



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 februarie 2014
EMA/108793/2014

CHMP confirmă recomandările PRAC privind Kogenate Bayer/Helixate NexGen

Beneficiile continuă să depășească riscurile la pacienții netratați anterior

La 20 decembrie 2013, Comitetul pentru medicamente de uz uman (CHMP) al Agenției Europene pentru Medicamente a aprobat recomandările anterioare care au concluzionat că beneficiile Kogenate Bayer și Helixate NexGen, așa-numite medicamente cu factor VIII de generația a doua, continuă să fie mai mari decât riscurile asociate acestora la pacienții cu afecțiunea hemoragică hemofilie A, netratați anterior, dar informațiile referitoare la produs pentru aceste două medicamente trebuie modificate. Recomandările, formulate de Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC) al agenției, au rezultat dintr-o evaluare a medicamentelor care nu a confirmat un risc crescut de dezvoltare a unui tip de anticorp (inhibitori de factor VIII) împotriva acestor medicamente atunci când au fost comparate cu alte medicamente cu factor VIII. Factorul VIII lipsește la pacienții cu hemofilie A și li se administrează pentru a permite coagularea normală a sângelui.

Evaluarea realizată de PRAC a fost determinată de rezultatele unui studiu (studiul RODIN/PedNet1) la copii cu hemofilie A, netratați anterior, cărora li s-au administrat diferite medicamente cu factor VIII, precum și de datele preliminare din Sistemul european de supraveghere și siguranță a hemofiliei (*European Haemophilia Safety and Surveillance System*, EUHASS). Aproximativ o treime din numărul total al copiilor din studiul RODIN au dezvoltat inhibitori de factor VIII împotriva medicamentului cu care au fost tratați, ceea ce reduce beneficiile și crește probabilitatea de apariție a hemoragiilor. Acesta este un risc cunoscut la toate medicamentele cu factor VIII, însă autorii studiului au concluzionat că predispoziția dezvoltării de anticorpi la copiii cărora le-au fost administrate așa-numitele medicamente cu factor VIII recombinant cu lungime completă de generația a doua, cum sunt Kogenate Bayer sau Helixate NexGen, a fost mai mare decât la cei cărora le-a fost administrat un medicament recombinant de generația a treia. Nu a fost observată o creștere a formării de inhibitori cu alte medicamente cu factor VIII recombinant sau derivat din plasmă.

După evaluarea datelor disponibile în prezent privind dezvoltarea de inhibitori la pacienții netratați anterior, PRAC a hotărât că aceste date nu au susținut o concluzie conform căreia Kogenate Bayer sau Helixate NexGen ar fi fost asociat cu un risc crescut de dezvoltare a inhibitorilor de factor VIII în comparație cu alte medicamente. Deși măsurile existente de reducere la minimum a tuturor riscurilor rezultate din utilizarea medicamentelor au fost considerate adecvate atât pentru Kogenate Bayer, cât și

¹ Gouw SC, et al; Grupul de studiu PedNet și RODIN. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A (*Medicamentele cu factor VIII și dezvoltarea de inhibitori în hemofilia A severă*). N Engl J Med 2013; 368: 231-9.



pentru Helixate NexGen și ar trebui aplicate în continuare, PRAC a recomandat actualizarea informațiilor referitoare la produs pentru a reflecta rezultatele obținute din studiul RODIN.

CHMP a analizat recomandările PRAC și a fost de acord, prin consens, că acestea trebuie puse în aplicare. Avizul CHMP a fost transmis Comisiei Europene, care l-a aprobat și a emis o decizie finală obligatorie din punct de vedere juridic pe întreg teritoriul UE, la 20 februarie 2014.

Informații pentru pacienți

- Hemofilia A este o afecțiune hemoragică ereditară în care lipsește factorul VIII, care este necesar pentru coagularea normală a sângelui. Netratat, deficitul de factor VIII determină probleme de sângerare, inclusiv hemoragii la nivelul articulațiilor, mușchilor și al organelor interne, care pot determina tulburări severe.
- Sunt disponibile diferite forme de factor VIII sub formă de medicamente pentru înlocuirea factorului de coagulare. Un studiu la pacienți cu hemofilie A, netratați anterior, care a comparat mai multe forme ale acestuia, a părut să indice că pacienții cărora li s-a administrat Kogenate Bayer sau Helixate NexGen (medicamente cu lungime completă de generația a doua) au fost mai predispuși la dezvoltarea de anticorpi decât cei cărora li s-a administrat un alt factor VIII (un medicament de generația a treia). Acești anticorpi (inhibitori de factor VIII) reduc eficacitatea medicamentului și cresc probabilitatea de apariție a hemoragiilor.
- Totuși, atunci când au fost evaluate toate dovezile, inclusiv cele obținute din acest studiu, acestea nu au fost suficiente pentru a susține o diferență reală între produse. Beneficiile tratamentului cu Kogenate Bayer sau Helixate NexGen continuă să fie mai mari decât riscurile asociate la pacienții netratați anterior.
- Produsele pot fi utilizate în continuare conform recomandărilor. Totuși, informațiile referitoare la produs au fost actualizate pentru a reflecta rezultatele studiului și pentru a se asigura că personalul medical care tratează pacienți cu hemofilie A este informat cu privire la acestea.

Informații pentru personalul medical

- În pofida motivelor de îngrijorare exprimate de studiul RODIN/PedNet, ansamblul dovezilor existente nu confirmă existența unui risc crescut de dezvoltare a inhibitorilor împotriva medicamentelor cu factor VIII cu lungime completă de generația a doua, cum sunt Kogenate Bayer și Helixate NexGen.
- Kogenate Bayer și Helixate NexGen pot fi prescrise și utilizate în continuare, după caz, în tratamentul hemofiliei A. Măsurile existente de reducere la minimum a riscurilor sunt considerate adecvate și trebuie aplicate în continuare.
- În plus, informațiile referitoare la produs pentru Kogenate Bayer și Helixate NexGen au fost actualizate pentru a reflecta rezultatele studiului RODIN/PedNet. În conformitate cu dovezile actuale, frecvența de dezvoltare a inhibitorilor la pacienții netratați anterior a fost modificată la „foarte frecventă”.

Recomandările agenției se bazează pe rezultatele studiului RODIN/PedNet, rezultatele preliminare ale Sistemului european de supraveghere și siguranță a hemofiliei (*European Haemophilia Safety and Surveillance System*, EUHASS) și ansamblul datelor disponibile prezentate obținute din studii clinice, studii observaționale, literatura de specialitate publicată și datele privind calitatea pentru Kogenate

Bayer și Helixate NexGen în legătură cu riscul potențial al acestora de a dezvolta inhibitori la pacienții netratați anterior.

- Motivele de îngrijorare privind un risc potențial crescut de dezvoltare a inhibitorilor de factor VIII în asociere cu medicamentele cu factor VIII cu lungime completă de generația a doua au fost exprimate inițial de studiul RODIN/PedNet. Acesta a fost un studiu observațional care a examinat dezvoltarea de inhibitori la pacienții cu hemofilie A severă, netratați anterior, cărora li s-au administrat medicamente cu factor VIII recombinant sau derivat din plasmă. În cadrul acestui studiu, incidența dezvoltării inhibitorilor s-a situat între 28,2 % și 37,7 % pentru toate medicamentele. La pacienții cărora li s-a administrat Kogenate Bayer/Helixate NexGen, incidența dezvoltării inhibitorilor a fost de 64/183 (37,7 %) atunci când au fost urmăritți timp de până la 75 de zile de expunere, iar dintre aceștia 40 au prezentat un titru de inhibitori ridicat (25,2 %). Analiza *post-hoc* a studiului a dovedit că pacienții cu hemofilie A severă, netratați anterior, cărora li s-a administrat Kogenate Bayer au fost mai predispuși la dezvoltarea de inhibitori față de cei cărora li s-a administrat un alt medicament cu factor VIII de coagulare recombinant (valoarea ajustată a riscului relativ, 1,60; ÎI 95 %: 1,08-2,37).
- Totuși, atunci când au fost analizate toate datele disponibile, acestea au fost în concordanță cu experiența clinică generală conform căreia majoritatea inhibitorilor se dezvoltă în primele 20 de zile de expunere și că medicamentele cu factor VIII nu diferă unul de celălalt din punct de vedere al dezvoltării de inhibitori la pacienții netratați anterior.
- De asemenea, datele privind calitatea prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață au indicat că, de la autorizația de punere pe piață inițială, caracteristicile biofizice și biochimice ale Kogenate Bayer și Helixate NexGen nu s-au modificat semnificativ.

Mai multe despre medicament

Kogenate Bayer și Helixate NexGen sunt medicamente identice care au fost autorizate pe întreg teritoriul Uniunii Europene (UE) la 4 august 2000. Deținătorul autorizației de punere pe piață pentru ambele medicamente este aceeași companie, Bayer Pharma AG.

Kogenate Bayer și Helixate NexGen sunt cunoscute ca medicamente cu factor VIII de generația a doua. Acestea conțin o formă a factorului VIII, octocog alfa, produsă printr-o metodă cunoscută sub numele de „tehnologia ADN-ului recombinant”: aceasta se obține din celule în care a fost introdusă o genă (ADN) care le face capabile să producă factorul de coagulare. Octocogul alfa din aceste medicamente are aceeași structură cu cea a factorului VIII natural („lungime completă”). Medicamentele se utilizează pentru a înlocui factorul VIII absent la pacienții cu hemofilie A, o afecțiune hemoragică ereditară. Netratat, deficitul de factor VIII la acești pacienți determină probleme de sângerare, inclusiv hemoragii la nivelul articulațiilor, mușchilor și al organelor interne, care pot determina tulburări severe.

Sunt disponibile medicamente alternative care conțin diferite forme de factor VIII și pot fi utilizate în mod similar. Acestea pot fi extrase din sângele uman („derivate din plasmă”), produse ca medicamente recombinante cu lungime completă cu diferite grade de expunere la alte proteine derivate din sânge (de prima, a doua sau a treia generație) sau pot conține o formă scurtată, dar încă activă, a moleculei de factor VIII recombinant.

Mai multe despre procedură

Evaluarea Kogenate Bayer și Helixate NexGen a fost inițiată la 5 martie 2013, la solicitarea Comisiei Europene, în temeiul articolului 20 din Regulamentul (CE) nr. 726/2004.

O primă evaluare a acestor date a fost efectuată de către Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (PRAC). Recomandările PRAC au fost transmise Comitetului pentru medicamente de uz uman (CHMP), responsabil pentru toate problemele care privesc medicamentele de uz uman, care a adoptat avizul final al agenției. Avizul CHMP a fost transmis Comisiei Europene, care l-a aprobat și a emis o decizie finală obligatorie din punct de vedere juridic, valabilă pe întreg teritoriul Uniunii Europene, la 20 februarie 2014.

Contactați-i pe atașatii noștri de presă

Monika Benstetter sau Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu