



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Den 20. februar 2014
EMA/108793/2014

CHMP bekræfter PRAC's anbefalinger for Kogenate Bayer/Helixate NexGen

Fordelene opvejer fortsat risiciene hos tidligere ubehandlede patienter

Den 20. december 2013 vedtog Det Europæiske Lægemiddelagenturs Udvalg for Lægemidler til Mennesker (CHMP) de tidligere anbefalinger om, at fordelene ved Kogenate Bayer Helixate NexGen, der er såkaldte andengenerations faktor VIII-produkter, fortsat opvejer risiciene hos tidligere ubehandlede patienter med blødningsforstyrrelsen hæmofili A, men at produktinformationen for disse lægemidler bør ændres. Disse anbefalinger blev fremsat af agenturets Udvalg for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering (PRAC), efter at en gennemgang ikke kunne bekræfte, at der var højere risiko for dannelse af antistoffer af typen faktor VIII-inhibitorer mod disse lægemidler end mod andre faktor VIII-produkter. Patienter med hæmofili A mangler faktor VIII, som derfor må tilføres, for at blodet kan størkne normalt.

PRAC's gennemgang var foranlediget af resultaterne af en undersøgelse (RODIN/PedNet-undersøgelsen¹) hos tidligere ubehandlede børn med hæmofili A, der fik forskellige faktor VIII-produkter, samt foreløbige data fra det europæiske register til sikkerhedsovervågning ved hæmofili (EUHASS). Ca. en tredjedel af alle børnene i RODIN-undersøgelsen dannede faktor VIII-inhibitorer mod deres lægemiddel, hvilket medfører forringet behandlingsfordel og øget blødningstendens. Dette er en kendt risiko ved alle faktor VIII-produkter, men undersøgelsens forfattere konkluderede, at de børn, der fik de såkaldte andengenerations rekombinante faktor VIII-produkter med fuld længde, såsom Kogenate Bayer eller Helixate NexGen, var mere tilbøjelige til at danne antistoffer end de, der fik et tredjegerations rekombinant produkt. Der sås ikke stigning i inhibitor dannelse med andre rekombinante eller plasmaderiverede faktor VIII-produkter.

Efter gennemgang af de foreliggende data om inhibitor dannelse hos tidligere ubehandlede patienter afgjorde PRAC, at der ikke var grundlag for at konkludere, at der er større risiko for udvikling af faktor VIII-inhibitorer med Kogenate Bayer eller Helixate NexGen end med andre produkter. De eksisterende foranstaltninger til risikominimering ved anvendelse af Kogenate Bayer og Helixate NexGen blev anset for tilstrækkelige og burde opretholdes, men PRAC anbefalede, at produktinformationen blev ajourført, så den afspejler resultaterne af RODIN-undersøgelsen.

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 gennemgik PRAC's anbefalinger og vedtog enstemmigt, at de burde gennemføres. CHMP's udtalelse blev overgivet til Europa-Kommissionen, som godkendte den og vedtog en afgørelse, der er retligt bindende i hele EU, den 20. februar 2014.

Information til patienter

- Hæmofili A er en arvelig blødningsforstyrrelse, der skyldes mangel på faktor VIII, som er nødvendig for at blodet kan størkne normalt. Uden behandling medfører faktor VIII-mangel blødningsproblemer, herunder blødning i led, muskler og indre organer, som kan medføre svære skader.
- Der findes lægemidler med forskellige former af faktor VIII, som kan erstatte den manglende koagulationsfaktor. En række af disse lægemidler blev sammenlignet i en undersøgelse, der omfattede tidligere ubehandlede patienter med hæmofili A og syntes at vise, at de patienter, der fik Kogenate Bayer eller Helixate NexGen (andengenerations produkter i fuld længde), var mere tilbøjelige til at danne antistoffer end de, der fik et andet faktor VIII-produkt (et tredjegenerations produkt). Disse antistoffer (faktor VIII-inhibitorer) nedsætter lægemidlets virkning og øger sandsynligheden for blødning.
- Ved en samlet vurdering af alle resultater, herunder denne undersøgelse, blev oplysningerne dog fundet utilstrækkelige til, at der kunne antages at være en egentlig forskel mellem produkterne. Fordelene ved behandling med Kogenate Bayer eller Helixate NexGen opvejer fortsat risiciene hos tidligere ubehandlede patienter.
- Produkterne kan fortsat anvendes som anbefalet. Produktinformationen er dog blevet ajourført, så den afspejler undersøgelsesresultaterne og sikrer, at de kendes af de sundhedspersoner, der behandler patienter med hæmofili A.

Information til sundhedspersoner

- Trods de betænkeligheder, som RODIN/PedNet-undersøgelsen gav anledning til, kan den foreliggende evidens overordnet ikke bekræfte en større risiko for inhibitordannelse mod andengenerations faktor VIII-produkter i fuld længde såsom Kogenate Bayer og Helixate NexGen.
- Kogenate Bayer og Helixate NexGen kan fortsat ordineres og anvendes korrekt til behandling af hæmofili A. De eksisterende risikominimeringsforanstaltninger anses for tilstrækkelige og bør bibeholdes.
- Derudover er produktinformationen for Kogenate Bayer og Helixate NexGen blevet ajourført, så den afspejler resultaterne af RODIN/PedNet-undersøgelsen. Hyppigheden af inhibitordannelse hos tidligere ubehandlede patienter er blevet rettet til "meget almindelig" i overensstemmelse med den nuværende evidens.

Agenturets anbefalinger er baseret på resultaterne af RODIN/PedNet-undersøgelsen, de indledende resultater fra det europæiske register til sikkerhedsovervågning ved hæmofili (EUHASS) og alle foreliggende data fra kliniske observationsundersøgelser, den publicerede litteratur og data vedrørende kvalitet for Kogenate Bayer og Helixate NexGen hvad angår den potentielle risiko for inhibitordannelse hos tidligere ubehandlede patienter.

- Betænkelighederne ved en potentielt øget risiko for udvikling af faktor VIII-inhibitor med andengenerations faktor VIII-produkter af fuld længde var oprindeligt foranlediget af RODIN/PedNet-undersøgelsen. Denne observationsundersøgelse vedrørte inhibitordannelse hos tidligere ubehandlede patienter med svær hæmofili A, som fik rekombinante eller plasmaderiverede faktor VIII-produkter. I undersøgelsen var forekomsten af inhibitordannelse

mellem 28,2 % og 37,7 % for alle produkter. Af de patienter, der fik Kogenate Bayer/Helixate NexGen, dannede 64 ud af 183 inhibitor (37,7 %) ved opfølgning i indtil 75 eksponeringsdage; heraf havde 40 inhibitor med høj titer (25,2 %). Post hoc-analyse af undersøgelsen viste, at de tidligere ubehandlede patienter med svær hæmofili A, der fik Kogenate Bayer, var mere tilbøjelige til inhibitor dannelse end de, der fik en anden rekombinant antihæmofilifaktor VIII (justeret risikoforhold 1,60; 95 % SI: 1.08 -2.37).

- PRAC fandt imidlertid, at når alle de foreliggende data toges i betragtning, var de i overensstemmelse med den almindelige kliniske erfaring, nemlig at de fleste inhibitorer dannes i løbet af de første 20 eksponeringsdage, og at faktor VIII-produkter ikke afviger indbyrdes med hensyn til inhibitor dannelse hos tidligere ubehandlede patienter.
- De data om kvalitet, der var forelagt af indehaveren af markedsføringstilladelsen, viste endvidere, at de biofysiske og biokemiske egenskaber af Kogenate Bayer og Helixate Nexgen ikke har ændret sig nævneværdigt siden den oprindelige markedsføringstilladelse.

Mere om lægemidlet

Kogenate Bayer og Helixate NexGen er to ens lægemidler, som blev godkendt i hele Den Europæiske Union (EU) den 4. august 2000. Indehaveren af markedsføringstilladelsen for begge lægemidler er samme virksomhed, Bayer Pharma AG.

Kogenate Bayer og Helixate NexGen betegnes som andengenerations faktor VIII-produkter. De indeholder en form for faktor VIII, octocog alfa, der fremstilles ved "rekombinant DNA-teknologi": Den produceres af celler, der har fået indsat et gen (DNA), som gør dem i stand til at producere koagulationsfaktoren. Octocog alfa i disse produkter har samme struktur som naturlig faktor VIII ("fuld længde"). Det anvendes som erstatning for den manglende faktor VIII hos patienter med hæmofili A, der er en arvelig blødningsforstyrrelse. Ubehandlet medfører faktor VIII-mangel blødningsproblemer, herunder blødning i led, muskler og indre organer, som kan medføre svære skader.

Der findes andre produkter med forskellige former for faktor VIII, som kan anvendes på tilsvarende måde. Der er dels tale om produkter udvundet af blod fra mennesker ("plasmaderiverede"), dels fremstillet som rekombinante produkter i fuld længde med forskellige grader af eksponering for andre blodderiverede proteiner (første-, anden- eller tredje generationsprodukter), dels indeholdende en afkortet, men stadig aktiv rekombinant form af faktor VIII-molekylet.

Mere om proceduren

Gennemgangen af Kogenate Bayer og Helixate NexGen blev indledt den 5. marts 2013 på anmodning af Europa-Kommissionen i medfør af artikel 20 i forordning (EF) nr. 726/2004.

Disse data blev først gennemgået af Udvalget for Risikovurdering inden for Lægemiddelvurdering (PRAC). Anbefalingerne fra PRAC blev overgivet til Udvalget for Lægemidler til Mennesker (CHMP), som har ansvar for alle spørgsmål vedrørende lægemidler til mennesker, og som vedtog agenturets endelige udtalelse. CHMP's udtalelse blev overgivet til Europa-Kommissionen, som godkendte den og den 20. februar 2014 vedtog en endelig beslutning med gyldighed i hele EU.

[Kontakt vores pressesekretærer](#)

Monika Benstetter eller Martin Harvey

Tlf. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu