

Φάρμακα παράγοντα VIII: δεν υπάρχουν σαφείς και συνεπείς αποδείξεις διαφοράς στον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ των κατηγοριών

Ο EMA ολοκληρώνει την επανεξέταση των φαρμάκων που έχουν εγκριθεί στην ΕΕ για ανθρώπινο παράγοντα VIII

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει σαφής και συνεπής απόδειξη της διαφοράς στην επίπτωση ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ των δύο κατηγοριών φαρμάκων παράγοντα VIII: εκείνων που προέρχονται από το πλάσμα και αυτών που παράγονται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA.

Η επανεξέταση του EMA ξεκίνησε μετά τη δημοσίευση της μελέτης SIPPET (1), η οποία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα φάρμακα ανασυνδυασμένου παράγοντα VIII εμφάνιζαν υψηλότερη συχνότητα ανάπτυξης αναστολέων σε σχέση με τα φάρμακα που προέρχονται από το πλάσμα. Η ανασκόπηση κάλυψε επίσης άλλες σχετικές παρεμβατικές κλινικές δοκιμές και μελέτες παρατήρησης. Όταν εξετάστηκαν όλα αυτά τα δεδομένα, δεν παρείχαν σαφή στοιχεία για τη διαφορά στον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ των δύο κατηγοριών φαρμάκων.

Ο παράγοντας VIII είναι απαραίτητος για τη φυσιολογική πήξη του αίματος και δεν υπάρχει σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α. Τα φάρμακα παράγοντα VIII αντικαθιστούν τον παράγοντα VIII που λείπει και βοηθούν στον έλεγχο και την πρόληψη της αιμορραγίας. Ωστόσο, το σώμα μπορεί να αναπτύξει αναστολές ως αντίδραση σε αυτά τα φάρμακα, ιδιαίτερα όταν οι ασθενείς ξεκινούν τη θεραπεία για πρώτη φορά. Οι αναστολές μειώνουν την επίδραση των φαρμάκων, επομένως η αιμορραγία δεν ελέγχεται πλέον.

Λόγω των διαφορετικών χαρακτηριστικών των μεμονωμένων προϊόντων στις δύο κατηγορίες, ο EMA κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης αναστολέων πρέπει να αξιολογείται μεμονωμένα για κάθε φάρμακο, ανεξάρτητα από την κατηγορία. Ο κίνδυνος για κάθε προϊόν θα εξακολουθήσει να αξιολογείται καθώς διατίθενται περισσότερα αποδεικτικά στοιχεία.

Για να αντικατοπτρίζουν τις τρέχουσες γνώσεις, οι πληροφορίες συνταγογράφησης των φαρμάκων παράγοντα VIII θα επικαιροποιηθούν ώστε να συμπεριλαμβάνουν, κατά περίπτωση, την ανάπτυξη αναστολέα ως πολύ συχνή παρενέργεια σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγούμενη θεραπεία και ως όχι συχνή παρενέργεια σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία. Η προειδοποίηση σχετικά με την ανάπτυξη αναστολέων θα τροποποιηθεί ώστε να δηλώνεται ότι τα χαμηλά επίπεδα αναστολέων ενέχουν μικρότερο κίνδυνο σοβαρής αιμορραγίας από τα υψηλά επίπεδα.

Πληροφορίες για ασθενείς

- Μερικοί ασθενείς με αιμορροφιλία Α που παίρνουν φάρμακα παράγοντα VIII παράγουν πρωτεΐνες-αναστολές οι οποίες σταματούν αυτά τα φάρμακα από το να λειτουργούν σωστά.

- Ο EMA εξέτασε τα δεδομένα για να αξιολογήσει εάν υπάρχει διαφορά στον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ των φαρμάκων παράγοντα VIII που παράγονται με την τεχνολογία DNA και εκείνων που εξάγονται από το ανθρώπινο αίμα.
- Ο EMA κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχει σαφής ένδειξη διαφοράς στον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ των δύο κατηγοριών φαρμάκων παράγοντα VIII. Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίσουν να χρησιμοποιούν τα φάρμακά τους με παράγοντα VIII όπως προτείνεται από το γιατρό τους.
- Τα φύλλα οδηγιών χρήσης για φάρμακα παράγοντα VIII θα ενημερωθούν όπως είναι απαραίτητο για να δηλώνεται ότι η ανάπτυξη αναστολέων είναι πολύ συχνή σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α οι οποίοι δεν είχαν προηγουμένως λάβει φάρμακα παράγοντα VIII και είναι μη συχνή σε ασθενείς που έχουν ήδη λάβει θεραπεία με αυτά τα φάρμακα.
- Οι ασθενείς με οποιεσδήποτε ερωτήσεις ή ανησυχίες θα πρέπει να επικοινωνούν με το γιατρό ή τον επαγγελματία υγείας τους.

Πληροφορίες για τους επαγγελματίες του τομέα της υγείας

- Οι τρέχουσες αποδείξεις δεν υποστηρίζουν το συμπέρασμα της διαφοράς στον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ ανασυνδυασμένων και παραγόμενων από πλάσμα φαρμάκων παράγοντα VIII και δεν δικαιολογούν καμία αλλαγή στην κλινική πρακτική.
- Η ανασκόπηση των φαρμάκων παράγοντα VIII του EMA ακολούθησε τη δημοσίευση της μελέτης SIPPET, μιας τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής στην οποία συμμετείχαν ασθενείς με σοβαρή αιμορροφιλία Α που δεν είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία και έλαβαν είτε παράγοντα VIII που προέρχεται από αίμα ή ανασυνδυασμένο παράγοντα VIII και στην οποία αξιολογήθηκε η ανάπτυξη αναστολέων (1). Οι ερευνητές της μελέτης SIPPET κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι «οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με παράγοντα VIII προερχόμενο από πλάσμα που περιείχε τον παράγοντα von Willebrand παρουσίασαν χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης αναστολέων από εκείνους που έλαβαν ανασυνδυασμένο παράγοντα VIII.» Αυτή η μελέτη και πρόσθετα δεδομένα κλινικών δοκιμών και μελετών παρατήρησης εξετάστηκαν στην ανασκόπηση (συμπεριλαμβανομένων και των μελετών που περιγράφονται στις αναφορές 2-5).
- Η ανασκόπηση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα δεδομένα δεν έδειξαν στατιστικά ή κλινικά σημαντική διαφορά στον κίνδυνο αναστολής μεταξύ των δύο κατηγοριών παράγοντα VIII. Η μελέτη SIPPET σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει τις επιδράσεις κατηγορίας (class effects) φαρμάκων και περιελάμβανε μικρό αριθμό φαρμάκων παράγοντα VIII και κατά την ανασκόπηση κρίθηκε ότι τα αποτελέσματα δεν μπορούν να επεκταθούν σε μεμονωμένα φάρμακα, ειδικά επειδή πολλά δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.
- Οι πληροφορίες συνταγογράφησης για τα προϊόντα του παράγοντα VIII θα επικαιροποιηθούν κατάλληλα για να προστεθεί η ανάπτυξη αναστολέων ως πολύ συχνή παρενέργεια σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και ως μη συχνή σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία. Η προειδοποίηση σχετικά με την ανάπτυξη αναστολέων θα τροποποιηθεί ώστε να δηλώνεται ότι οι χαμηλοί τίτλοι αναστολέων ενέχουν μικρότερο κίνδυνο ανεπαρκούς απόκρισης από τους υψηλούς τίτλους.

Βιβλιογραφικές αναφορές

Η ανασκόπηση εξέτασε στοιχεία από μελέτες που περιλαμβάνουν:

1. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med* (2016), 374:2054-64.
2. Gouw SC et al. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* (2007), 109:4648-54.
3. 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.
4. Iorio A et al. Natural history and clinical characteristics of inhibitors in previously treated haemophilia A patients: a case series. *Haemophilia* (2017), 23:255-63.
5. Fischer K et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost* (2015) 113:968-75.

Πληροφορίες σχετικά με προηγούμενες ανασκοπήσεις του EMA για φάρμακα παράγοντα VIII μπορείτε να βρείτε εδώ:

EMA/108793/20144

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Kogenate_Bayer_and_Helixate_NexGen/human_referral_prac_000022.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

EMA/PRAC/332348/2016 PRAC

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/05/news_detail_002528.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Περισσότερα για τα φάρμακα

Η επανεξέταση καλύπτει όλα τα φάρμακα που περιέχουν ανθρώπινο παράγοντα VIII και είναι εγκεκριμένα στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Ο παράγοντας VIII είναι μια πρωτεΐνη πήξης και αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται για την προσωρινή αύξηση των επιπέδων αυτής της πρωτεΐνης σε ασθενείς με αιμορροφιλία A, συμβάλλοντας στην πρόληψη και τον έλεγχο της αιμορραγίας.

Τα φάρμακα παράγοντα VIII που προέρχονται από ανθρώπινο πλάσμα εξάγονται από το πλάσμα του αίματος. Τα προϊόντα ανασυνδυασμένου παράγοντα VIII παράγονται με μια μέθοδο γνωστή ως «τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA»: παράγονται από κύτταρα στα οποία έχει εισαχθεί ένα γονίδιο (DNA) για να επιτρέψει στα κύτταρα να παράγουν παράγοντα VIII.

Τα φάρμακα ανθρώπινου παράγοντα VIII περιλαμβάνουν εθνικά εγκεκριμένα και εγκεκριμένα με κεντρική διαδικασία προϊόντα που περιέχουν τις δραστικές ουσίες ανθρώπινο παράγοντα πήξης VIII, efmoctocog άλφα, moctocog alfa, octocog alfa, simoctocog alfa και turoctocog alfa.

Περισσότερα για τη διαδικασία

Η επανεξέταση των φαρμάκων παράγοντα VIII ξεκίνησε στις 7 Ιουλίου 2016 κατόπιν αιτήματος της γερμανικής αρχής φαρμάκων Paul-Ehrlich-Institute, σύμφωνα με το άρθρο 31 της οδηγίας 2001/83/ΕΚ ([Article 31 of Directive 2001/83/EC](#)).

Η ανασκόπηση διεξήχθη για πρώτη φορά από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) του EMA, αρμόδια για την αξιολόγηση των θεμάτων ασφάλειας για τα ανθρώπινα φάρμακα, η οποία προέβη σε σειρά συστάσεων. Μετά από αίτημα της ενδιαφερόμενης εταιρείας, η PRAC επανεξέτασε τις αρχικές της συστάσεις. Οι τελικές συστάσεις της PRAC εστάλησαν στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP), αρμόδια για τα θέματα που αφορούν τα φάρμακα για ανθρώπινη χρήση, η οποία ενέκρινε τη γνώμη του Οργανισμού. Η γνωμοδότηση της CHMP θα διαβιβαστεί τώρα στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία θα εκδώσει μια τελική, νομικά δεσμευτική απόφαση που θα ισχύει σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ, σε εύθετο χρόνο. Το τελικό στάδιο της διαδικασίας επανεξέτασης είναι η έκδοση από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή μιας νομικά δεσμευτικής απόφασης που θα ισχύει σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ.