

## Информация за МС

### **Развитие на инхибитори при лечение на нелекувани преди това пациенти с диагноза тежка хемофилия А с лекарствени продукти, съдържащи рекомбинантен фактор VIII**

Комитетът за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) завърши разглеждането на мета-анализ на данни от три наблюдателни проучвания (1-3), които оценяват риска от развитие на антитела срещу лекарствени продукти, съдържащи рекомбинантен фактор VIII при нелекувани преди това пациенти с тежка хемофилия А (ниво на фактор VIII < 1%).

Развитието на инхибитори е най-сериозното и предизвикателно усложнение, свързано с лечението на хемофилия А. Обикновено развитието на инхибитори, което се свързва с намаляване на ефикасността на хемостатичния ефект на фактор VIII, се появява в началната фаза на експозицията на фактор VIII (т. е. при малки деца).

Резултатите от три големи мултицентрови кохортни проучвания (RODIN, UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) и FranceCoag study groups), публикувани през 2013 и 2014 г. показаха повишен риск от развитие на инхибитори след лечение с Kogenate Bayer и Helixate NexGen при нелекувани пациенти с хемофилия А. През 2013 г. PRAC вече оцени този проблем в рамките на процедура по член 20 на регламент 726/2004 след публикуването на данните на проучването RODIN (1) и направи заключението, че на базата на наличните дотогава доказателства, данните не са подкрепяли тезата, че Kogenate Bayer или Helixate NexGen са свързани с повишен риск от развитие на инхибитори към фактор VIII в сравнение с други лекарствени продукти, използвани при нелекувани пациенти.

През януари 2015 г след публикуването на следващите две проучвания - UKHCDO и FranceCoag studies (2, 3), PRAC прие, че провеждането на мета-анализ, базиран на необработени данни от тези проучвания, считани за най-представителни, може да даде възможност за разширяване на размера на извадката и да позволи надеждно сравнение между различните продукти, съдържащи рекомбинантен фактор VIII, базирано на общоприет от PRAC модел за анализ на всички проучвания.

Този мета-анализ стана възможен в резултат на тясното сътрудничество с академичната общественост. Изследователите от тези проучвания предоставиха анонимизирани необработени данни в съответствие с правилата за защита на данни, за изготвяне на щателен анализ от докладчика на PRAC, давайки възможност за допълнителна, независима оценка по отношение на профила на безопасност на тези лекарства.

Лекарствата, проучвани в този мета-анализ, включват разрешените по централизирана процедура октоког алфа (Advate, Helixate Nexgen / Kogenate Bayer) и мороктоког алфа (Refacto и Refacto AF), както и други рекомбинантни антихемофилни фактори, разрешени по национални процедури.

В анализа бяха включени общо 1 102 нелекувани дотогава пациенти (481 от проучването RODIN; 293 от проучването FranceCoag и 328 от проучването UKHCDO), за които е имало данни за експозиция на рекомбинантен фактор VIII. Мета-анализът показва тенденция към увеличение на развитието на инхибитори с всякакъв вид титър при лечение с Kogenate Bayer в сравнение с Advate. Общо 147 от 400 (37%) нелекувани дотогава пациенти след прилагане на Kogenate Bayer / Helixate Nexgen са образували антитела, като 88 от тях (22%) са имали

инхибитори с висок титър. При Advate общо 100 от 385 (26%) нелекувани дотогава, са развили инхибитори при прилагането на този лекарствен продукт, като 57 от тях (15%) са били с инхибитори с висок титър.

Процентите за периода на проучване, започващ след 2004 г., когато двата продукта са получили едновременно разрешение за употреба са подобни. Подобна тенденция е наблюдавана и при други продукти, съдържащи инхибитори на фактор VIII. Все пак резултатите са били дори по-слабо изразени, в резултат на ограничения в големината на извадката.

Въпреки добре проведения мета-анализ, PRAC отбеляза някои ограничения, в т. ч. и възможност за наличие на остатъчни заблуждаващи статистически фактори. Освен това PRAC потвърди, че образуването на инхибитори зависи от различни фактори, като много параметри могат да имат роля за честотата на появата им при нелекувани пациенти и че отстраняването на всички от тези фактори в хода на този анализ може да се окаже невъзможно. PRAC отбеляза също, че досега не е получаван сигнал за подобна тенденция на увеличаване на честота на развитие на инхибитори при Kogenate Bayer в проучвания с лекувани преди това пациенти - популация, при която има голям опит с този продукт.

В заключение PRAC потвърди, че като цяло наличните понастоящем доказателства не потвърждават тезата, че Kogenate Bayer/Helixate NexGen са свързани с увеличен риск от развитие на инхибитори на фактор VIII при нелекувани преди това пациенти в сравнение с други лекарствени продукти, представляващи рекомбинантен фактор VIII. Тези заключения са в съгласие със заключенията, направени от PRAC в хода на предишното разглеждане на Kogenate Bayer/Helixate NexGen през 2013 г.

PRAC препоръчва на притежателите на разрешения за употреба на лекарствени продукти, съдържащи рекомбинантен фактор VIII да проследяват публикуваните проучвания, свързани с темата за развитие на лекарствени инхибитори, с цел да се поддържа актуална продуктовата информация за тези лекарства.

### **Референции:**

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.
2. Collins PW et al. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe haemophilia A, 2000-2011. Blood. 2014; 124(23): 3389-97.
3. Calvez T et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with

### **Призив за съобщаване на нежелани лекарствени реакции**

Напомняме на медицинските специалисти, че са задължени съгласно изискванията на действащия Закон за лекарствените продукти в хуманната медицина, да съобщават незабавно на притежателя на разрешението за употреба (ПРУ) или на Изпълнителната агенция по

лекарствата (ИАЛ) за всяка подозирана сериозна нежелана лекарствена реакция и да предоставят при поискване допълнителна информация от проследяването на случая.

Можете да направите съобщение за нежелана лекарствена реакция по един от следните начини, следвайки инструкциите, публикувани на уеб-сайта на ИАЛ: [www.bda.bg](http://www.bda.bg):

- попълване и изпращане по пощата на специално създадения формуляр с жълт цвят или копие от формуляра, публикуван на уеб-сайта на ИАЛ;

- попълване и изпращане на уеб-базирания формуляр on-line.

За допълнителни разяснения можете да се обадите в отдел “Лекарствена безопасност” към Изпълнителна агенция по лекарствата на тел. +359 2 890 34 17.

Оригиналното изявление на английски език, подробна информация за продуктите разрешени в ЕС по централизирана процедура, както и други документи относно това преразглеждане може да намерите в уеб-сайта на ЕМА на следния хиперлинк:

[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2016/05/news\\_detail\\_002528.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/05/news_detail_002528.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)