatamise põhjuseks olid uuringu (RODIN/PedNet uuring¹) tulemused varem ravimata A-hemofiiliaga patsientidel, kellele manustati erinevaid VIII hüübimistegurit sisaldavaid ravimeid, ja Euroopa hemofiilia ohutuse jälgimise süsteemi (EUHASS) esialgsed andmed. Umbes kolmandikul kõigist uuringus RODIN osalenud lastest tekkisid neil kasutatud ravimi vastased VIII hüübimisteguri inhibiitorid, mis vähendab ravist saadavat kasulikkust ja suurendab verejooksude tekke tõenäosust. See on teadaolev riskitegur kõigi VIII hüübimistegurit sisaldavate ravimite puhul, ent uuringu autorid järeldasid, et lastel, kellele manustati nn teise põlvkonna täispikkuses rekombinantseid VIII hüübimistegurit sisaldavaid ravimeid (nagu Kogenate Bayer või Helixate NexGen), oli suurem tõenäosus antikehade tekkeks võrreldes lastega, kellele manustati kolmanda põlvkonna rekombinantset ravimit. Suuremat inhibiitorite teket ei täheldatud teiste rekombinantset või vereplasmast pärinevat VIII hüübimistegurit sisaldavate ravimite puhul.

Pärast olemasolevate andmete ülevaatamist inhibiitorite tekke kohta varem ravimata patsientidel otsustas ravimiohutuse riskihindamiskomitee, et need andmed ei kinnitanud järeldust, mille kohaselt ravimite Kogenate Bayer või Helixate NexGen kasutamine on teiste ravimitega võrreldes seotud VIII hüübimisteguri inhibiitorite tekke suurema riskiga. Kuigi Kogenate Bayeri ja Helixate NexGeni puhul juba võetud riskivähendamise meetmeid peeti piisavaiks ning nende kasutamist tuleb jätkata,

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.

soovitas ravimiohutuse riskihindamiskomitee ajakohastada mõlema nimetatud ravimi ravimiteavet uuringu RODIN tulemustega.

Inimravimite komitee arutas ravimiohutuse riskihindamiskomitee soovitusi ja otsustas ühehäälselt, et need tuleb rakendada. Inimravimite komitee arvamus saadeti Euroopa Komisjonile, kes kiitis selle heaks ja võttis 20. veebruaril 2014 vastu kogu Euroopa Liidus õiguslikult siduva otsuse.

Teave patsientidele

- A-hemofiilia on pärilik veritsushäire, mille korral on tegemist vere normaalseks hüübimiseks vajaliku VIII hüübimisteguri vaegusega. Ravimata jätmise korral võib VIII hüübimisteguri vaegus põhjustada veritsusprobleeme, sealhulgas verejooksu liigestesse, lihastesse ja siseorganitesse, mis võib põhjustada raskeid kahjustusi.
- Puuduva VIII hüübimisteguri asendamiseks on ravimitena müügil VIII hüübimisteguri eri vormid. Uuringust varem ravimata A-hemofiiliaga patsientidel, milles võrreldi mitut hüübimistegurit, võis järeldada, et patsientidel, kellel kasutati ravimeid Kogenate Bayer või Helixate NexGen (täispikkuses teise põlvkonna VIII hüübimistegurit sisaldavad ravimid), oli suurem tõenäosus VIII hüübimisteguri vastaste antikehade tekkeks võrreldes patsientidega, kellel kasutati teist VIII hüübimistegurit sisaldavat ravimit (kolmanda põlvkonna VIII hüübimistegurit sisaldavad ravimid). Need antikehad (VIII hüübimisteguri inhibiitorid) vähendavad nimetatud ravimite efektiivsust ja suurendavad verejooksude tekke tõenäosust.
- Kui aga hinnati kõiki olemasolevaid tõendeid, sealhulgas ka eelmainitud uuringu tulemusi, ei olnud need siiski piisavad, et kinnitada tõepärast erinevust ravimite vahel. Ravimite Kogenate Bayer või Helixate NexGen kasulikkus on varem ravimata patsientidel endiselt suurem kui nendegaatud riskid.
- Ravimite kasutamist võib seniste juhiste kohaselt jätkata. Siiski ajakohastati ravimite omaduste kokkuvõtet, et see kajastaks uuringu tulemusi ja tagaks, et A-hemofiiliaga patsiente ravivad tervishoiuspetsialistid on neist teadlikud.

Teave tervishoiuspetsialistidele

- Vaatamata uuringu RODIN/PedNet tõstatatud kahtlustele, ei kinnita olemasolevad andmed suuremat inhibiitorite tekke riski teise põlvkonna täispikkuses VIII hüübimistegurit sisaldavate ravimite vastu, nagu Kogenate Bayer ja Helixate NexGen.
- Kogenate Bayerit ja Helixate NexGeni võib A-hemofiilia raviks vajaduse korral endiselt määrata ja kasutada. Olemasolevad riskivähendamise meetmed on piisavad ja nende kasutamist tuleb jätkata.
- Lisaks ajakohastati Kogenate Bayeri ja Helixate NexGeni ravimiteavet, et kajastada uuringu RODIN/PedNet tulemusi. Inhibiitorite tekke esinemissagedus varem ravimata patsientidel on kooskõlas olemasolevate tõenditega muudetud esinemissageduse kategooriaks „väga sage”.

Euroopa Ravimiameti soovitused põhinevad uuringu RODIN/PedNet tulemustel, EUHASSi esialgsetel andmetel ning kõigil esitatud olemasolevate kliiniliste uuringute, vaatlusuuringute ja kirjanduses avaldatud andmetel, samuti kvaliteediandmetel Kogenate Bayeri ja Helixate NexGeni kohta, mis puudutavad inhibiitorite tekke võimalikku riski varem ravimata patsientidel.

- Kahtlused VIII hüübimisteguri inhibiitorite tekke võimaliku suurema riski kohta teise põlvkonna täispikkuses VIII hüübimistegurit sisaldavate ravimite kasutamisel tekkisid esimest korda uuringus RODIN/PedNet. Tegemist oli vaatlusuuringuga, milles hinnati inhibiitorite teket varem ravimata raske A-hemofiiliaga patsientidel, kellele manustati rekombinantset või vereplasmast pärinevat

VIII hüübimistegurit sisaldavaid ravimeid. Nimetatud uuringus oli inhibiitorite tekke esinemissagedus kõigi ravimite korral vahemikus 28,2–37,7%. Patsientidel, kellel kasutati ravimeid Kogenate Bayer/Helixate NexGen, oli kuni 75 ekspositsioonipäeva hõlmanud jälgimisperioodi korral inhibiitorite tekke esinemissagedus 37,7% (64 patsiendil 183st), kusjuures 40 patsiendil (25,2%) oli tegemist inhibiitorite kõrge tiitriga. Uuringu *post hoc* analüüs näitas, et raske A-hemofiiliaga varem ravimata patsientidel, keda raviti Kogenate Bayeriga, oli suurem tõenäosus inhibiitorite tekkeks võrreldes patsientidega, keda raviti teise rekombinantse hemofiiliavastase VIII hüübimisteguriga (kohandatud riskisuhe 1,60; 95%-line usaldusvahemik 1,08–2,37).

- Kui aga arvesse võeti kõik olemasolevad andmed, olid need siiski kooskõlas üldise kliinilise kogemusega, et enamik inhibiitoritest tekib esimese 20 ekspositsioonipäeva jooksul ja et VIII hüübimistegurit sisaldavad ravimid ei erine varem ravimata patsientidel üksteisest inhibiitorite tekke poolest.
- Müügiloa hoidja esitatud kvaliteediandmed näitasid samuti, et Kogenate Bayeri ja Helixate NexGeni biofüüsikalised ning biokeemilised näitajad ei olnud pärast esialgse müügiloa andmist olulisel määral muutunud.

Lisateave ravimite kohta

Kogenate Bayer ja Helixate NexGen on identsed ravimid, mis said kogu Euroopa Liidus müügiloa 4. augustil 2000. Mõlema ravimi müügiloa hoidja on sama ettevõtte, Bayer Pharma AG.

Kogenate Bayer ja Helixate NexGen on teise põlvkonna VIII hüübimistegurit sisaldavad ravimid. Nad sisaldavad VIII hüübimisteguri vormi, mida tuntakse nimetuse all alfaoktokog ja mida valmistatakse rekombinant-DNA-tehnika abil: seda toodavad rakud, millesse on viidud antud hüübimisteguri teket võimaldav geen (DNA). Ravimite on alfaoktokog sama struktuuriga kui kehaomane VIII hüübimistegur (täispikkuses). Neid ravimeid kasutatakse A-hemofiiliaga – päriliku veritsushäirega – patsientidel puuduva VIII hüübimisteguri asendamiseks. Ravimata jätmise korral võib VIII hüübimisteguri vaegus põhjustada veritsusprobleeme, sealhulgas verejooksu liigestesse, lihastesse ja siseorganitesse, mis võib põhjustada raskeid kahjustusi.

Müügil on ka alternatiivseid erinevaid VIII hüübimisteguri vorme sisaldavaid ravimeid, mida võib samadel eesmärkidel kasutada. Need võivad olla eraldatud inimverest (vereplasmast pärinevad), toodetud täispikkuses rekombinantsete ravimitena, millel on erinev ekspositsiooniaste teiste verest pärinevate valkude suhtes (esimese, teise ja kolmanda põlvkonna ravimid), või võivad sisaldada lühendatud, ent endiselt aktiivset VIII hüübimisteguri molekuli rekombinantset vormi.

Lisateave menetluse kohta

Ravimite Kogenate Bayer ja Helixate NexGen hindamine algas 5. märtsil 2013 Euroopa Komisjoni nõudel määruse (EÜ) nr 726/2004 artikli 20 kohaselt.

Eelkirjeldatud andmed vaatas kõigepealt läbi ravimiohutuse riskihindamiskomitee. Ravimiohutuse riskihindamiskomitee soovitusel saadeti edasi inimravimite komiteele, kes vastutab kõigi inimravimite puudutavate küsimuste eest ja kes võttis vastu Euroopa Raviameti lõpliku arvamuse. Inimravimite komitee arvamus edastati Euroopa Komisjonile, kes kiitis selle heaks ja võttis 20. veebruaril 2014 vastu kogu Euroopa Liidus õiguslikult siduva otsuse.

Võtke ühendust meie pressisekretäridega

Monika Benstetter või Martin Harvey

Tel +44 (0) 207 418 8427

E-post: press@ema.europa.eu