



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20. veljače 2014.
EMA/108793/2014

CHMP potvrdio preporuke PRAC-a za lijekove Kogenate Bayer/Helixate NexGen

Koristi i dalje nadmašuju rizike u prethodno neliječenih bolesnika

Dana 20. prosinca 2013., Povjerenstvo za lijekove za primjenu kod ljudi (CHMP) pri Europskoj agenciji za lijekove potvrdilo je prethodne preporuke kojima je zaključeno da koristi od lijekova Kogenate Bayer i Helixate NexGen, tzv. lijekova druge generacije koji sadrže faktor VIII, i dalje nadmašuju s njima povezane rizike u prethodno neliječenih bolesnika oboljelih od poremećaja krvarenja hemofilije A, no da informacije o lijeku za ove lijekove trebaju biti izmijenjene. Preporuke izdane od strane Povjerenstva za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC-a) pri Agenciji rezultirale su pregledom lijekova koji nisu potvrdili veći rizik od razvoja tipa protutijela (inhibitori faktora VIII) protiv ovih lijekova u odnosu na druge lijekove koji sadrže faktora VIII. Faktor VIII nedostaje bolesnicima oboljelima od hemofilije i daje im se kako bi se omogućilo normalno grušanje krvi.

Pregled proveden od strane PRAC-a pokrenut je na temelju rezultata iz ispitivanja (ispitivanja RODIN/PedNet¹), koja su provedena u prethodno neliječene djece oboljele od hemofilije A, koja su primala različite lijekove koji sadrže faktor VIII, kao i preliminarnih podataka prikupljenih iz Europskog sustava za sigurnost i nadzor hemofilije (European Haemophilia Safety and Surveillance System - EUHASS). Otprilike trećina djece obuhvaćene ispitivanjem RODIN razvila je inhibitore faktora VIII protiv svojeg lijeka, čime je smanjena korist od lijeka i povećavaju se izgledi za krvarenje. Ovo je poznati faktor rizika za sve lijekove koji sadrže faktor VIII, no autori ispitivanja zaključili su da je u djece koja su primila takozvane lijekove druge generacije koji sadrže rekombinantni ljudski koagulacijski faktor pune dužine, poput Kogenate Bayer ili Helixate NexGen, bio izgledniji razvoj protutijela nego u djece koja su primila rekombinantne lijekove treće generacije. Povišeno formiranje inhibitora nije uočeno kod drugih lijekova koji sadrže rekombinantni faktor VIII ili faktor VIII dobiven iz plazme.

Nakon pregleda aktualnih dostupnih podataka o razvoju inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika, PRAC je odlučio da ovi podaci ne podržavaju zaključak da su lijekovi Kogenate Bayer ili Helixate NexGen povezani s povišenim rizikom od razvoja inhibitora faktora VIII u usporedbi s drugim lijekovima. Iako se postojeće mjere za minimiziranje svih rizika od primjene ovih proizvoda smatraju primjerenima za lijekove Kogenate Bayer i Helixate NexGen, te se primjena ovih mjera treba nastaviti, PRAC je preporučio ažuriranje informacija o lijeku kako bi iste obuhvaćale i rezultate ispitivanja RODIN.

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.



CHMP je razmotrio preporuke PRAC-a te je suglasan konsenzusom da preporuke treba primijeniti. Mišljenje CHMP-a dostavljeno je Europskoj komisiji koja ga je usvojila i izdala pravno obvezujuću odluku na razini EU dana 20. veljače 2014.

Informacije za bolesnike

- Hemofilija A je nasljedni poremećaj krvarenja pri kojem postoji manjak faktora VIII, koji je potreban za normalno grušanje krvi. Ukoliko se ne liječi, nedostatak faktora VIII uzrokuje probleme s krvarenjem, uključujući i krvarenje u zglobove, mišiće i unutarnje organe što može rezultirati sigurnim oštećenjem.
- Kao lijekovi dostupni su različiti oblici faktora VIII koji zamjenjuju faktor grušanja koji nedostaje. Ispitivanje provedeno u prethodno neliječenih bolesnika oboljelih od hemofilije A, koje je usporedilo nekoliko takvih ispitivanja, sugerira da je u bolesnika koji su primili lijekove Kogenate Bayer ili Helixate NexGen (lijekove druge generacije pune dužine) izgledniji razvoj protutijela od onih koji su primili drugi faktor VIII (lijeke treće generacije). Ova protutijela (inhibitori faktora VIII) smanjuju djelotvornost lijeka i čine krvarenje izglednijim.
- No, nakon ocijene svih dokaza, uključujući dokaza prikupljenih ovim ispitivanjem, utvrđeno je da nema dovoljno dokaza koji bi potvrdili stvarnu razliku između lijekova. Koristi od liječenja lijekovima Kogenate Bayer ili Helixate NexGen i dalje nadmašuju njihove rizike u prethodno neliječenih bolesnika.
- Lijekovi se i dalje smiju koristiti u skladu s preporukama. No informacije o lijekovima treba ažurirati kako bi sadržavale rezultate ispitivanja, te osigurale da su zdravstveni djelatnici koji liječe bolesnike oboljele od hemofilije upoznati s istima.

Informacije za zdravstvene djelatnike

- Usprkos razlozima za zabrinutost koji su iznijeti u ispitivanju RODIN/PedNet, ukupnost aktualnih dokaza ne potvrđuje postojanje povećanog rizika od razvoja inhibitora za lijekove druge generacije koji sadrže faktor VIII pune dužine, poput lijekova Kogenate Bayer i Helixate NexGen.
- Kogenate Bayer i Helixate NexGen mogu se i dalje propisivati i koristiti prema potrebi za upravljanje hemofilijom A. Postojeće mjere za smanjivanje rizika smatraju se primjerenima i treba ih i dalje primjenjivati.
- Nadalje, informacije o lijeku za lijekove Kogenate Bayer i Helixate NexGen ažurirane su tako da obuhvaćaju rezultate ispitivanja RODIN/PedNet. Učestalost razvoja inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika izmijenjena je u skladu s aktualnim dokazima na „vrlo često”.

Preporuke Agencije temelje se na rezultatima ispitivanja RODIN/PedNet, preliminarnih podataka prikupljenih iz Europskog sustava za sigurnost i nadzor hemofilije (European Haemophilia Safety and Surveillance System - EUHASS) i svih dostupnih podataka dostavljenih iz kliničkih ispitivanja, opservacijskih ispitivanja, objavljene literature i podataka o kvaliteti za lijekove Kogenate Bayer i Helixate NexGen s obzirom na njihov potencijalni rizik od razvoja inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika (PUP-ova).

- Zabrinutosti o mogućem povećanju rizika od razvoja inhibitora za faktor VIII u slučaju lijekova druge generacije koji sadrže faktor VIII pune dužine iznijete su u ispitivanju RODIN/PedNet. Ovo je opservacijsko ispitivanje koje je ispitalo razvoj inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika (PUP-ova) s ozbiljnom hemofilijom A, koji su primili rekombinantni faktor VIII ili faktor VIII dobiven iz plazme. U ovom ispitivanju, incidencija razvoja inhibitora kretala se u rasponu od 28,2% do 37,7% za sve proizvode. U bolesnika koji su primili Kogenate Bayer/Helixate NexGen, incidencija razvoja

inhibitora iznosila je 64/183 (37.7%), u slučaju kada se pratilo do 75 dana izlaganja, od kojih je 40 imalo inhibitore velikog titara (25.2%). *Post-hoc* analizom ispitivanja utvrđeno je da je u PUP-ova s ozbiljnom hemofilijom A koji su primili Kogenate Bayer bio izgledniji razvoj inhibitora nego u bolesnika koji su primili drugi rekombinantni koagulacijski faktor VIII (prilagođeni omjer opasnosti, 1.60; 95%-CI: 1.08 -2.37).

- No, razmatrajući sve dostupne podatke zaključeno je da su konzistentni s općim kliničkim iskustvom koje je pokazalo da se većina inhibitora razvija u roku od prvih 20 dana od izlaganja te da se lijekovi koji sadrže faktor VIII ne razlikuju međusobno u smislu razvoja inhibitora u PUP-ova.
- Podaci o kvaliteti dostavljeni od strane nositelja odobrenja također ukazuju na da biofizičke i biokemijske lijekova Kogenate Bayer i Helixate Nexgen nisu značajno izmijenjene od izdavanja prvog odobrenja za stavljanje lijeka u promet.

Više o lijeku

Kogenate Bayer i Helixate NexGen identični su lijekovi koji su odobreni na razini Europske unije (EU) dana 4. kolovoza 2000. Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet za oba lijeka je ista tvrtka, Bayer Pharma AG.

Kogenate Bayer i Helixate NexGen poznati su kao lijekovi druge generacije koji sadrže faktor VIII. Ovi lijekovi sadrže oblik faktora VIII, oktokog alfa, koji je proizveden metodom poznatom pod nazivom „tehnologija rekombinantne DNK”: proizvodi se od stanica u koje je umetnut gen (DNK) što omogućuje stanicama proizvodnju faktora za grušanje. Oktokog alfa u ovih lijekova ima istu strukturu kao prirodni faktor VIII („pune dužine”). Koristi se za zamjenu faktora VIII koji nedostaje u bolesnika oboljelih od hemofilije A, nasljedne bolesti poremećaja krvarenja. Ukoliko se ne liječi, deficijencija faktora VIII u ovih bolesnika može uzrokovati probleme krvarenja, uključujući i krvarenje u zglobove, mišiće i unutarnje organe što može rezultirati ozbiljnim oštećenjem.

Alternativni proizvodi koji sadrže različite oblike faktora VIII dostupni su i mogu se koristiti na sličan način. Ovi se faktori mogu dobiti iz ljudske krvi („dobiveni iz plazme”), te se mogu proizvesti kao rekombinantni lijekovi pune dužine s različitim stupnjevima izlaganja drugim proteinima dobivenima iz krvi (prva, druga ili treća generacija) ili mogu sadržavati skraćene, no još uvijek aktivne, rekombinantne oblike molekule faktora VIII molekule.

Više o postupku

Pregled lijekova Kogenate Bayer i Helixate NexGen započet je dana 5. ožujka 2013. na zahtjev Europske komisije sukladno članku 20. Uredbe (EK) br. 726/2004.

Povjerenstvo za ocjenu rizika na području farmakovigilancije (PRAC) prvo je provelo pregled ovih podataka. Preporuke PRAC-a dostavljene su Povjerenstvu za lijekove za primjenu kod ljudi (CHMP), koje je odgovorno za sva pitanja u vezi s lijekovima za ljudsku primjenu, koji su usvojeni u završnom mišljenju Agencije. Mišljenje CHMP-a prosljeđeno je Europskoj Komisiji koja ga je potvrdila i usvojila kao pravno obvezujuću odluku valjanu na razini EU dana 20. veljače 2014.

Kontaktirajte naše djelatnike za medije

Monika Benstetter ili Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu