



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

2014. február 20.  
EMA/108793/2014

## A CHMP jóváhagyja a Kogenate Bayer-re és a Helixate NexGen-re vonatkozó PRAC ajánlásokat

Korábban nem kezelt betegek esetében az előnyök továbbra is felülmúlják a kockázatokat

2013. december 20-án az Európai Gyógyszerügynökséghez tartozó emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottsága (CHMP) jóváhagyta a korábbi ajánlásokat, amelyek arra a következtetésre jutottak, hogy a Kogenate Bayer és a Helixate NexGen, az úgynevezett második generációs VIII-as faktor készítmények előnyei továbbra is felülmúlják a kockázatokat korábban nem kezelt, hemofília A típusú vérzési rendellenességben szenvedő betegek esetében, azonban szükség van a gyógyszerek terméktájékoztatóinak módosítására. Az Ügynökség farmakovigilanciái kockázatfelmérési bizottsága (PRAC) által kiadott ajánlások a gyógyszerek felülvizsgálatából eredtek, amely felülvizsgálat egyéb VIII-as faktor készítményekkel összehasonlítva nem igazolta az érintett gyógyszerek elleni antitestek (VIII-as faktor inhibitorok) kialakulásának magasabb kockázatát. A hemofília A-ban szenvedő betegeknek hiányzik a VIII-as faktor, és ennek adása lehetővé teszi, hogy normálisan alvadjon a vérük.

A PRAC által végzett felülvizsgálatot egy korábban nem kezelt, hemofília A-ban szenvedő, különböző VIII-as faktor készítményeket kapó gyermekekkel végzett vizsgálat (RODIN/PedNet vizsgálat<sup>1</sup>) eredményei, valamint a European Haemophilia Safety and Surveillance System (EUHASS) előzetes adatai alapján kezdeményezték. A RODIN vizsgálatban hozzávetőleg a gyermekek egyharmadánál alakultak ki VIII-as faktor inhibitorok a gyógyszerrel szemben, ami csökkentette az előnyöket és növelte a vérzés valószínűségét. Ez ismert kockázat minden VIII-as faktor készítmény vonatkozásában, azonban a vizsgálatot végzők arra a következtetésre jutottak, hogy az úgynevezett második generációs, teljes hosszúságú, rekombináns VIII-as faktor készítményeket, például Kogenate Bayer-t és Helixate NexGen-t kapó gyermekek esetében nagyobb volt az antitestek kialakulásának valószínűsége, mint azoknál, akik harmadik generációs rekombináns készítményt kaptak. Más rekombináns vagy plazmából kivont VIII-as faktor készítmények esetén nem figyeltek meg fokozott inhibitor képződést.

A korábban nem kezelt betegeknek az inhibitorok kialakulására vonatkozóan jelenleg rendelkezésre álló adatok áttekintését követően a PRAC úgy döntött, hogy az adatok nem támasztják alá azt a következtetést, hogy egyéb készítményekkel összehasonlítva a Kogenate Bayer-hez vagy a Helixate NexGen-hez a VIII-as faktor inhibitorok kialakulásának fokozott kockázata kapcsolódna. Bár mind a Kogenate Bayer, mind a Helixate NexGen esetében megfelelőnek tartották a készítmények

<sup>1</sup> 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.



alkalmazásából adódó valamennyi kockázat minimalizálását célzó, jelenlegi intézkedéseket, és azok folytatását támogatják, a PRAC javasolta, hogy a terméktájékoztatót a RODIN vizsgálatból származó eredményeknek megfelelően frissítsék.

A CHMP megvizsgálta a PRAC ajánlásait, és konszenzussal jóváhagyta azok végrehajtását. A CHMP véleményét ezután az Európai Bizottsághoz továbbították, amely elfogadta azt, és 2014. február 20-án az Európai Unió egész területére érvényes, jogilag kötelező határozatot hozott.

### **Tájékoztató betegek részére**

- A hemofília A egy örökletes vérzési rendellenesség, amely esetében hiányzik a normális véralvadáshoz szükséges VIII-as faktor. Kezelés nélkül a VIII-as faktor hiánya vérzési problémákat okoz, például vérzést az ízületekben, izmokban és belső szervekben, ami súlyos károsodáshoz vezethet.
- A hiányzó véralvadási faktor pótlására a VIII-as faktor különböző formái kaphatók gyógyszerként. Egy korábban nem kezelt, hemofília A-ban szenvedő betegekkel végzett vizsgálat, amelyben több ilyen készítményt hasonlítottak össze, látszólag igazolta, hogy azoknál a betegeknél, akik Kogenate Bayer-t vagy Helixate NexGen-t (teljes hosszúságú, második generációs készítményeket) kaptak, nagyobb valószínűséggel alakultak ki antitestek, mint azoknál, akik más VIII-as faktort (egy harmadik generációs készítményt) kaptak. Ezek az antitestek (VIII-as faktor inhibitorok) csökkentik a gyógyszer hatékonyságát, és fokozzák a vérzés valószínűségét.
- Ugyanakkor az összes bizonyítékot – beleértve az ebből a vizsgálatból származókat is – értékelve, nem volt elegendő adat annak alátámasztására, hogy tényleges különbség lenne az egyes készítmények között. A Kogenate Bayer és a Helixate NexGen kezelés előnyei továbbra is felülmúlják a kockázatokat a korábban nem kezelt betegeknél.
- Ezek a készítmények továbbra is alkalmazhatók a javaslatnak megfelelően. Ugyanakkor frissítették a terméktájékoztatót, hogy az tükrözze a vizsgálatból származó eredményeket, és annak biztosítására, hogy a hemofília A-s betegeket kezelő egészségügyi szakemberek megismerjék azokat.

### **Tájékoztató egészségügyi szakemberek részére**

- A RODIN/PedNet vizsgálat által felvetett aggályok ellenére a jelenlegi bizonyítékok összességében nem erősítik meg a teljes hosszúságú, második generációs VIII-as faktor készítményekkel, például a Kogenate Bayer-rel és a Helixate NexGen-nel szembeni inhibitorok kialakulásának fokozott kockázatát.
- A Kogenate Bayer és a Helixate NexGen továbbra is felírható, és megfelelően alkalmazható a hemofília A kezelésében. Az érvényben lévő kockázatminimalizáló intézkedések megfelelőnek minősülnek, és folytatni kell azokat.
- Továbbá a RODIN/PedNet vizsgálat eredményeinek megfelelően frissítették a Kogenate Bayer és a Helixate NexGen terméktájékoztatóját. A korábban nem kezelt betegeknél az inhibitorok kialakulásának gyakoriságát a jelenlegi bizonyítékokkal összhangban „nagyon gyakori”-ra módosították.

Az Ügynökség ajánlásai a RODIN/PedNet vizsgálat eredményein, a European Haemophilia Safety Surveillance System (EUHASS) jegyzékből származó előzetes adatokon, a klinikai vizsgálatokból, megfigyeléses vizsgálatokból és publikált szakirodalomból származó összes rendelkezésre álló adaton,

valamint a korábban nem kezelt betegeknél az inhibitorok kialakulásának potenciális kockázatára tekintettel a Kogenate Bayer-rel és a Helixate NexGen-nel kapcsolatos minőségi adatokon alapultak.

- Eredetileg a RODIN/PedNet vizsgálat vetette fel a teljes hosszúságú, második generációs VIII-as faktor készítményekkel szembeni VIII-as faktor inhibitorok kialakulásának potenciálisan fokozott kockázatára vonatkozó aggályokat. Ez egy megfigyeléses vizsgálat volt, amelyben az inhibitorok kialakulását vizsgálták korábban nem kezelt, súlyos hemofília A-ban szenvedő betegeknél, akik rekombináns vagy plazmából kivont VIII-as faktor készítményeket kaptak. Ebben a vizsgálatban az inhibitorok kialakulásának gyakorisága minden készítmény esetében 28,2-37,7% között mozgott. A Kogenate Bayer-rel vagy Helixate NexGen-nel kezelt betegeknél az inhibitorok kialakulásának gyakorisága 64/183 (37,7%) volt, legfeljebb 75 expozíciós napig követve őket, közülük 40 esetben magas titerű inhibitorokat mutattak ki (25,2%). A vizsgálat *post hoc* elemzése kimutatta, hogy azoknál a korábban nem kezelt, súlyos hemofília A-ban szenvedő betegeknél, akik Kogenate Bayer-t kaptak, gyakrabban alakultak ki inhibitorok, mint azoknál, akik más rekombináns antihemofiliás VIII-as faktor kezelésben részesültek (módosított relatív kockázati arány: 1,60; 95% CI: 1,08-2,37).
- Ugyanakkor, amikor figyelembe vették a rendelkezésre álló adatok összességét, azok megfeleltek az általános klinikai tapasztalatoknak, miszerint az inhibitorok többsége az expozíció első 20 napja alatt alakul ki, és hogy korábban nem kezelt betegek esetében a VIII-as faktor készítmények nem különböznek egymástól az inhibitor kialakulásának vonatkozásában.
- A forgalomba hozatali engedély jogosultja által bemutatott minőségi adatok is arra utaltak, hogy a Kogenate Bayer és a Helixate NexGen biofizikai és biokémiai tulajdonságai nem változtak jelentősen az eredeti forgalomba hozatali engedélyhez képest.

---

## További információk a gyógyszeréről

A Kogenate Bayer és a Helixate NexGen identikus gyógyszerek, amelyeket 2000. augusztus 4-én engedélyeztek az Európai Unióban (EU). Mindkét gyógyszer esetében ugyanaz a vállalat, a Bayer Pharma AG a forgalomba hozatali engedély jogosultja.

A Kogenate Bayer és a Helixate NexGen második generációs VIII-as faktor készítményekként ismertek. A VIII-as faktor egy formáját, alfa-oktokogot tartalmaznak, amelyet az úgynevezett „rekombináns DNS technikával” állítanak elő: sejtek termelik, amelyekbe egy olyan gént (DNS-t) építettek be, amely képessé teszi azokat a véralvadási faktor termelésére. Ezekben a készítményekben az alfa-oktokog szerkezete ugyanaz, mint a természetes VIII-as faktoré („teljes hosszúságú”). A VIII-as faktor pótlására alkalmazzák, amely hiányzik a hemofília A-ban, egy örökletes vérzési rendellenességben szenvedő betegek esetében. Kezelés nélkül a VIII-as faktor hiánya vérzési problémákat okoz ezeknél a betegeknél, például vérzést az ízületekben, izmokban és belső szervekben, ami súlyos károsodáshoz vezethet.

A VIII-as faktor különféle formáit tartalmazó alternatív készítmények vannak forgalomban, és ezek hasonlóan alkalmazhatók. Ezeket kivonhatják az emberi vérből („plazmából kivont”), előállíthatják teljes hosszúságú rekombináns készítményekként az egyéb vér eredetű fehérjék expozíciójának változatos fokozatával (első, második vagy harmadik generációs), illetve tartalmazhatják a VIII-as faktor molekula rövidített, de még aktív, rekombináns formáját.

## **További információk az eljárásról**

A Kogenate Bayer és a Helixate NexGen felülvizsgálatát 2013. március 5-én kezdeményezték az Európai Bizottság kérésére, a 2004/726/EK rendelet 20. cikke alapján.

Az adatok felülvizsgálatát először a farmakovigilanciai kockázatfelmérési bizottság (PRAC) végezte. A PRAC ajánlások továbbításra kerültek az emberi felhasználásra szánt gyógyszerek bizottságához (CHMP), amely felelős az emberi felhasználásra szánt gyógyszereket érintő valamennyi kérdésben, és amely elfogadta az Ügynökség végleges véleményét. A CHMP véleményét továbbították az Európai Bizottsághoz, amely elfogadta azt, és 2014. február 20-án az Európai Unió egész területére érvényes, végleges, jogilag kötelező határozatot adott ki.

### **Lépjen kapcsolatba sajtóreferenseinkkel**

---

Monika Benstetter vagy Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

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