



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 lutego 2014 r.
EMA/108793/2014

Potwierdzenie przez CHMP zaleceń PRAC dotyczących produktów Kogenate Bayer/Helixate NexGen

Korzyści ze stosowania tych produktów w dalszym ciągu przewyższają ryzyko u nieleczonych wcześniej pacjentów

W dniu 20 grudnia 2013 r. Komitet ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP) Europejskiej Agencji Leków zatwierdził wcześniejsze zalecenia stwierdzające, iż korzyści ze stosowania produktów Kogenate Bayer i Helixate NexGen, tzw. produktów drugiej generacji zawierających czynnik VIII, w dalszym ciągu przewyższają ryzyko u nieleczonych wcześniej pacjentów z hemofilią A, zalecając przy tym wprowadzenie zmian do informacji o produkcie. Zalecenia wydane przez Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) Agencji były oparte na ocenie leków, która nie potwierdziła zwiększonego ryzyka wytworzenia przeciwciał (inhibitorów czynnika VIII) przeciwko tym lekom w porównaniu z innymi produktami zawierającymi czynnik VIII. U pacjentów z hemofilią A, u których występuje niedobór czynnika VIII, podaje się go w celu umożliwienia prawidłowego krzepnięcia krwi.

Ponowna ocena PRAC została przeprowadzona ze względu na wyniki badania (badanie RODIN/PedNet1) obejmującego nielezione wcześniej dzieci z hemofilią A, którym podawano różne produkty zawierające czynnik VIII, a także ze względu na wstępne wyniki z rejestru Europejskiego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem hemofilii (EUHASS). U około jednej trzeciej dzieci biorących udział w badaniu RODIN nastąpiło wytworzenie inhibitorów czynnika VIII przeciwko podawanemu leкови, co zmniejsza korzyści z leczenia i zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia. Taka reakcja stanowi znane ryzyko stosowania wszystkich produktów zawierających czynnik VIII, niemniej jednak autorzy badania stwierdzili, że u dzieci przyjmujących tzw. produkty drugiej generacji z rekombinowanym czynnikiem VIII o pełnej długości, takie jak Kogenate Bayer czy Helixate NexGen, występuje zwiększone prawdopodobieństwo wytworzenia przeciwciał w porównaniu do rekombinowanych produktów trzeciej generacji. Zwiększonego wytwarzania inhibitorów nie zaobserwowano w przypadku innych produktów zawierających rekombinowany lub pochodzący z osocza czynnik VIII.

Po przeanalizowaniu dostępnych danych dotyczących wytwarzania inhibitorów czynnika VIII u nieleczonych wcześniej pacjentów PRAC stwierdził, że wyniki te nie potwierdzają zwiększonego ryzyka ich powstawania w przypadku stosowania produktów Kogenate Bayer lub Helixate NexGen w

¹ Gouw SC i wsp.; PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. N Engl J Med 2013; 368: 231-9.



porównaniu z innymi produktami tego typu. Choć PRAC uznał, że istniejące środki służące zminimalizowaniu ryzyka stosowania zarówno produktu Kogenate Bayer, jak i Helixate NexGen są wystarczające i należy kontynuować ich wdrażanie, zalecił jednak aktualizację informacji o produkcie o wyniki z badania RODIN.

CHMP rozważył zalecenia PRAC i w drodze konsensusu zdecydował o ich wprowadzeniu. Opinia CHMP została wówczas przekazana Komisji Europejskiej, która ją zatwierdziła i w dniu 20 lutego 2014 r. wydała prawnie wiążącą decyzję obowiązującą w całej UE.

Informacje dla pacjentów

- Hemofilia A jest dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi wynikającym z braku czynnika VIII niezbędnego w prawidłowym procesie krzepnięcia. Nieleczony niedobór czynnika VIII powoduje występowanie krwawień m.in. w stawach, mięśniach i narządach wewnętrznych, co może prowadzić do poważnego uszczerbku na zdrowiu.
- W lekach mających na celu zastąpienie brakującego czynnika krzepnięcia stosuje się różne postacie czynnika VIII. Badanie obejmujące nieleczonych wcześniej pacjentów z hemofilią A, w którym porównano kilka produktów tego typu, wydawało się wskazywać, że u pacjentów przyjmujących produkty Kogenate Bayer lub Helixate NexGen (produkty drugiej generacji z czynnikiem o pełnej długości) występuje zwiększone prawdopodobieństwo wytworzenia przeciwciał niż u pacjentów przyjmujących inną postać czynnika VIII (produkt trzeciej generacji). Obecność przeciwciał (inhibitorów czynnika VIII) zmniejsza skuteczność leku i zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia krwawienia.
- Jednak po przeprowadzeniu oceny wszystkich danych z uwzględnieniem wyników powyższego badania stwierdzono, że nie uzyskano wystarczających dowodów na istnienie rzeczywistej różnicy pomiędzy produktami. Korzyści ze stosowania produktów Kogenate Bayer lub Helixate NexGen w dalszym ciągu przewyższają ryzyko u nieleczonych wcześniej pacjentów.
- Omawiane produkty można nadal stosować zgodnie z zaleceniami. Jednak informacja o produkcie została zaktualizowana o wyniki przeprowadzonego badania celem poinformowania o nich personelu medycznego prowadzącego leczenie pacjentów z hemofilią A.

Informacje dla personelu medycznego

- Pomimo obaw wywołanych przez wyniki badania RODIN/PedNet zakres dostępnych obecnie danych nie potwierdza istnienia zwiększonego ryzyka wytworzenia inhibitorów przeciwko produktom drugiej generacji zawierającym rekombinowany czynnik VIII o pełnej długości, takim jak Kogenate Bayer i Helixate NexGen.
- Produkty Kogenate Bayer i Helixate NexGen można nadal przepisywać pacjentom i stosować zgodnie z zaleceniami w leczeniu hemofilii A. Istniejące środki służące zminimalizowaniu ryzyka uznano za wystarczające i należy kontynuować ich wdrażanie.
- Dodatkowo informację o produkcie dla tych leków zaktualizowano o wyniki badania RODIN/PedNet. W oparciu o uzyskane wyniki określenie częstości występowania wytwarzania inhibitorów u nieleczonych wcześniej pacjentów zostało zmienione na „bardzo częste”.

Zalecenia Agencji są oparte na wynikach badania RODIN/PedNet, wstępnych wynikach z rejestru Europejskiego systemu nadzoru nad bezpieczeństwem hemofilii (EUHASS) oraz wszystkich dostępnych danych z przedłożonych badań klinicznych, badań obserwacyjnych, opublikowanego piśmiennictwa, a

także danych jakościowych produktów Kogenate Bayer i Helixate NexGen w odniesieniu do potencjalnego ryzyka wytworzenia inhibitorów u nieleczonych wcześniej pacjentów (PUP).

- Obawy dotyczące potencjalnego ryzyka zwiększonego wytwarzania inhibitorów czynnika VIII w przypadku stosowania produktów drugiej generacji zawierających czynnik VIII o pełnej długości zostały pierwotnie sformułowane w badaniu RODIN/PedNet. Celem tego badania obserwacyjnego było zbadanie wytwarzania inhibitorów u nieleczonych wcześniej pacjentów (PUP) z ciężką postacią hemofilii A, którym podawano produkty zawierające rekombinowany lub pochodzący z osocza czynnik VIII. W badaniu wykazano, że częstość występowania wytwarzania inhibitorów w przypadku wszystkich analizowanych produktów wynosiła od 28,2% do 37,7%. Wytwarzanie inhibitorów wystąpiło u 64 ze 183 pacjentów (37,7%), którym podawano produkty Kogenate Bayer/Helixate NexGen w badaniu obejmującym maksymalnie 75 dni narażenia, przy czym u 40 z nich (25,2%) inhibitor miał wysokie miano. Analiza post-hoc danych z badania wykazała, że u pacjentów PUP z ciężką postacią hemofilii A, którym podawano produkt Kogenate Bayer, do wytworzenia inhibitorów dochodziło częściej niż u pacjentów, którym podawano inny rekombinowany antyhemofilowy czynnik VIII (skorygowany hazard względny 1,60; 95%-CI: 1,08–2,37).
- Jednak po przeanalizowaniu wszystkich dostępnych danych stwierdzono, że są one zgodne z ogólnym doświadczeniem klinicznym wskazującym, iż większość inhibitorów jest wytwarzana w czasie pierwszych 20 dni narażenia oraz że nie występują różnice pomiędzy produktami zawierającymi czynnik VIII pod względem wytwarzania inhibitorów u pacjentów PUP.
- Dane jakościowe przedstawione przez podmiot odpowiedzialny wskazywały również, że od momentu wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu nie wystąpiły istotne zmiany w biofizycznej i biochemicznej charakterystyce produktów Kogenate Bayer i Helixate NexGen.

Więcej informacji o leku

Produkty Kogenate Bayer i Helixate NexGen są stosowane w niezmienionej postaci od czasu ich zatwierdzenia do stosowania w Unii Europejskiej (UE) w dniu 4 sierpnia 2000 r. Podmiotem odpowiedzialnym w przypadku obu tych produktów jest firma Bayer Pharma AG.

Leki Kogenate Bayer i Helixate NexGen należą do produktów drugiej generacji zawierających czynnik VIII. Stosowana w nich postać czynnika VIII, oktokog alfa, jest produkowana metodą znaną jako technologia rekombinacji DNA. Jest ona wytwarzana przez komórki, do których wprowadzono gen (DNA) umożliwiający produkcję pożądanego czynnika krzepnięcia. Oktokog alfa zawarty w tych produktach ma taką samą budowę jak naturalny czynnik VIII (czynnik „pełnej długości”). Jego zadaniem jest zastąpienie brakującego czynnika VIII u pacjentów z hemofilią A — dziedzicznym zaburzeniem krzepnięcia krwi. Nieleczony niedobór czynnika VIII powoduje u takich pacjentów występowanie krwawień m.in. w stawach, mięśniach i narządach wewnętrznych, co może prowadzić do poważnego uszczerbku na zdrowiu.

Dostępne są również produkty o podobnym zastosowaniu, ale zawierające inne postacie czynnika VIII. Mogą one być pozyskiwane z krwi ludzkiej (czynnik „pochodzący z osocza”) lub produkowane jako rekombinowany czynnik o pełnej długości przy różnym stopniu narażenia na inne białka krwiopochodne (produkty pierwszej, drugiej lub trzeciej generacji), jak również mogą zawierać skróconą, lecz nadal aktywną rekombinowaną postać cząsteczki czynnika VIII.

Więcej informacji o procedurze

Procedurę ponownej oceny produktów Kogenate Bayer i Helixate NexGen wszczęto w dniu 5 marca 2013 r. na wniosek Komisji Europejskiej, zgodnie z art. 20 rozporządzenia (WE) nr 726/2004.

Ponowną ocenę dostępnych danych początkowo prowadził Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC). Zalecenia PRAC zostały przekazane do Komitetu ds. Produktów Lekniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), odpowiedzialnego za wszystkie kwestie związane z lekami stosowanymi u ludzi, który przyjął ostateczne stanowisko Agencji w tej sprawie. Opinia CHMP została przekazana Komisji Europejskiej, która ją zatwierdziła i w dniu 20 lutego 2014 r. wydała ostateczną, prawnie wiążącą decyzję obowiązującą w całej UE.

Dane kontaktowe naszych rzeczników prasowych

Monika Benstetter lub Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu