

20 februari 2014
EMA/108793/2014

CHMP bekräftar rekommendationer från PRAC om Kogenate Bayer/Helixate NexGen

Fördelar uppväger fortfarande risker hos tidigare obehandlade patienter

Den 20 december 2013 godkände Europeiska läkemedelsmyndighetens kommitté för humanläkemedel (CHMP) tidigare rekommendationer som drog slutsatsen att fördelarna med Kogenate Bayer och Helixate NexGen, så kallade andra generationens faktor VIII-produkter, fortfarande uppväger riskerna hos tidigare obehandlade patienter med blödningssjukdomen hemofili A, men att produktinformationen för dessa läkemedel bör ändras. Rekommendationerna, som lämnades av myndighetens kommitté för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC), var resultatet av en översyn av läkemedlen som inte bekräftade någon högre risk att utveckla en typ av antikroppar (faktor VIII-inhibitorer) mot dessa läkemedel jämfört med andra faktor VIII-produkter. Faktor VIII saknas hos patienter med hemofili A och ges till dem för att deras blod ska koagulera på normalt sätt.

PRAC:s granskning utlöstes av resultat från en studie (RODIN/PedNet-studien¹) på tidigare obehandlade barn med hemofili A som fick olika faktor VIII-produkter, samt preliminära data från EUHASS (European Haemophilia Safety and Surveillance System). Omkring en tredjedel av alla barn i RODIN-studien utvecklade faktor VIII-inhibitorer mot sitt läkemedel, vilket minskar nyttan och ökar risken för blödning. Detta är en känd risk för alla faktor VIII-produkter, men författarna till studien drog slutsatsen att barn som får så kallade andra generationens rekombinanta faktor VIII-produkter av fullängd såsom Kogenate Bayer eller Helixate NexGen var mer benägna att utveckla antikroppar än de som fick tredje generationens rekombinanta produkter. Någon ökad bildning av inhibitorer observerades inte med andra rekombinanta eller plasmahärledda faktor VIII-produkter.

Efter att ha granskat nuvarande tillgängliga data om utvecklingen av inhibitorer hos tidigare obehandlade patienter, kom PRAC fram till att dessa data inte stödjer en slutsats att Kogenate Bayer eller Helixate NexGen var förknippade med en ökad risk för utveckling av faktor VIII-inhibitorer jämfört med andra produkter. Även om befintliga åtgärder för att minimera alla risker med att använda produkterna ansågs tillräckliga för både Kogenate Bayer och Helixate NexGen och bör fortsätta, rekommenderade PRAC att produktinformationen uppdateras för att återspegla resultaten från RODIN-studien.

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.



CHMP beaktade rekommendationerna från PRAC och samtyckte med konsensus att de bör genomföras. CHMP:s yttrande skickades sedan till Europeiska kommissionen, som godkände det och utfärdade ett EU-omfattande rättsligt bindande beslut den 20 februari 2014.

Information till patienter

- Hemofili A är en ärftlig blödningsjukdom där det är brist på faktor VIII, som behövs för att blodet ska koagulera på normalt sätt. Om den inte behandlas orsakar bristen på faktor VIII blödningsproblem, däribland blödningar i leder, muskler och inre organ, vilket kan leda till svåra skador.
- Olika former av faktor VIII finns som läkemedel för att ersätta den saknade koagulationsfaktorn. En studie på tidigare obehandlade patienter med hemofili A, vilken jämförde flera av dessa, tycktes visa att patienter som fick Kogenate Bayer eller Helixate NexGen (andra generationens produkter av fullängd) var mer benägna att utveckla antikroppar än de som fick en annan faktor VIII (tredje generationens produkt). Dessa antikroppar (faktor VIII-inhibitorer) minskar läkemedlets effekt och ökar blödningsrisken.
- När alla bevis bedömdes, däribland de från denna studie, fanns det dock inte tillräckligt för att bekräfta en verklig skillnad mellan produkter. Fördelarna med behandling med Kogenate Bayer eller Helixate NexGen uppväger fortfarande riskerna hos tidigare obehandlade patienter.
- Produkterna kan fortsätta att användas enligt rekommendationer. Produktinformationen har dock uppdaterats för att återspegla studieresultaten och säkerställa att hälso- och sjukvårdspersonal som behandlar patienter med hemofili A är medvetna om dem.

Information till sjukvårdspersonal

- Trots de farhågor som väcktes av RODIN/PedNet-studien, bekräftar generellt sett inte nuvarande bevis att det finns en ökad risk för utveckling av inhibitorer mot andra generationens faktor VIII-produkter av fullängd såsom Kogenate Bayer och Helixate NexGen.
- Kogenate Bayer och Helixate NexGen kan fortsätta att förskrivas och användas på lämpligt sätt vid behandlingen av hemofili A. Befintliga riskminimeringsåtgärder anses tillräckliga och bör fortsätta.
- Dessutom har produktinformationen för Kogenate Bayer och Helixate NexGen uppdaterats för att återspegla resultaten från RODIN/PedNet-studien. Frekvensen av inhibitorutveckling hos tidigare obehandlade patienter har ändrats i enlighet med nuvarande bevis på "mycket vanliga".

Myndighetens rekommendationer baseras på resultaten från RODIN/PedNet-studien, preliminära fynd från EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance System) och alla tillgängliga data som lämnats in från kliniska prövningar, observationsstudier, publicerad litteratur och kvalitetsdata för Kogenate Bayer och Helixate NexGen med avseende på dess potentiella risk för inhibitorutveckling hos tidigare obehandlade patienter.

- Farhågorna beträffande en potentiellt ökad risk för utveckling av faktor VIII-inhibitorer med andra generationens faktor VIII-produkter av fullängd väcktes ursprungligen av RODIN/PedNet-studien. Detta var en observationsstudie som undersökte inhibitorutveckling hos tidigare obehandlade patienter med svår hemofili A som fick rekombinanta eller plasmahärledda faktor VIII-produkter. I denna studie varierade incidensen av inhibitorutveckling från 28,2 procent till 37,7 procent för alla produkter. Hos patienter som fick Kogenate Bayer/Helixate NexGen var incidensen av inhibitorutveckling 64/183 (37,7 procent) när de följdes i upp till 75 exponeringsdagar, och av dessa hade 40 en hög titer av inhibitor (25,2 procent). Post hoc-analys av studien visade att tidigare obehandlade patienter med svår hemofili A som fick Kogenate Bayer var mer benägna att

utveckla inhibitorer än de som fick annan rekombinant antihemofilifaktor VIII (justerad riskkvot, 1,60; 95 procent KI: 1,08–2,37).

- När alla tillgängliga data beaktades överensstämde de dock med den allmänna kliniska erfarenheten att de flesta inhibitorer utvecklas inom de första 20 dagarnas exponering och att faktor VIII-produkter inte skiljer sig från varandra när det gäller inhibitorutveckling hos tidigare obehandlade patienter.
- De kvalitetsdata som presenterades av innehavaren av godkännande för försäljning indikerade också att de biofysikaliska och biokemiska egenskaperna hos Kogenate Bayer och Helixate NexGen inte har förändrats signifikant sedan det första godkännandet för försäljning.

Mer om läkemedlet

Kogenate Bayer och Helixate NexGen är identiska läkemedel som godkändes i hela Europeiska unionen (EU) den 4 augusti 2000. Innehavaren av godkännande för försäljning av båda läkemedlen är samma företag, Bayer Pharma AG.

Kogenate Bayer och Helixate NexGen kallas andra generationens faktor VIII-produkter. De innehåller en form av faktor VIII, oktokog alfa, som framställs med en metod som kallas "rekombinant DNA-teknik": det tillverkas av celler i vilka en gen (DNA) har förts in som gör att de kan producera koagulationsfaktorn. Oktokog alfa i dessa produkter har samma struktur som naturlig faktor VIII ("fullängd"). De används för att ersätta den faktor VIII som saknas hos patienter med hemofili A, en ärftlig blödningsjukdom. Om den inte behandlas, orsakar bristen på faktor VIII hos dessa patienter blödningsproblem, däribland blödningar i leder, muskler och inre organ, vilket kan leda till svåra skador.

Det finns alternativa produkter som innehåller olika former av faktor VIII och som kan användas på liknande sätt. Dessa kan extraheras från mänskligt blod ("plasmahärledda") och framställs som rekombinanta produkter av fullängd med olika grader av exponering av andra proteiner från blod (första, andra eller tredje generationen), eller kan innehålla en förkortad, men ändå aktiv, rekombinant form av faktor VIII-molekylen.

Mer om förfarandet

Översynen av Kogenate Bayer och Helixate NexGen inleddes den 5 mars 2013 på begäran av Europeiska kommissionen, enligt artikel 20 i förordning (EG) nr 726/2004.

En översyn av dessa data genomfördes först av kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC). PRAC:s rekommendationer skickades till kommittén för humanläkemedel (CHMP), som ansvarar för alla frågor rörande humanläkemedel, vilken antog myndighetens slutliga yttrande. CHMP:s yttrande vidarebefordrades till Europeiska kommissionen, som godkände det och utfärdade ett slutligt rättsligt bindande beslut, som gäller i hela EU, den 20 februari 2014.

Kontakta våra pressansvariga

Monika Benstetter eller Martin Harvey

Tfn +44 (0)20 7418 8427

E-post: press@ema.europa.eu