

## Информация за пациенти и граждани

### **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 (*статистически метод за анализ и синтез на резултатите от множество независими проучвания отчитайки техните индивидуални особености*) на данните от три наблюдателни проучвания (1-3), които оценяват риска от развитие на антитела срещу лекарствените продукти, съдържащи рекомбинантен фактор VIII при нелекувани пациенти (PUPs) 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 кръвоспиращия ефект на фактор VIII, се появява по време на началната фаза на прилагането му (т. е. при малки деца).

Резултатите от три големи мултицентрови кохортни (*обхващащи група или групи от индивиди*) 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 преди това пациенти с хемофилия А. През 2013 г. PRAC вече оцени веднъж 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.

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 този анализ бяха включени общо 1 102 нелекувани преди това пациенти (481 от проучването RODIN; 293 от проучването FranceCoag и 328 от проучването UKHCDO), за които е имало данни за приложението на рекомбинантен фактор VIII. Мета-анализът предполага тенденция към увеличение на развитието на инхибитори 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 висока концентрация. Общо 100 от 385 (26%) нелекувани дотогава пациенти, развиват инхибитори при прилагането на лекарствения продукт Advate, като 57 от тях (15%) са били инхибитори с висока концентрация.

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 антихемофилен фактор VIII. Все пак резултатите са били дори по-слабо изразени, в резултат на налични ограничения в големината на извадката.

Въпреки добре проведения мета-анализ, PRAC отбеляза някои ограничения, в т. ч. и възможността за наличие на остатъчни статистически заблуждаващи фактори. Освен това PRAC потвърди, че развитието 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 тях в хода на този анализ може да се окаже невъзможно. PRAC отбеляза също, че досега не е получаван сигнал за подобна тенденция за увеличаване на честотата на развитие на инхибитори при Kogenate Bayer от проучвания с лекувани преди това пациенти - популация, при която има голям опит с този продукт.

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 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 препоръча 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 продуктовата информация за тези лекарства да се поддържа актуална.

Пациентите, родителите или обгрижващите, които имат въпроси във връзка с този проблем, трябва да се консултират с лекуващия лекар или фармацевт.

### **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 Ви, че пациентите могат да съобщават нежелани лекарствени реакции по всяко време на медицинските специалисти или на Изпълнителната агенция по лекарствата (ИАЛ).

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 разглеждане 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)

\*Понякога имунната система на човешкия организъм реагира към белтъците в концентратите, съдържащи кръвоспиращи фактори, все едно, че те са вредни чужди вещества, защото организъмът никога преди това не ги е срещал. Когато това се случи, в кръвта се образуват инхибитори (наречани също антитела) за борба с чуждите белтъчни фактори. Това пречи на концентратите, съдържащи кръвоспиращи фактори, да са в състояние да решат проблема с кървенето. При човек с хемофилия, който развива инхибитори, е много трудно да се контролира кървенето.