



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20. února 2014  
EMA/108793/2014

## Výbor CHMP potvrzuje doporučení výboru PRAC týkající se přípravků Kogenate Bayer / Helixate NexGen

### Přínosy u dříve neléčených pacientů i nadále převyšují rizika

Dne 20. prosince 2013 Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) Evropské agentury pro léčivé přípravky schválil předchozí doporučení, jejichž závěrem bylo, že přínosy přípravků Kogenate Bayer a Helixate NexGen, takzvaných přípravků s faktorem VIII druhé generace, u dříve neléčených pacientů s krvácivým onemocněním hemofilii A i nadále převyšují jejich rizika, nicméně že je nutné pozměnit informace o přípravku u těchto léčivých přípravků. Doporučení, které vydal Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC), vzniklo na základě přezkoumání léčivých přípravků, které nepotvrdilo vyšší riziko vzniku jistého typu protilátek (inhibitorů faktoru VIII) vůči těmto léčivým přípravkům ve srovnání s jinými přípravky s faktorem VIII. Faktoru VIII je u pacientů s hemofilii A nedostatek a je jim dodáván, aby u nich bylo dosaženo normálního srážení krve.

Přezkoumání výborem PRAC bylo zahájeno na základě výsledků jedné studie (studie RODIN/PedNet<sup>1</sup>) u dříve neléčených dětí s hemofilii A, kterým byly podávány různé přípravky s faktorem VIII, i na základě předběžných údajů z registru EUHASS (Evropského systému pro bezpečnost a dohled nad hemofilii). Přibližně u třetiny všech dětí ve studii RODIN se proti léčivému přípravku vytvořily inhibitory faktoru VIII, které snižují přínos léčby a zvyšují pravděpodobnost krvácení. Jedná se o riziko známé u všech přípravků s faktorem VIII, nicméně autoři studie dospěli k závěru, že pravděpodobnost vzniku protilátek u dětí, kterým byly podávány takzvané přípravky s rekombinantním faktorem VIII druhé generace s plnou délkou molekuly, byla vyšší než u dětí, kterým byl podáván rekombinantní přípravek třetí generace. U jiných přípravků s rekombinantním nebo z plazmy pocházejícím faktorem VIII nebyl vzestup tvorby inhibitorů pozorován.

Po přezkoumání aktuálně dostupných údajů týkajících se vzniku inhibitorů u dříve neléčených pacientů výbor PRAC rozhodl, že tyto údaje nepodporují závěr, že by s přípravky Kogenate Bayer a Helixate NexGen bylo spojeno zvýšené riziko vzniku inhibitorů faktoru VIII ve srovnání s jinými přípravky. Ačkoli stávající opatření k minimalizaci veškerých rizik vzniklých na základě použití přípravků byla považována jak u přípravku Kogenate Bayer, tak Helixate NexGen za dostačující a měla by pokračovat, výbor PRAC doporučil aktualizaci informací o přípravku tak, aby odrážely výsledky ze studie RODIN.

<sup>1</sup> Gouw SC, a kol.; PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. N Engl J Med 2013; 368: 231-9.



Výbor CHMP zvážil doporučení výboru PRAC a na základě konsenzu odsouhlasil jejich implementaci. Stanovisko výboru CHMP bylo poté zasláno Evropské komisi, která ho schválila a dne 20. února 2014 vydala konečné, právně závazné rozhodnutí pro celou EU.

### **Informace pro pacienty**

- Hemofilie A je dědičné krvácivé onemocnění, které provází nedostatek faktoru VIII, který je nezbytný pro normální srážení krve. Pokud není nedostatek faktoru VIII léčen, způsobuje problémy s krvácením, včetně krvácení do kloubů, svalů a vnitřních orgánů, což může vést k závažnému poškození.
- Pro náhradu chybějícího koagulačního faktoru jsou ve formě léčivých přípravků k dispozici různé formy faktoru VIII. Zdálo se, že studie dříve neléčených pacientů s hemofilií A, která srovnávala několik z těchto přípravků, ukazuje, že u pacientů, kterým jsou podávány přípravky Kogenate Bayer nebo Helixate NexGen (přípravky druhé generace s plnou délkou molekuly), je vyšší pravděpodobnost vzniku protilátek než u pacientů, kterým je podáván jiný faktor VIII (přípravek třetí generace). Tyto protilátky (inhibitory faktoru VIII) snižují účinnost léčivého přípravku a zvyšují pravděpodobnost krvácení.
- Po zhodnocení veškerých důkazů, včetně důkazů z této studie, nebylo nicméně dost důkazů na podporu skutečného rozdílu mezi přípravky. Přínosy přípravků Kogenate Bayer nebo Helixate NexGen u dříve neléčených pacientů i nadále převyšují rizika.
- Přípravky mohou být i nadále užívány dle doporučení. Informace o přípravku byly nicméně aktualizovány, aby odrážely výsledky studie a aby bylo zajištěno, že o nich budou informováni zdravotničtí pracovníci léčící pacienty s hemofilií A.

### **Informace pro zdravotnické pracovníky**

- Přes obavy, které se objevily ve studii RODIN/PedNet, současné důkazy celkově nepotvrzují zvýšené riziko vzniku inhibitorů vůči přípravkům s faktorem VIII druhé generace s plnou délkou molekuly, jako jsou přípravky Kogenate Bayer a Helixate NexGen.
- Přípravky Kogenate Bayer a Helixate NexGen mohou být i nadále předepisovány a vhodným způsobem používány v rámci léčby hemofilie A. Stávající opatření k minimalizaci rizik jsou považována za dostačující a měla by pokračovat.
- Informace o přípravku pro přípravky Kogenate Bayer a Helixate NexGen byly navíc aktualizovány, aby odrážely výsledky studie RODIN/PedNet. Frekvence vzniku inhibitorů u dříve neléčených pacientů byla v souladu se současnými důkazy pozměněna na „velmi častou“.

Doporučení agentury je založeno na výsledcích studie RODIN/PedNet, předběžných zjištěních z registru EUHASS (Evropského systému pro bezpečnost a dohled nad hemofilií) a veškerých dostupných údajích předložených z klinických studií, observačních studií a zveřejněné literatury a na údajích týkajících se kvality přípravků Kogenate Bayer a Helixate NexGen s ohledem na možné riziko vzniku inhibitorů u dříve neléčených pacientů.

- Ve studii RODIN/PedNet se původně objevily obavy týkající se možného zvýšeného rizika vzniku inhibitorů faktoru VIII u přípravků druhé generace s faktorem VIII o plné délce molekuly. Jednalo se o observační studii, která zkoumala vznik inhibitorů u dříve neléčených pacientů se závažnou hemofilií A, kterým byly podávány přípravky s rekombinantním nebo z plazmy pocházejícím faktorem VIII. Incidence vzniku inhibitorů se v této studii u všech přípravků pohybovala v rozmezí 28,2 až 37,7 %. Jestliže byli pacienti sledováni po dobu až 75 dní expozice, byla incidence vzniku

inhibitorů u pacientů, který byl podáván přípravek Kogenate Bayer / Helixate NexGen, 64/183 (37,7 %), z čehož 40 pacientů (25,2 %) mělo vysoký titr inhibitoru. Post-hoc analýza studie ukázala, že pravděpodobnost vzniku inhibitorů u dříve neléčených pacientů se závažnou hemofilií A, kterým byl podáván přípravek Kogenate Bayer, je vyšší než u pacientů, kterým byl podáván jiný rekombinantní antihemofilický faktor VIII (upravený poměr rizik, 1,60; 95% interval spolehlivosti: 1,08–2,37).

- Nicméně po zvážení všech dostupných údajů, byly tyto konzistentní s obecnými klinickými zkušenostmi, které říkají, že inhibitory se většinou vyvinou během prvních 20 dní expozice a že se přípravky s faktorem VIII s ohledem na rozvoj inhibitorů u dříve neléčených pacientů mezi sebou neliší.
- Údaje týkající se kvality předložené držitelem rozhodnutí o registraci také naznačovaly, že biofyzikální ani biochemické charakteristiky přípravků Kogenate Bayer a Helixate NexGen se od doby výchozího rozhodnutí o registraci významně nezměnily.

---

## Více o léčivém přípravku

Přípravky Kogenate Bayer a Helixate NexGen jsou totožné léčivé přípravky, které byly registrovány v Evropské unii (EU) dne 4. srpna 2000. Držitelem rozhodnutí o registraci obou léčivých přípravků je stejná společnost, Bayer Pharma AG.

Přípravky Kogenate Bayer a Helixate NexGen jsou známy jako přípravky s faktorem VIII druhé generace. Obsahují formu faktoru VIII, oktokog alfa, vyráběnou postupem zvaným „technologie rekombinantní DNA“: je vytvářen buňkami, do kterých byl vložen gen (DNA), díky němuž jsou schopny produkovat koagulační faktor. Oktokog alfa v těchto přípravcích má stejnou strukturu jako přirozený faktor VIII („s plnou délkou molekuly“). Přípravky se používají k náhradě faktoru VIII, který u pacientů s hemofilií A, dědičným krvácivým onemocněním, chybí. Pokud není nedostatek faktoru VIII u těchto pacientů léčen, způsobuje problémy s krvácením, včetně krvácení do kloubů, svalů a vnitřních orgánů, což může vést k závažnému poškození.

K dispozici jsou i alternativní přípravky obsahující různé formy faktoru VIII, které se mohou užívat podobně. Tyto přípravky mohou být extrahovány z lidské krve („pocházející z plazmy“), mohou být vyráběny jako rekombinantní přípravky o plné délce s různým stupněm expozice dalším krevním proteinům (první, druhá nebo třetí generace) nebo mohou obsahovat zkrácenou, ale stále aktivní rekombinantní formu molekuly faktoru VIII.

## Více o postupu

Přezkoumání přípravků Kogenate Bayer a Helixate NexGen bylo zahájeno dne 5. března 2013 na žádost Evropské komise podle článku 20 nařízení (ES) č. 726/2004.

Přezkoumání těchto údajů provedl nejprve Farmakovigilanční výbor pro posuzování rizik léčiv (PRAC). Doporučení výboru PRAC bylo zasláno Výboru pro humánní léčivé přípravky (CHMP), jenž má na starosti všechny otázky týkající se léčivých přípravků pro použití u člověka; ten pak vydal konečné stanovisko agentury. Stanovisko výboru CHMP bylo postoupeno Evropské komisi, která je schválila a dne 20. února 2014 vydala konečné, právně závazné rozhodnutí platné v rámci celé EU.

---

## Kontakt na naše tiskové mluvčí

Monika Benstetter nebo Martin Harvey

Tel: +44 (0)20 7418 8427

E-mail: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)