



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 februari 2014
EMA/108793/2014

CHMP bevestigt aanbevelingen van PRAC met betrekking tot Kogenate Bayer/Helixate NexGen

Baten blijven opwegen tegen risico's bij niet eerder behandelde patiënten

Op 20 december 2013 bekrachtigde het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) van het Europees Geneesmiddelenbureau eerdere aanbevelingen waarin werd geconcludeerd dat de baten van Kogenate Bayer en Helixate NexGen, zogeheten factor VIII-middelen van de tweede generatie, blijven opwegen tegen hun risico's bij niet eerder behandelde patiënten met de stollingsstoornis hemofilie A, maar dat de productinformatie voor deze geneesmiddelen dient te worden aangepast. De aanbevelingen, gedaan door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) van het Geneesmiddelenbureau, waren het gevolg van een beoordeling van de geneesmiddelen die geen bevestiging gaf van een hoger risico op het ontwikkelen van een type antilichaam (factor VIII-remmers) tegen deze geneesmiddelen in vergelijking met andere factor VIII-middelen. Factor VIII ontbreekt bij patiënten met hemofilie A en wordt bij hen toegediend om hun bloed normaal te laten stollen.

De beoordeling door het PRAC werd in gang gezet door de resultaten van een onderzoek (het RODIN/PedNet-onderzoek¹) bij niet eerder behandelde kinderen met hemofilie A die verschillende factor VIII-middelen toegediend kregen, alsmede door voorlopige gegevens uit het European Haemophilia Safety and Surveillance System (EUHASS). Ongeveer een derde van alle kinderen in het RODIN-onderzoek ontwikkelde factor VIII-remmers tegen hun geneesmiddel, wat de baten vermindert en bloedingen waarschijnlijker maakt. Hoewel dit bij alle factor VIII-middelen een bekend risico is, concludeerden de auteurs van het onderzoek dat kinderen die zogeheten recombinant factor VIII-middelen in volle lengte van de tweede generatie kregen toegediend zoals Kogenate Bayer of Helixate NexGen, meer kans hadden op het ontwikkelen van antilichamen dan kinderen die een recombinant middel van de derde generatie kregen toegediend. Er werd geen toename van de vorming van remmers waargenomen bij andere recombinante of uit plasma afkomstige factor VIII-middelen.

Na beoordeling van de huidige beschikbare gegevens over de vorming van remmers bij niet eerder behandelde patiënten besloot het PRAC dat deze gegevens niet de conclusie ondersteunden dat Kogenate Bayer of Helixate NexGen gepaard gaan met een verhoogd risico op het ontwikkelen van factor VIII-remmers in vergelijking met andere middelen. Hoewel bestaande maatregelen om alle risico's van het gebruik van de middelen tot een minimum te beperken voor zowel Kogenate Bayer als

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.



Helixate NexGen toereikend werden geacht en dienen te worden voortgezet, raadde het PRAC aan om de productinformatie bij te werken om de resultaten van het RODIN-onderzoek weer te geven.

Het CHMP nam de aanbevelingen van het PRAC in overweging en kwam met algemene stemmen overeen dat deze dienen te worden geïmplementeerd. Het advies van het CHMP werd daarna toegezonden aan de Europese Commissie, die het bekrachtigde en op 20 februari 2014 een EU-breed juridisch bindend besluit nam.

Informatie voor patiënten

- Hemofilie A is een erfelijke stollingsstoornis waarbij sprake is van een tekort aan factor VIII, die nodig is om bloed normaal te laten stollen. Als geen behandeling plaatsvindt, veroorzaakt het tekort aan factor VIII stollingsproblemen, waaronder bloedingen in gewrichten, spieren en inwendige organen die kunnen leiden tot ernstige schade.
- Er zijn verschillende vormen van factor VIII als geneesmiddel beschikbaar om de ontbrekende stollingsfactor te vervangen. Een onderzoek bij niet eerder behandelde patiënten met hemofilie A, waarbij verschillende vormen werden vergeleken, leek erop te wijzen dat patiënten die Kogenate Bayer of Helixate NexGen (tweedegeneratiemiddelen in volle lengte) kregen toegediend, meer kans hadden op het ontwikkelen van antilichamen dan patiënten die een andere factor VIII (een derdegeneratiemiddel) kregen toegediend. Deze antilichamen (factor VIII-remmers) verminderen de werkzaamheid van het geneesmiddel en verhogen de kans op bloedingen.
- Toen al het bewijs, inclusief dat van dit onderzoek, was beoordeeld, bleek dat er niet genoeg bewijs was om een echt verschil tussen de middelen te ondersteunen. De baten van behandeling met Kogenate Bayer of Helixate NexGen blijven opwegen tegen hun risico's bij niet eerder behandelde patiënten.
- De middelen mogen verder worden gebruikt zoals wordt aanbevolen. De productinformatie is echter bijgewerkt om de onderzoeksresultaten weer te geven en om te verzekeren dat professionele zorgverleners die patiënten met hemofilie A behandelen hiervan op de hoogte zijn.

Informatie voor professionele zorgverleners

- Ondanks bedenkingen als gevolg van het RODIN/PedNet-onderzoek, bevestigt het huidige bewijs over het geheel genomen niet dat er een verhoogd risico is op de vorming van remmers tegen factor VIII-middelen in volle lengte van de tweede generatie zoals Kogenate Bayer en Helixate NexGen.
- Kogenate Bayer en Helixate NexGen mogen indien van toepassing verder worden voorgeschreven en gebruikt bij de behandeling van hemofilie A. De bestaande risicobeperkende maatregelen worden toereikend geacht en dienen te worden voortgezet.
- Daarnaast is de productinformatie voor Kogenate Bayer en Helixate NexGen bijgewerkt om de resultaten van het RODIN/PedNet-onderzoek weer te geven. De frequentie van de vorming van remmers bij niet eerder behandelde patiënten is in lijn met het huidige bewijs gewijzigd in 'zeer vaak'.

De aanbevelingen van het Geneesmiddelenbureau zijn gebaseerd op de resultaten van het RODIN/PedNet-onderzoek, voorlopige bevindingen van het European Haemophilia Safety Surveillance System (EUHASS) en alle beschikbare gegevens afkomstig van klinische proeven, observationele onderzoeken, gepubliceerde literatuur en kwaliteitsgegevens voor Kogenate Bayer en Helixate NexGen.

met betrekking tot het mogelijke risico op de vorming van remmers bij niet eerder behandelde patiënten.

- De bedenkingen over een mogelijk verhoogd risico op vorming van factor VIII-remmers bij factor VIII-middelen in volle lengte van de tweede generatie werden oorspronkelijk veroorzaakt door het RODIN/PedNet-onderzoek. Dit was een observationeel onderzoek waarbij onderzoek werd gedaan naar de vorming van remmers bij niet eerder behandelde patiënten met ernstige hemofilie A die recombinante of uit plasma afkomstige factor VIII-middelen toegediend kregen. In dit onderzoek varieerde de incidentie van remmerontwikkeling van 28,2% tot 37,7% voor alle middelen. Bij patiënten die Kogenate Bayer/Helixate NexGen kregen toegediend, was de incidentie van remmerontwikkeling 64/183 (37,7%) toen ze gedurende maximaal 75 blootstellingsdagen gevolgd werden, en bij veertig van hen was sprake van een remmer in een hoge titer (25,2%). Uit post-hocanalyse van het onderzoek bleek dat niet eerder behandelde patiënten met ernstige hemofilie A die Kogenate Bayer toegediend kregen, een grotere kans op de vorming van remmers liepen dan degenen die een andere recombinante antihemofiliefactor VIII kregen (gecorrigeerde risicoverhouding: 1,60; 95%-BI: 1,08 -2,37).
- Toen echter alle beschikbare gegevens werden beoordeeld, kwamen deze overeen met de algemene klinische ervaring dat de meeste remmers worden gevormd binnen de eerste twintig blootstellingsdagen en dat factor VIII-middelen niet van elkaar verschillen in termen van de vorming van remmers bij niet eerder behandelde patiënten.
- Door de vergunninghouder gepresenteerde kwaliteitsgegevens gaven ook aan dat de biofysische en biochemische kenmerken van Kogenate Bayer en Helixate Nexgen niet significant zijn veranderd nadat de eerste vergunning voor het in de handel brengen werd verleend.

Meer over het geneesmiddel

Kogenate Bayer en Helixate NexGen zijn identieke geneesmiddelen die op 4 augustus 2000 in de hele Europese Unie werden goedgekeurd. De vergunninghouder voor beide geneesmiddelen is hetzelfde bedrijf, Bayer Pharma AG.

Kogenate Bayer en Helixate NexGen zijn bekend als factor VIII-middelen van de tweede generatie. Ze bevatten een vorm van factor VIII, octocog alfa, die wordt vervaardigd met behulp van een methode die bekendstaat als 'recombinant-DNA-techniek', en wel door cellen waarin een gen (DNA) is ingebracht zodat de stollingsfactor kan worden aangemaakt. De octocog alfa in deze middelen heeft dezelfde structuur als natuurlijke factor VIII ('volle lengte'). Ze worden gebruikt om de factor VIII te vervangen die ontbreekt bij patiënten met hemofilie A, een erfelijke stollingsstoornis. Als geen behandeling plaatsvindt, veroorzaakt het tekort aan factor VIII bij deze patiënten bloedingsproblemen, waaronder bloedingen in gewrichten, spieren en inwendige organen die kunnen leiden tot ernstige schade.

Er zijn alternatieve middelen beschikbaar die verschillende vormen van factor VIII bevatten en op vergelijkbare wijze kunnen worden gebruikt. Deze kunnen worden geëxtraheerd uit menselijk bloed ('uit plasma afkomstig'), worden geproduceerd als recombinante producten in volle lengte met verschillende maten van blootstelling aan andere uit bloed afkomstige eiwitten (eerste, tweede of derde generatie), of kunnen een verkorte, maar nog werkzame, recombinante vorm van het factor-VIII-molecuul bevatten.

Meer over de procedure

De beoordeling van Kogenate Bayer en Helixate NexGen werd op 5 maart 2013 in gang gezet op verzoek van de Europese Commissie, krachtens artikel 20 van Verordening (EG) nr. 726/2004.

Een eerste beoordeling van deze gegevens werd uitgevoerd door het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC). De aanbevelingen van het PRAC werden toegezonden aan het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP), dat verantwoordelijk is voor alle vraagstukken met betrekking tot geneesmiddelen voor menselijk gebruik en dat het definitieve advies van het Geneesmiddelenbureau vaststelde. Het advies van het CHMP werd doorgestuurd naar de Europese Commissie, die het bekrachtigde en op 20 februari 2014 een definitief juridisch bindend besluit nam dat geldt voor de gehele EU.

Neem contact op met onze persvoorlichters

Monika Benstetter of Martin Harvey

Tel.: +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu