



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20. februára 2014
EMA/108793/2014

Výbor CHMP potvrdzuje odporúčania výboru PRAC týkajúce sa lieku Kogenate Bayer/Helixate NexGen Prínosy stále prevyšujú riziká u pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení

Dňa 20. decembra 2013 Výbor pre lieky na humánne použitie (CHMP) Európskej agentúry pre lieky potvrdil predchádzajúce odporúčania, že prínosy liekov Kogenate Bayer a Helixate NexGen, takzvaných liekov druhej generácie obsahujúcich faktor VIII, stále prevyšujú riziká u pacientov neliečených v minulosti s poruchou krvácania, hemofíliou A, ale že informácie o lieku sa majú zmeniť. Odporúčania, ktoré vydal Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) agentúry, vyplývajú z preskúmania týchto liekov, ktoré nepotvrdilo vyššie riziko vytvárania typu protilátky (inhibítora faktora VIII) proti týmto liekom v porovnaní s inými liekmi obsahujúcimi faktor VIII. Faktor VIII nie je prítomný u pacientov s hemofíliou A a týmto pacientom sa podáva, aby sa ich krv normálne zrážala.

Dôvodom preskúmania výborom PRAC boli výsledky zo štúdie (štúdie RODIN/PedNet¹), ktorej sa zúčastnili deti s hemofíliou A, ktoré v minulosti neboli liečené a ktorým boli podávané iné lieky obsahujúce faktor VIII, ako aj predbežné údaje z Európskeho systému dohľadu nad bezpečnosťou hemofilikov (EUHASS). Inhibítory faktora VIII proti lieku sa vytvorili asi u tretiny detí, ktoré sa zúčastnili štúdie RODIN, čo znižuje prínos a zvyšuje pravdepodobnosť krvácania. Je to známy rizikový faktor pre všetky lieky obsahujúce faktor VIII, ale autori štúdie dospeli k záveru, že u detí, ktorým sa podávali takzvané lieky druhej generácie obsahujúce úplný rekombinantný faktor VIII, ako je napríklad liek Kogenate Bayer alebo Helixate NexGen, sa vytvorili protilátky s väčšou pravdepodobnosťou ako u tých, ktoré dostávali rekombinantný liek tretej generácie. Zvýšené vytváranie inhibítora sa nepozorovalo pri použití iných liekov obsahujúcich rekombinantný faktor VIII alebo faktor VIII odvodený z plazmy.

Po preskúmaní údajov o vytváraní inhibítora u pacientov neliečených v minulosti, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, výbor PRAC rozhodol, že tieto údaje nepodporujú záver, že liek Kogenate Bayer alebo Helixate NexGen sú spojené so zvýšeným rizikom vytvárania inhibítora faktora VIII v porovnaní s inými liekmi. Aj keď sa existujúce opatrenia na minimalizovanie všetkých rizík vyplývajúcich z používania týchto liekov považovali za primerané pre lieky Kogenate Bayer a Helixate NexGen a majú sa naďalej uplatňovať, výbor PRAC odporučil aktualizovať informácie o lieku tak, aby odzrkadľovali výsledky zo štúdie RODIN.

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.



Výbor CHMP vzal na vedomie odporúčania výboru PRAC a na základe dohody schválil, aby boli tieto odporúčania implementované. Stanovisko výboru CHMP bolo zaslané Európskej komisii, ktorá toto stanovisko potvrdila a 20. februára 2014 vydala právne záväzné rozhodnutie platné v celej EÚ.

Informácie pre pacientov

- Hemofília A je dedičná porucha krvácania, pri ktorej nie je prítomný faktor VIII potrebný na normálne zrážanie krvi. Ak sa chýbanie faktora VIII nelieči, spôsobuje problémy s krvácaním vrátane krvácania do kĺbov, svalov a vnútorných orgánov, čo môže viesť k závažnému poškodeniu.
- Ako lieky nahrádzajúce neprítomný faktor zrážanlivosti sú k dispozícii rôzne formy faktora VIII. Zdá sa, že štúdia, ktorej sa zúčastnili v minulosti neliečení pacienti a hemofiliou A a ktorá porovnávala niektoré z týchto liekov, dokazuje, že u pacientov, ktorí dostávali liek Kogenate Bayer alebo Helixate NexGen (lieky druhej generácie obsahujúce úplný faktor VIII), sa vytvárali protilátky s väčšou pravdepodobnosťou ako u pacientov, ktorým bol podávaný iný liek obsahujúci faktor VIII (liek tretej generácie). Tieto protilátky (inhibitory faktora VIII) znižujú účinnosť lieku a krvácanie sa pri ich používaní vyskytuje s väčšou pravdepodobnosťou.
- Keď sa však posúdili všetky dôkazy vrátane dôkazu z tejto štúdie, neboli dostatočné na podporu skutočného rozdielu medzi jednotlivými liekmi. Prínosy liečby liekom Kogenate Bayer alebo Helixate NexGen stále prevyšujú riziká spojené s používaním týchto liekov u pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení.
- Tieto lieky sa môžu naďalej používať podľa odporúčania. Informácie o lieku však boli aktualizované tak, aby odzrkadľovali výsledky štúdie a aby zabezpečili, že zdravotnícki pracovníci, ktorí liečia pacientov s hemofiliou A, sú o nich informovaní.

Informácie pre zdravotníckych pracovníkov

- Napriek výhradám, ktoré vyvolala štúdia RODIN/PedNet, celkové aktuálne dôkazy nepotvrdzujú zvýšené riziko vytvárania inhibítorov proti liekom druhej generácie obsahujúcim úplný faktor VIII, ako sú lieky Kogenate Bayer a Helixate NexGen.
- Lieky Kogenate Bayer a Helixate NexGen sa môžu naďalej predpisovať a používať podľa potreby pri liečbe hemofílie A. Existujúce opatrenia na minimalizovanie rizík sa považujú za primerané a majú sa naďalej uplatňovať.
- Okrem toho boli aktualizované informácie o lieku pre Kogenate Bayer a Helixate NexGen tak, aby odzrkadľovali výsledky štúdie RODIN/PedNet. Frekvencia vytvárania inhibítorov u pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení, bola zmenená v súlade s aktuálnymi dôkazmi na „veľmi časté“.

Odporúčania agentúry sú založené na výsledkoch štúdie RODIN/PedNet, predbežných zisteniach Európskeho systému dohľadu nad bezpečnosťou hemofilikov (EUHASS) a všetkých dostupných údajoch predložených z klinických skúšaní, pozorovacích štúdií, publikovanej literatúry a údajoch o kvalite pre lieky Kogenate Bayer a Helixate NexGen s ohľadom na potenciálne riziko vytvárania inhibítorov u pacientov, ktorí v minulosti neboli liečení (PUP).

- Výhrady týkajúce sa potenciálne zvýšeného rizika vytvárania inhibítorov faktora VIII pri použití liekov druhej generácie obsahujúcich úplný faktor VIII vyvolala pôvodne štúdia RODIN/PedNet. Bola to pozorovacia štúdia, ktorá skúmala vytváranie inhibítorov u v minulosti neliečených pacientov so závažnou hemofiliou A, ktorým boli podávané lieky obsahujúce rekombinantný faktor VIII alebo faktor VIII odvodený z plazmy. V tejto štúdii bol výskyt vytvárania inhibítorov v rozsahu

od 28,2 % do 37,7 % pre všetky lieky. U pacientov, ktorým bol podávaný liek Kogenate Bayer/Helixate NexGen, výskyt vytvárania inhibítorov bol 64/183 (37,7 %), ak boli títo pacienti sledovaní až 75 dní expozície, pričom 40 z nich malo vysoký titer inhibítorov (25,2 %). Analýza štúdie post-hoc preukázala, že u pacientov neliečených v minulosti so závažnou hemofiliou A, ktorým bol podávaný liek Kogenate Bayer, sa inhibítory vytvárali s väčšou pravdepodobnosťou ako u pacientov, ktorým bol podávaný iný rekombinantný antihemofilický faktor VIII (upravená miera rizika, 1,60; 95 % IS: 1,08-2,37).

- Keď sa však posúdili všetky dostupné údaje, zhodovali sa s celkovými klinickými skúsenosťami, že väčšina inhibítorov sa vytvára v prvých 20 dňoch expozície a že lieky obsahujúce faktor VIII sa navzájom neodlišujú, pokiaľ ide o vytváranie inhibítorov u pacientov v minulosti neliečených .
- Údaje o kvalite, ktoré predložil držiteľ povolenia na uvedenie na trh, tiež naznačujú, že biofyzikálne a biochemické charakteristiky liekov Kogenate Bayer a Helixate Nexgen sa významne nezmenili od vydania pôvodného povolenia na uvedenie na trh.

Ďalšie informácie o lieku

Lieky Kogenate Bayer a Helixate NexGen sú identické lieky, ktoré boli povolené v celej Európskej únii (EÚ) 4. augusta 2000. Držiteľom povolenia na uvedenie na trh pre obidva lieky je spoločnosť Bayer Pharma AG.

Lieky Kogenate Bayer a Helixate NexGen sú známe ako lieky druhej generácie obsahujúce faktor VIII. Obsahujú formu faktora VIII, oktokog alfa, vyrobeného metódou, ktorá je známa ako technológia rekombinantnej DNA: oktokog alfa vyrábajú bunky, do ktorých bol vložený gén (DNA), a preto môžu produkovať faktor zrážanlivosti. Oktokog alfa v týchto liekoch má rovnakú štruktúru ako prirodzený faktor VIII (úplný). Tieto lieky sa používajú ako náhrada faktora VIII, ktorý nie je prítomný u pacientov s hemofiliou A, dedičnou poruchou krvácania. Ak sa deficiencia faktora VIII nelieči, spôsobuje u týchto pacientov problémy s krvácaním vrátane krvácania do kĺbov, svalov a vnútorných orgánov, čo môže viesť k závažnému poškodeniu.

K dispozícii sú iné lieky obsahujúce rôzne formy faktora VIII, ktoré sa môžu použiť podobným spôsobom. Môžu byť extrahované z ľudskej krvi (odvodené z plazmy), vyrobené ako úplné rekombinantné lieky s rôznym stupňom expozície ďalším proteínom odvodeným z krvi (prvej, druhej alebo tretej generácie) alebo môžu obsahovať skrátenú, ale stále aktívnu rekombinantnú formu molekuly faktora VIII.

Ďalšie informácie o postupe

Preskúvanie liekov Kogenate Bayer a Helixate NexGen sa začalo 5. marca 2013 na žiadosť Európskej komisie podľa článku 20 nariadenia (ES) č. 726/2004.

Prieskum týchto údajov vykonal najprv Výbor pre hodnotenie rizík dohľadu nad liekmi (PRAC). Odporúčania výboru PRAC boli zaslané Výboru pre lieky na humánne použitie (CHMP), ktorý zodpovedá za všetky otázky týkajúce sa liekov na humánne použitie, ktorý prijal záverečné stanovisko agentúry. Stanovisko výboru CHMP bolo zaslané Európskej komisii, ktorá ho schválila a 20. februára 2014 vydala záverečné právne záväzné rozhodnutie platné v celej EÚ.

Obráťte sa na našich tlačových tajomníkov

Monika Benstetterová alebo Martin Harvey

Telefónne číslo: +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu