



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20. helmikuuta 2014
EMA/108793/2014

Lääkevalmistekomitea vahvistaa lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitean suositukset, jotka koskevat valmisteita Kogenate Bayer ja Helixate NexGen

Hyödyt ovat edelleen riskejä suuremmat potilailla, joita ei ole hoidettu aiemmin

Euroopan lääkeviraston lääkevalmistekomitea (CHMP) hyväksyi 20. joulukuuta 2013 aiemmat suositukset, joiden mukaan valmisteiden Kogenate Bayer ja Helixate NexGen, jotka ovat ns. toisen sukupolven tekijä VIII -valmisteita, hyödyt ovat edelleen niiden riskejä suuremmat aiemmin hoitamattomilla potilailla, joilla on verenvuototauti A-hemofilia. Komitea kuitenkin katsoi, että näiden lääkkeiden valmistetietoja on muutettava. Viraston lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitean (PRACin) antamat suositukset perustuivat näiden lääkkeiden arviointiin, jonka mukaan tiettyjen vasta-aineiden (tekijä VIII:n estäjien) kehittymisen suurempaa riskiä ei voitu vahvistaa näiden lääkkeiden osalta, kun niitä verrattiin muihin tekijä VIII -valmisteisiin. A-hemofiliaa sairastavilta potilailta puuttuu tekijä VIII, ja sitä annetaan heille lääkkeenä, jotta veri hyytyisi normaalisti.

PRAC aloitti arviointinsa RODIN/PedNet-tutkimuksen¹ tulosten perusteella. Tutkimuksessa tarkasteltiin A-hemofiliaa sairastavia lapsia, joita ei ollut hoidettu aiemmin ja joille annettiin erilaisia tekijä VIII -valmisteita. Lisäksi arvioinnissa otettiin huomioon EUHASS-rekisteristä (European Haemophilia Safety and Surveillance System) saadut alustavat tiedot. RODIN-tutkimuksessa noin kolmannekselle kaikista lapsista kehittyi tekijän VIII estäjiä lääkkeen vuoksi, mikä vähentää lääkkeen hyötyä ja lisää verenvuodon todennäköisyyttä. Tämä on tunnettu riski kaikkien tekijä VIII -valmisteiden yhteydessä, mutta tutkimuksen tekijät totesivat, että lapsille, joille annetaan ns. toisen sukupolven täyspitkää rekombinanttia tekijä VIII:aa sisältäviä valmisteita, kuten Kogenate Bayeria tai Helixate NexGeniä, kehittyä vasta-aineita todennäköisemmin kuin niille lapsille, joille annetaan kolmannen sukupolven rekombinanttia valmistetta. Estäjien muodostumisen lisääntymistä ei havaittu muiden rekombinanttien tai plasmaphojaisten tekijä VIII -valmisteiden yhteydessä.

Arvioituaan nyt saatavilla olevat tiedot estäjien kehittymisestä potilailla, joita ei ole hoidettu aiemmin, PRAC katsoi, etteivät nämä tiedot tue sitä päätelmää, että Kogenate Bayeriin tai Helixate NexGeniin liittyy suurempi tekijä VIII:n estäjien kehittymisen riski muihin valmisteisiin verrattuna. Vaikka käytössä olevia toimenpiteitä, joilla pyritään minimoimaan kaikki näiden valmisteiden käyttämisestä koituvat riskit, pidettiin riittävinä sekä Kogenate Bayerin että Helixate NexGenin osalta ja niiden

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.



toteuttamista tulee jatkaa, PRAC suosittelee valmistetietojen päivittämistä siten, että niissä otetaan huomioon RODIN-tutkimuksen tulokset.

Lääkevalmistekomitea arvioi PRAC:n suositukset ja katsoi yksimielisesti, että ne on toteutettava. Lääkevalmistekomitean lausunto lähetettiin Euroopan komissioon, joka hyväksyi sen ja teki lopullisen koko EU:ta laillisesti sitovan päätöksen asiasta 20. helmikuuta 2014.

Tietoa potilaille

- A-hemofilia on perinnöllinen verenvuototauti. Sitä sairastavilta potilailta puuttuu tekijä VIII, jota tarvitaan, jotta veri hyytyisi normaalisti. Jos tautia ei hoideta, tekijä VIII:n puutos aiheuttaa verenvuoto-ongelmia, kuten verenvuotoa niveliin, lihaksiin ja sisäelimiin, mikä voi johtaa vakaviin vaurioihin.
- Tekijä VIII:n eri muotoja on saatavana lääkteinä, joilla puuttuva hyytymistekijä korvataan. Tutkimus, johon osallistui aiemmin hoitamattomia A-hemofiliaa sairastavia potilaita ja jossa vertailtiin useita lääkkeitä, näytti osoittavan, että potilaille, joille annettiin Kogenate Bayeria tai Helixate NexGeniä (täyspitkiä toisen sukupolven valmisteita), kehittyi vasta-aineita todennäköisemmin kuin niille potilaille, joille annettiin muuta tekijä VIII:aa (kolmannen sukupolven valmistetta). Nämä vasta-aineet (tekijä VIII:n estäjät) vähentävät lääkkeen tehoa ja lisäävät verenvuodon todennäköisyyttä.
- Kun kaikki näyttö, myös tämän tutkimuksen tulokset, oli arvioitu, valmisteiden välistä todellista eroa puoltavia tietoja ei kuitenkaan ollut riittävästi. Kogenate Bayer- tai Helixate NexGen -valmisteilla annettavan hoidon hyödyt ovat edelleen niiden riskejä suuremmat potilailla, jotka eivät ole saaneet hoitoa aiemmin.
- Valmisteiden käyttöä voidaan jatkaa suositusten mukaisesti. Tuotetiedot on kuitenkin päivitetty siten, että niissä otetaan huomioon tutkimustulokset, millä varmistetaan, että A-hemofiliapotilaita hoitavat terveydenhuollon ammattilaiset ovat tietoisia niistä.

Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille

- Huolimatta RODIN/PedNet-tutkimuksessa esiin nousseista huolenaiheista tämänhetkisen kokonaisnäytön perusteella ei voida vahvistaa, että täyspitkiin toisen sukupolven tekijä VIII -valmisteisiin, kuten Kogenate Bayeriin ja Helixate NexGeniin, liittyy suurentunut estäjien kehittymisen riski.
- Kogenate Bayeria ja Helixate NexGeniä voidaan edelleen määrätä ja käyttää tarvittaessa A-hemofilian hoidossa. Nykyisiä riskinpienentämis-toimia pidetään riittävinä, ja niiden noudattamista tulee jatkaa.
- Lisäksi Kogenate Bayerin ja Helixate NexGenin tuotetiedot on päivitetty siten, että niissä otetaan huomioon RODIN/PedNet-tutkimuksen tulokset. Estäjien kehittymisen yleisyys aiemmin hoitamattomilla potilailla on muutettu nykyisen näytön mukaisesti luokkaan "hyvin yleinen".

Viraston suositukset perustuvat RODIN/PedNet-tutkimuksen tuloksiin, EUHASS-rekisterin alustaviin havaintoihin ja kaikkiin mahdollisen estäjien kehittymisen riskistä aiemmin hoitamattomilla potilailla saatavilla oleviin tietoihin, joita on toimitettu Kogenate Bayeria ja Helixate NexGeniä koskevista kliinisistä tutkimuksista, havainnoivista tutkimuksista, julkaistusta kirjallisuudesta ja laatutiedoista.

- Huolet mahdollisesta tekijä VIII:n estäjän kehittymisen suurentuneesta riskistä, joka liittyy täyspitkiin toisen sukupolven tekijä VIII -valmisteisiin, nousivat alun perin esiin RODIN/PedNet-tutkimuksesta. Kyseessä oli havainnoiva tutkimus, jossa tarkasteltiin estäjien kehittymistä aiemmin

hoitamattomilla potilailla, joilla oli vaikea A-hemofilia ja joille annettiin rekombinantteja tai plasmapohjaisia tekijä VIII -valmisteita. Tässä tutkimuksessa estäjien kehittymisen ilmaantuvuus vaihteli välillä 28,2–37,7 prosenttia kaikkien valmisteiden osalta. Kogenate Bayeria tai Helixate NexGeniä saaneilla potilailla estäjiä kehittyi 64 potilaalle 183:sta (37,7 prosentille), kun heitä seurattiin 75 altistuspäivän ajan. Näistä potilaista 40:llä estäjätiteri oli suuri (25,2 prosenttia). Jälkikäteen tehty analyysi tutkimuksesta osoitti, että aiemmin hoitamattomille A-hemofiliapotilaille, joille annettiin Kogenate Bayeria, kehittyi todennäköisemmin estäjiä kuin niille, joille annettiin toista rekombinanttia antihemofiliatekijää VIII (mukautettu riskisuhde 1,60; 95 prosentin luottamusväli: 1,08–2,37).

- Kun kuitenkin arvioitiin kaikki saatavilla olevat tiedot, ne olivat yhdenmukaisia sen yleisen kliinisen kokemuksen kanssa, jonka mukaan eniten estäjiä kehittyi altistuksen 20 ensimmäisen päivän aikana ja että tekijä VIII -valmisteet eivät eronneet toisistaan siinä, miten estäjiä kehittyi aiemmin hoitamattomille potilaille.
- Myyntiluvan haltijan toimittamien laatu- ja turvallisuustietojen mukaan myöskään Kogenate Bayerin ja Helixate NexGenin biofysikaaliset ja biokemialliset ominaisuudet eivät ole muuttuneet merkittävästi ensimmäisen myyntiluvan myöntämisen jälkeen.

Lisätietoja lääkkeestä

Kogenate Bayer ja Helixate NexGen ovat identtisiä lääkkeitä, jotka hyväksyttiin kaikkialla Euroopan unionissa 4. elokuuta 2000. Molempien lääkkeiden myyntiluvan haltija on sama yhtiö, Bayer Pharma AG.

Kogenate Bayer ja Helixate NexGen tunnetaan toisen sukupolven tekijä VIII -valmisteina. Ne sisältävät erästä tekijä VIII:n muotoa, oktokogialfaa, jota tuotetaan menetelmällä nimeltä "rekombinantti-DNA-tekniikka": sitä valmistavat solut, joihin on lisätty hyytymistekijän tuottamisen mahdollistava geeni (DNA). Näissä valmisteissa olevan oktokogialfan rakenne on sama kuin luonnollisen tekijä VIII:n ("täyspitkä"). Niitä käytetään korvaamaan tekijä VIII, joka puuttuu perinnöllistä verenvuototautia, A-hemofiliaa, sairastavilta potilailta. Jos tautia ei hoideta, tekijä VIII:n puutos aiheuttaa näille potilaille verenvuoto-ongelmia, kuten verenvuotoa niveliin, lihaksiin ja sisäelimiin, mikä voi johtaa vakaviin vaurioihin.

Vaihtoehtoisia valmisteita, jotka sisältävät eri muotoja tekijä VIII:sta, on saatavilla, ja niitä voidaan käyttää samalla tavalla. Näitä lääkkeitä voidaan valmistaa ihmisen verestä ("plasmapohjaiset"), tuottaa täyspitkinä rekombinantteina valmisteina, joiden aiheuttama altistus muille veripohjaisille proteiineille vaihtelee (ensimmäinen, toinen tai kolmas sukupolvi), tai ne voivat sisältää lyhennetyn mutta silti aktiivisen muodon tekijä VIII -molekyylisiä.

Lisätietoja menettelystä

Kogenate Bayerin ja Helixate NexGenin arviointi aloitettiin 5. maaliskuuta 2013 Euroopan komission pyynnöstä asetuksen (EY) N:o 726/2004 20 artiklan nojalla.

Nämä tiedot arvioi ensin lääketurvatoiminnan riskinarviointikomitea (PRAC). Sen suositukset lähetettiin lääkevalmistekomitealle (CHMP), joka vastaa kaikista ihmisille tarkoitettuihin lääkkeisiin liittyvistä kysymyksistä. Komitea laati virallisen lopullisen lausunnon. Lääkevalmistekomitean lausunto lähetettiin Euroopan komissioon, joka hyväksyi sen ja teki lopullisen laillisesti sitovan, koko EU:ssa voimassa olevan päätöksen asiasta 20. helmikuuta 2014.

Tiedottajiemme yhteystiedot

Monika Benstetter tai Martin Harvey

Puhelin +44 (0)20 7418 8427

Sähköpostiosoite: press@ema.europa.eu