



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2014 m. vasario 20 d.
EMA/108793/2014

CHMP patvirtino PRAC rekomendacijas dėl Kogenate Bayer ir Helixate NexGen

Vaistų nauda anksčiau negydytiems pacientams tebėra didesnė už jų keliamą riziką

2013 m. gruodžio 20 d. Europos vaistų agentūros Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP) patvirtino ankstesnes rekomendacijas, kuriose buvo pateikta išvada, kad vadinamųjų antrosios kartos VIII faktoriaus preparatų – Kogenate Bayer ir Helixate NexGen – teikiama nauda anksčiau negydytiems, kraujavimo sutrikimu hemofilija A sergantiems pacientams tebėra didesnė už jų keliamą riziką, tačiau reikia iš dalies pakeisti šių vaistų preparato informacinius dokumentus. Rekomendacijos, kurias paskelbė agentūros Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC), buvo parengtos atlikus Kogenat Bayer ir Helixate NexGen peržiūrą, kuri nepatvirtino tyrimo išvadų, kad palyginti su kitais VIII faktoriaus preparatais, šie vaistai kelia didesnę tam tikrų juos veikiančių antikūnų (VIII faktoriaus inhibitorių) susidarymo riziką. Hemofilija A sergančių pacientų organizmas negamina VIII faktoriaus ir ši medžiaga skiriama jiems tam, kad jų kraujas galėtų normaliai krešėti.

Atlikti šių vaistų peržiūrą PRAC paskatino tyrimo RODIN/PedNet¹, kurio metu buvo tiriami anksčiau negydyti, hemofilija A sergantys vaikai, kurie vartojo skirtingus VIII faktoriaus preparatus, rezultatai, taip pat preliminarūs Europos hemofilijos saugumo stebėjimo sistemos (angl. *European Haemophilia Safety Surveillance System*, EUHASS) duomenys. Maždaug trečdaliui visų tyrimo RODIN metu tirtų vaikų susidarė jų vartotą vaistą veikiančius VIII faktoriaus inhibitoriai, dėl kurių gydymo tokiais vaistais nauda mažėja, o kraujavimo tikimybė didėja. Tai yra žinoma visų VIII faktoriaus preparatų keliamą riziką, tačiau tyrimo autoriai priėjo prie išvados, kad antikūnų susidarymo vaikų organizme tikimybė vartojant vadinamuosius antrosios kartos viso ilgio rekombinantinio VIII faktoriaus preparatus, tokius kaip Kogenate Bayer ar Helixate NexGen, yra didesnė, nei vartojant trečiosios kartos rekombinantinį preparatą. Vartojant kitus rekombinantinio ar iš plazmos išskirto VIII faktoriaus preparatus, inhibitorių susidarymo rizikos padidėjimo nenustatyta.

Peržiūrėjęs šiuo metu turimus duomenis apie inhibitorių susidarymą VIII faktoriaus preparatais gydant anksčiau negydytus pacientus, PRAC nusprendė, jog šie duomenys nepatvirtina išvados, kad, palyginti su kitais preparatais, Kogenate Bayer ar Helixate NexGen yra susiję su didesne VIII faktoriaus inhibitorių susidarymo rizika. Nors laikytasi nuomonės, kad ir Kogenate Bayer, ir Helixate NexGen atveju šiuo metu taikomų priemonių, kuriomis numatyta iki minimumo sumažinti bet kokią šių

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.



preparatų keliamą riziką, pakanka, PRAC rekomendavo atnaujinti jų preparato informacinius dokumentus, kad juose būtų pateikta informacija apie tyrimo RODIN rezultatus.

CHMP nariai apsvaustė PRAC rekomendacijas ir bendrai sutarė, kad jas reikia įgyvendinti. Ši CHMP nuomonė buvo nusiųsta Europos Komisijai, kuri ją patvirtino ir 2014 m. vasario 20 d. paskelbė visoje ES teisiškai privalomą sprendimą.

Informacija pacientams

- Hemofilija A – tai paveldimas kraujavimo sutrikimas, dėl kurio žmogaus organizmas negamina VIII faktoriaus, kuris būtinas tam, kad kraujas galėtų normaliai krešėti. Negydam VIII faktoriaus trūkumo, pacientams kyla problemų dėl kraujavimo, įskaitant kraujavimą į sąnarius, raumenis ir vidaus organus, kuris gali stipriai pakenkti.
- Siekiant kompensuoti trūkstamą krešėjimo faktorių, vartojami vaistai, kurių sudėtyje yra įvairių formų VIII faktoriaus. Tyrimas su anksčiau negydytais, hemofilija A sergančiais pacientais, kurį atliekant buvo lyginami keli tokie VIII faktoriaus preparatai, jo autorių nuomone, parodė, kad antikūnų susidarymo tikimybė vartojant Kogenate Bayer arba Helixate NexGen (viso ilgio antrosios kartos preparatus) yra didesnė, nei vartojant kitos rūšies VIII faktorių (trečiosios kartos preparatą). Šie antikūnai (VIII faktoriaus inhibitoriai) mažina vaisto veiksmingumą ir didina kraujavimo tikimybę.
- Tačiau, įvertinus visus įrodymus, įskaitant šio tyrimo rezultatus, turimų duomenų nepakako esminiam šių preparatų skirtumui patvirtinti. Gydomo Kogenate Bayer ar Helixate NexGen nauda anksčiau negydytiems pacientams tebėra didesnė už jo keliamą riziką.
- Šiuos preparatus galima toliau vartoti taip, kaip rekomenduojama. Tačiau preparato informaciniai dokumentai buvo atnaujinti, siekiant į juos įtraukti informaciją apie tyrimo rezultatus ir užtikrinti, kad hemofilija A sergančius pacientus gydantys sveikatos priežiūros specialistai žinotų apie šiuos rezultatus.

Informacija sveikatos priežiūros specialistams

- Nepaisant abejonių, kurių iškilo atlikus tyrimą RODIN/PedNet, šiuo metu turimi duomenys iš esmės nepatvirtina, kad vartojant viso ilgio antrosios kartos VIII faktoriaus preparatus, tokius kaip Kogenate Bayer ir Helixate NexGen, kyla didesnė VIII faktoriaus inhibitorių susidarymo rizika.
- Kogenate Bayer ir Helixate NexGen galima ir toliau skirti pacientams ir vartoti, kaip nurodyta pagal hemofilijos A gydymo indikaciją. Laikomasi nuomonės, kad šiuo metu taikomų rizikos mažinimo priemonių pakanka ir kad jas reikia taikyti ir ateityje.
- Be to, Kogenate Bayer ir Helixate NexGen preparato informaciniai dokumentai buvo atnaujinti, siekiant į juos įtraukti informaciją apie tyrimo RODIN/PedNet rezultatus. Inhibitorių susidarymo dažnis gydant anksčiau negydytus pacientus buvo pakoreguotas ir, remiantis šiuo metu turimais įrodymais, šis nepageidaujamas reiškinys buvo priskirtas prie labai dažnų.

Agentūros rekomendacijos pagrįstos tyrimo RODIN/PedNet rezultatais, preliminariais Europos hemofilijos saugumo priežiūros sistemos (EUHASS) registro duomenų analizės rezultatais ir visais turimais Kogenate Bayer ir Helixate NexGen klinikinių ir stebimųjų tyrimų, literatūroje paskelbtais ir kokybės duomenimis, susijusiais su galima inhibitorių susidarymo rizika gydant anksčiau negydytus pacientus.

- Pirminės abejonės dėl galimos didesnės VIII faktoriaus inhibitorių susidarymo rizikos vartojant viso ilgio antrosios kartos VIII faktoriaus preparatus iškilo atlikus tyrimą RODIN/PedNet. Tai buvo

stebimasis tyrimas, kurį atliekant buvo analizuojamas inhibitorių susidarymas gydant anksčiau negydytus, sunkia hemofilija A sergančius pacientus, kurie vartojo rekombinantinio arba iš plazmos išskirto VIII faktoriaus preparatus. Šio tyrimo duomenimis, vartojant visus preparatus, VIII faktoriaus inhibitoriai susidarė nuo 28,2 iki 37,7 proc. pacientų. Kogenate Bayer arba Helixate NexGen vartojusių pacientų populiacijoje, inhibitoriai susidarė 64 iš 183 (37,7 proc.) pacientų, kurie buvo stebimi iki 75 šių preparatų vartojimo dienų; 40 (25,2 proc.) iš jų nustatytas didelis inhibitoriaus titras. Tyrimo RODIN *post hoc* analizė atskleidė, kad anksčiau negydytiems, sunkia hemofilija A sergantiems pacientams vartojant Kogenate Bayer, inhibitorių susidarymo tikimybė yra didesnė, nei vartojant kitą rekombinantinio krešėjimo VIII faktoriaus preparatą (pakoreguotas rizikos koeficientas: 1,6; 95 proc. pasikliautinis intervalas: 1,08–2,37).

- Tačiau, apsvarsčius visus turimus duomenis, buvo nuspręsta, kad jie atitinka bendrą klinikinę patirtį, t. y., kad dauguma inhibitorių susidaro per pirmąsias 20 vaisto vartojimo dienų ir kad VIII faktoriaus preparatai nesiskiria vienas nuo kito pagal inhibitorių susidarymą gydant anksčiau negydytus pacientus.
- Rinkodaros leidimo turėtojo pateikti kokybės duomenys taip pat parodė, kad nuo pirminio rinkodaros leidimo išdavimo reikšmingų biofizinių ir biocheminių Kogenate Bayer ir Helixate NexGen charakteristikų pokyčių nenustatyta.

Daugiau informacijos apie vaistą

Kogenate Bayer ir Helixate NexGen yra identiški vaistai, kurių visoje Europos Sąjungoje (ES) galiojantis rinkodaros leidimas išduotas 2000 m. rugpjūčio 4 d. Abiejų vaistų rinkodaros leidimo turėtojas yra ta pati bendrovė „Bayer Pharma AG“.

Kogenate Bayer ir Helixate NexGen yra vadinamieji antrosios kartos VIII faktoriaus preparatai. Jų sudėtyje yra tam tikros formos VIII faktoriaus – oktokogo alfa, kuris gaminamas vadinamosios rekombinantinės DNR technologijos būdu: jį gamina ląstelės, kurioms buvo implantuotas krešėjimo faktoriaus gamybą užtikrinantis genas. Šiuose preparatuose esančio oktokogo alfa struktūra yra tokia pati, kaip natūralaus VIII faktoriaus (viso ilgio). Šiais preparatais pakeičiamas paveldimu kraujavimo sutrikimu – hemofilija A – sergančių pacientų organizme nesantis VIII faktorius. Negydant VIII faktoriaus trūkumo, tokiems pacientams kyla problemų dėl kraujavimo, įskaitant kraujavimą į sąnarius, raumenis ir vidaus organus, kuris gali stipriai pakenkti.

Rinkoje yra ir kitų preparatų, kurių sudėtyje yra įvairių formų VIII faktoriaus ir kuriuos galima vartoti panašiu būdu. VIII faktorių galima išskirti iš žmogaus kraujo (tai – iš plazmos išskiriamas VIII faktorius), taip pat galima pagaminti viso ilgio rekombinantinio VIII faktoriaus preparatus, kurių sudėtyje esantis VIII faktorius gamybos proceso metu skirtingai veikiamas kitais iš kraujo išskirtais baltymais (atsižvelgiant į tai, VIII faktorius priskiriamas prie pirmosios, antrosios ir trečiosios kartos), arba šių preparatų sudėtyje gali būti sutrumpintos, bet vis dar aktyvios rekombinantinės formos VIII faktoriaus molekulės.

Daugiau informacijos apie procedūrą

Kogenate Bayer ir Helixate NexGen peržiūra buvo pradėta 2013 m. kovo 5 d. Europos Komisijos prašymu, vadovaujantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 20 straipsniu.

Pirmiausia šių duomenų peržiūrą atliko Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (PRAC). PRAC rekomendacijos buvo nusiųstos už visus su žmonėms skirtais vaistais susijusius klausimus

atsakingam Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetui (CHMP), kuris priėmė agentūros galutinę nuomonę. CHMP nuomonė buvo persiūsta Europos Komisijai, kuri ją patvirtino ir 2014 m. vasario 20 d. paskelbė visoje ES galiojantį teisiškai privalomą galutinį sprendimą.

Kreipkitės mūsų atstovus spaudai

Monika Benstetter arba Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E. paštas press@ema.europa.eu