



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 de fevereiro de 2014
EMA/108793/2014

O CHMP confirma as recomendações do PRAC relativamente aos medicamentos Kogenate Bayer/Helixate NexGen

Os benefícios continuam a ser superiores aos riscos em doentes não tratados previamente

Em 20 de dezembro de 2013, o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP) da Agência Europeia de Medicamentos aprovou recomendações anteriores que concluíram que os benefícios do Kogenate Bayer e do Helixate NexGen, os chamados medicamentos de fator VIII de segunda geração, continuam a ser superiores aos riscos em doentes não tratados previamente com o distúrbio hemorrágico hemofilia A, embora seja necessário alterar a informação destes medicamentos. As recomendações, emitidas pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC) da Agência, foram o resultado de uma revisão dos medicamentos que não confirmaram um risco maior de desenvolvimento de um tipo de anticorpo (inibidores do fator VIII) contra estes medicamentos, em comparação com outros medicamentos com fator VIII. Os doentes com hemofilia A têm falta de fator VIII, fator que lhes é administrado para permitir a coagulação normal do sangue.

A revisão do PRAC foi desencadeada por resultados de um estudo (o estudo RODIN/PedNet¹) em crianças com hemofilia A não previamente tratadas, que receberam diferentes medicamentos com fator VIII, bem como por dados preliminares do registo EUHASS (*European Haemophilia Safety Surveillance System*). Cerca de um terço de todas as crianças do estudo RODIN desenvolveu inibidores de fator VIII contra o medicamento, o que reduz o benefício e aumenta a probabilidade de hemorragia. Este é um risco conhecido para todos os medicamentos com fator VIII, mas os autores do estudo concluíram que as crianças que receberam os chamados medicamentos com fator VIII recombinante de comprimento total de segunda geração, como o Kogenate Bayer ou o Helixate NexGen, eram mais propensas a desenvolver anticorpos do que aquelas que receberam um medicamento recombinante de terceira geração. Não se observou um aumento da formação de inibidores com outros medicamentos com fator VIII recombinante ou derivado do plasma.

Depois de analisar os dados atualmente disponíveis sobre o desenvolvimento de inibidores em doentes não tratados previamente, o PRAC decidiu que estes dados não fundamentam a conclusão de que o Kogenate Bayer ou o Helixate NexGen estavam associados a um risco aumentado de desenvolvimento de inibidores do fator VIII em comparação com outros medicamentos. Embora as medidas existentes

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.



para minimizar todos os riscos inerentes à utilização dos medicamentos tenham sido consideradas adequadas tanto para o Kogenate Bayer como para o Helixate NexGen e devam ser continuadas, o PRAC recomendou que a informação do medicamento seja atualizada para refletir os resultados do estudo RODIN.

O CHMP considerou as recomendações do PRAC e aprovou por consenso que estas devem ser implementadas. O CHMP enviou o seu parecer para a Comissão Europeia, que o aprovou e emitiu uma decisão final juridicamente vinculativa para toda a UE em 20 de fevereiro de 2014.

Informações destinadas aos doentes

- A hemofilia A é um distúrbio hemorrágico hereditário em que existe uma falta do fator VIII, o qual é necessário para a coagulação normal do sangue. Se não for tratada, a deficiência do fator VIII provoca problemas hemorrágicos, incluindo hemorragias nas articulações, músculos e órgãos internos, que podem causar lesões graves.
- Existem diferentes formas de fator VIII na forma de medicamentos para substituir o fator de coagulação em falta. Um estudo em doentes com hemofilia A não tratados previamente, que comparou vários destes medicamentos, pareceu demonstrar que os doentes que receberam o Kogenate Bayer ou o Helixate NexGen (medicamentos de comprimento total de segunda geração) eram mais propensos a desenvolver anticorpos do que aqueles que receberam um outro fator VIII (um medicamento de terceira geração). Estes anticorpos (inibidores do fator VIII) reduzem a eficácia do medicamento e aumentam a probabilidade das hemorragias.
- No entanto, após a avaliação de todas as evidências, incluindo as obtidas neste estudo, constatou-se que as mesmas não eram suficientes para suportar uma verdadeira diferença entre os medicamentos. Os benefícios do tratamento com o Kogenate Bayer ou o Helixate NexGen continuam a ser superiores aos riscos em doentes não tratados previamente.
- Os medicamentos podem continuar a ser utilizados conforme recomendado. No entanto, a informação do medicamento foi atualizada para refletir os resultados do estudo e garantir que os profissionais de saúde que tratam doentes com hemofilia A passem a conhecê-los.

Informações destinadas aos profissionais de saúde

- Apesar das preocupações levantadas pelo estudo RODIN/PedNet, em geral, a evidência atual não confirma um risco acrescido de desenvolvimento de inibidores contra medicamentos com fator VIII de comprimento total de segunda geração, como o Kogenate Bayer e o Helixate NexGen.
- O Kogenate Bayer e o Helixate NexGen podem continuar a ser prescritos e utilizados conforme apropriado no tratamento de hemofilia A. As medidas existentes de minimização dos riscos são consideradas adequadas e devem ser mantidas.
- Além disso, a informação do medicamento para o Kogenate Bayer e o Helixate NexGen foi atualizada para refletir os resultados do estudo RODIN/PedNet. A frequência do desenvolvimento de inibidores em doentes não tratados previamente foi alterada de acordo com a evidência atual para «muito frequente».

As recomendações da Agência baseiam-se nos resultados do estudo RODIN/PedNet, em achados preliminares do registo EUHASS (*European Haemophilia Safety Surveillance System*) e em todos os dados disponíveis de ensaios clínicos, estudos observacionais, literatura publicada, bem como em

dados da qualidade para o Kogenate Bayer e o Helixate NexGen relativos ao seu potencial risco de desenvolvimento de inibidores em doentes não tratados previamente (DNTP).

- As preocupações sobre um risco potencialmente acrescido de desenvolvimento de inibidores do fator VIII com medicamentos com fator VIII de comprimento total de segunda geração foram originalmente levantadas pelo estudo RODIN/PedNet. Este foi um estudo observacional que analisou o desenvolvimento de inibidores em doentes com hemofilia A grave não tratados previamente (DNTP) que receberam medicamentos com fator VIII recombinante ou derivado do plasma. Neste estudo, a incidência do desenvolvimento de inibidores variou de 28,2 % a 37,7 % em todos os medicamentos. Nos doentes que receberam Kogenate Bayer/Helixate NexGen, a incidência de desenvolvimento de inibidores foi de 64/183 (37,7 %), quando seguidos até 75 dias de exposição, sendo que 40 deles apresentaram um inibidor de alta titulação (25,2 %). A análise *post-hoc* do estudo demonstrou que os DNTP com hemofilia A grave que receberam o Kogenate Bayer eram mais propensos a desenvolver inibidores do que os que receberam outro fator VIII recombinante anti-hemofílico (razão do risco (*hazard ratio*) ajustada, 1,60; IC de 95 %: 1,08 - 2,37).
- No entanto, depois de serem tidos em conta, todos os dados disponíveis demonstraram ser consistentes com a experiência clínica geral de que a maioria dos inibidores se desenvolve nos primeiros 20 dias de exposição e de que os medicamentos com fator VIII não diferem uns dos outros em termos de desenvolvimento de inibidores em DNTP.
- Dados de qualidade apresentados pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado indicaram também que as características biofísicas e bioquímicas do Kogenate Bayer e do Helixate NexGen não mudaram significativamente desde a Autorização de Introdução no Mercado inicial.

Informações adicionais acerca do medicamento

O Kogenate Bayer e o Helixate NexGen são medicamentos idênticos que foram autorizados em toda a União Europeia (UE) em 4 de agosto de 2000. O titular da Autorização de Introdução no Mercado de ambos os medicamentos é a mesma empresa, a Bayer Pharma AG.

O Kogenate Bayer e o Helixate NexGen são conhecidos como medicamentos com fator VIII de segunda geração. Contêm uma forma de fator VIII, octocog alfa, produzida por um método conhecido como «tecnologia de ADN recombinante»: é gerado por células nas quais foi introduzido um gene (ADN) que as torna capazes de produzir o fator de coagulação. O octocog alfa nestes medicamentos tem a mesma estrutura que o fator VIII natural («comprimento total»). Estes medicamentos são utilizados para substituir o fator VIII em falta nos doentes com hemofilia A, um distúrbio hemorrágico hereditário. Se não for tratada, a deficiência do fator VIII nestes doentes provoca problemas hemorrágicos, incluindo hemorragias nas articulações, músculos e órgãos internos, que podem causar lesões graves.

Existem disponíveis medicamentos alternativos que contêm diversas formas de fator VIII e que podem ser utilizados de forma semelhante. Estes podem ser extraídos de sangue humano («derivados do plasma»), produzidos como medicamentos recombinantes de comprimento total com diferentes graus de exposição a outras proteínas derivadas do sangue (primeira, segunda ou terceira geração), ou podem conter uma forma recombinante reduzida, mas ainda assim ativa, da molécula do fator VIII.

Informações adicionais acerca do procedimento

A revisão do Kogenate Bayer e do Helixate NexGen foi iniciada em 5 de março de 2013, a pedido da Comissão Europeia, ao abrigo do artigo 20.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004.

A revisão destes dados foi realizada pela primeira vez pelo Comité de Avaliação do Risco em Farmacovigilância (PRAC). As recomendações do PRAC foram enviadas para o Comité dos Medicamentos para Uso Humano (CHMP), responsável por todas as questões relativas aos medicamentos para uso humano, o qual adotou o parecer final da Agência. O parecer do CHMP foi remetido para a Comissão Europeia, a qual o aprovou e emitiu uma decisão final juridicamente vinculativa, válida em toda a UE, em 20 de fevereiro de 2014.

Contactar o nosso escritório de imprensa

Monika Benstetter ou Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu