

2014. gada 20. februāris
EMA/108793/2014

CHMP apstiprina PRAC ieteikumus par *Kogenate Bayer/Helixate NexGen*

Ieguvumi iepriekš neārstētie pacientiem aizvien pārsniedz iespējamo risku

Eiropas Zāļu aģentūras Cilvēkiem paredzēto zāļu komiteja (CHMP) 2013. gada 20. decembrī apstiprināja iepriekšējos ieteikumus, kuros secināts, ka *Kogenate Bayer* un *Helixate NexGen*, tā dēvēto otrās paaudzes VIII faktora preparātu, ieguvumi aizvien pārsniedz to radīto risku iepriekš neārstētiem pacientiem ar A hemofiliju, bet ir jāveic grozījumi šo zāļu aprakstos. Aģentūras Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (PRAC) sniedza ieteikumus, pamatojoties uz zāļu pārskatu, kas neapstiprināja augstāku antiviēlu pret šīm zālēm (VIII faktora inhibitoru) veidošanās risku, salīdzinot ar citiem VIII faktora preparātiem. Pacientiem ar A hemofiliju trūkst VIII faktora un to viņiem ievada, lai nodrošinātu normālu asins sarecēšanu.

PRAC pārskatu sāka, pamatojoties uz iepriekš neārstētiem bērniem ar A hemofiliju, kuriem lietoja dažādus VIII faktora preparātus, veiktā pētījuma (RODIN/PedNet pētījums¹) rezultātiem, kā arī Eiropas Hemofilijas drošuma un uzraudzības sistēmas (EUHASS) sākotnējiem datiem. Aptuveni trešdaļai RODIN pētījumā iekļauto bērnu izveidojās VIII faktora inhibitori pret viņiem lietotajām zālēm, kas mazina ieguvumu un palielina asiņošanas iespējamību. Šis ir visu VIII faktora preparātu zināms riska faktors, bet pētījuma autori secināja, ka bērniem, kuriem lietoja tā dēvētos otrās paaudzes pilna garuma rekombinantos VIII faktora preparātus, piemēram, *Kogenate Bayer* vai *Helixate NexGen*, bija lielāka antiviēlu veidošanās iespējamība nekā tiem, kuriem lietoja trešās paaudzes rekombinanto preparātu. Lietojot citus rekombinantus vai no plazmas iegūtos VIII faktora preparātus, nenovēroja inhibitoru veidošanās pastiprināšanos.

Pārskatot paša laiku par inhibitoru veidošanos iepriekš neārstētiem pacientiem pieejamos datus, PRAC nolēma, ka šie dati neatbalsta secinājumu, ka *Kogenate Bayer* vai *Helixate NexGen* ir saistīti ar paaugstinātu VIII faktora inhibitoru veidošanās risku, salīdzinot ar citiem preparātiem. Lai gan pašreizējos šo zāļu lietošanas radītā riska mazināšanas pasākumus *Kogenate Bayer* un *Helixate NexGen* uzskatīja par pieņemamiem un turpināmiem, PRAC ieteica atjaunināt zāļu aprakstu, lai atspoguļotu RODIN pētījuma rezultātus.

CHMP izskatīja PRAC ieteikumus un vienprātīgi nolēma, ka tie ir jāīsteno. Pēc tam CHMP atzinumu nosūtīja Eiropas Komisijai, kas to apstiprināja un 2014. gada 20. februārī pieņēma visā Eiropas Savienībā juridiski saistošu lēmumu.

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.

Informācija pacientiem

A hemofilija ir iedzimts asinsreces traucējums, kura gadījumā trūkst VIII faktora, kas nepieciešams normālai asinsrecai. Neārstēts VIII faktora trūkums izraisa asiņošanu, tai skaitā asiņošanu locītavās, muskuļos un iekšējos orgānos, kas var izraisīt smagu bojājumu.

Trūkstošā asinsreces faktora aizstāšanai zāļu veidā ir pieejamas dažādas VIII faktora formas. Iepriekš neārstētiem A hemofilijas pacientiem veiktā pētījumā, kurā salīdzināja vairākus no šiem preparātiem, pierādīja, ka pacientiem, kuriem lietoja *Kogenate Bayer* vai *Helixate NexGen* (pilna garuma otrās paaudzes preparātus), bija lielāka antiviēlu veidošanās iespējamība nekā tiem, kuriem lietoja citu VIII faktoru (trešās paaudzes preparātu). Šīs antiviēlas (VIII faktora inhibitori) mazina zāļu efektivitāti un palielina asiņošanas iespējamību.

Tomēr, novērtējot visus pierādījumus, tai skaitā šajā pētījumā iegūtos, nekonstatēja pietiekamus faktus, kas apliecinātu patiesu atšķirību starp šiem preparātiem. Ārstēšanas ar *Kogenate Bayer* vai *Helixate NexGen* ieguvumi aizvien attaisno to radīto iepriekš neārstētiem pacientiem.

Šīs zāles var turpināt lietot, kā ieteikts. Taču ir atjaunināts zāļu apraksts, lai atspoguļotu pētījuma rezultātus un nodrošinātu, ka veselības aprūpes speciālisti, kas ārstē A hemofilijas pacientus, ir par tiem informēti.

Informācija veselības aprūpes speciālistiem

Neraugoties uz *RODIN/PedNet* pētījuma aktualizētajām bažām, kopumā pašlaik pieejamie pierādījumi neapstiprina, ka būtu paaugstināts inhibitoru veidošanās risks pret pilna garuma otrās paaudzes VIII faktora preparātiem, piemēram, *Kogenate Bayer* un *Helixate NexGen*.

Kogenate Bayer un *Helixate NexGen* var turpināt parakstīt un lietot, kā tas nepieciešams A hemofilijas ārstēšanai. Pašreizējos riska mazināšanas pasākumus uzskata par atbilstošiem un tie ir jāturpina.

Atjaunināti arī *Kogenate Bayer* un *Helixate NexGen* zāļu apraksti, lai atspoguļotu *RODIN/PedNet* pētījuma rezultātus. Inhibitoru veidošanās biežums iepriekš neārstētiem pacientiem saskaņā ar pašlaik pieejamiem pierādījumiem ir mainīts uz kategoriju "ļoti bieži".

Aģentūras ieteikumi ir balstīti uz *RODIN/PedNet* pētījuma rezultātiem, Eiropas Hemofilijas drošuma uzraudzības sistēmas (EUHASS) sākotnējām atradēm un visiem pieejamiem datiem, kas iesniegti no klīniskiem pētījumiem, novērojumiem, publikācijām literatūrā un *Kogenate Bayer* un *Helixate NexGen* kvalitātes datiem attiecībā uz iespējamo inhibitoru veidošanās risku iepriekš neārstētiem pacientiem.

Bažas par iespējami paaugstinātu VIII faktora inhibitoru veidošanās risku, lietojot pilna garuma otrās paaudzes VIII faktora preparātus, sākotnēji aktualizēja *RODIN/PedNet* pētījums. Tas bija novērojums, kurā pētīja inhibitoru veidošanos iepriekš neārstētiem pacientiem ar smagu A hemofiliju, kuriem lietoja rekombinantus vai no plazmas iegūtus VIII faktora preparātus. Šajā pētījumā inhibitoru sastopamība bija robežās no 28,2 % līdz 37,7 % visiem preparātiem. Pacientiem, kuriem lietoja *Kogenate Bayer/Helixate NexGen*, inhibitoru sastopamība bija 64/183 (37,7 %), novērojot līdz 75 iedarbības dienām. No tiem 40 bija augsts inhibitora titrs (25,2 %). Pētījuma *post-hoc* analīze liecināja, ka iepriekš neārstētiem pacientiem ar smagu A hemofiliju, kuriem lietoja *Kogenate Bayer*, bija lielāka inhibitoru veidošanās iespējamība nekā tiem, kuriem lietoja citu rekombinantu VIII antihemofilijas faktoru (korigētā riska attiecība 1,60; 95 % TI: 1,08 -2,37).

Taču, ņemot vērā visus pieejamos datus, tie atbilda vispārējai klīniskai pieredzei, ka lielākā daļa inhibitoru veidojas pirmajās 20 iedarbības dienās un ka VIII faktora preparāti savstarpēji neatšķiras, vērtējot inhibitoru veidošanos iepriekš neārstētiem pacientiem.

Reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtie kvalitātes dati arī liecināja, ka *Kogenate Bayer* un *Helixate Nexgen* biofizikālās un bioķīmiskās īpašības kopš sākotnējās reģistrācijas nav būtiski mainījušās.

Sīkāka informācija par šīm zālēm

Kogenate Bayer un *Helixate Nexgen* ir identiskas zāles, kas 2000. gada 4. augustā reģistrētas visā Eiropas Savienībā (ES). Abu zāļu reģistrācijas apliecības īpašnieks ir viens un tas pats uzņēmums, *Bayer Pharma AG*.

Kogenate Bayer un *Helixate NexGen* ir otrās paaudzes VIII faktora preparāti. Tie satur VIII faktora formu, alfa oktokoģu, kas sintezēta, izmantojot metodi, ko dēvē par "rekombinanto DNS tehnoloģiju". To sintezē šūnās, kurās ievadīts gēns (DNS), kas padara tās spējīgas sintezēt asinsreces faktoru. Šo preparātu sastāvā esošā alfa oktokoģa struktūra ir tāda pati kā dabīgam (pilna garuma) VIII faktoram. Tos lieto, lai aizstātu trūkstošo VIII faktoru pacientiem ar A hemofiliju, iedzimtiem asinsreces traucējumiem. Neārstēts VIII faktora trūkums šiem pacientiem izraisa asiņošanu, tai skaitā asiņošanu locītavās, muskuļos un iekšējos orgānos, kas var izraisīt smagu bojājumu.

Ir pieejami alternatīvi, dažādas VIII faktora formas saturoši preparāti un tos var lietot līdzīgā veidā. Tie var būt iegūti no cilvēka asinīm (plazmas), sintezēti kā pilna garuma rekombinanti preparāti ar dažādas pakāpes iedarbību uz citiem no asinīm iegūtiem proteīniem (pirmās, otrās vai trešās paaudzes) vai var saturēt saīsinātu, bet aizvien aktīvu VIII faktora molekulas rekombinantu formu.

Sīkāka informācija par šo procedūru

Kogenate Bayer un *Helixate NexGen* pārskatīšanu sāka 2013. gada 5. martā pēc Eiropas Komisijas lūguma saskaņā ar Regulas (EK) Nr. 726/2004 20. pantu.

Vispirms šos datus pārskatīja Farmakovigilances riska vērtēšanas komiteja (PRAC). PRAC ieteikumus nosūtīja Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejai (CHMP), kas ir atbildīga par visiem jautājumiem, kas saistīti ar cilvēkiem paredzētām zālēm, un tā pieņēma Aģentūras galīgo atzinumu. CHMP atzinumu nosūtīja Eiropas Komisijai, kas to apstiprināja un 2014. gada 20. februārī pieņēma galīgo juridiski saistošo lēmumu, kas ir spēkā visā Eiropas Savienībā.

Mūsu preses sekretāru kontaktinformācija

Monika Benstetter vai Martin Harvey

Tālrunis: +44 (0)20 7418 8427

E-pasts: press@ema.europa.eu