



ΚΥΠΡΙΑΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΥΠΗΡΕΣΙΕΣ  
ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ

## Δελτίο Τύπου

### Φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν παράγοντα VIII: Δεν υπάρχουν ξεκάθαρες και συνεπείς αποδείξεις για διαφορά στον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέα ανάμεσα στις κλάσεις των προϊόντων

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) ολοκληρώνει την ανασκόπηση των φαρμακευτικών προϊόντων ανθρώπινου παράγοντα VIII που έχουν εγκριθεί στην ΕΕ

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι δεν υπάρχουν ξεκάθαρες και συνεπείς αποδείξεις για διαφορά στην συχνότητα ανάπτυξης αναστολέα μεταξύ των δύο τάξεων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν παράγοντα VIII: αυτά τα οποία είναι παράγωγα πλάσματος και αυτά που παρασκευάζονται από ανασυνδυασμένο DNA.

Η ανασκόπηση του EMA ξεκίνησε μετά από την δημοσίευση της μελέτης SIPPET (1), η οποία κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα φαρμακευτικά προϊόντα ανασυνδυασμένου παράγοντα VIII είχαν υψηλότερη συχνότητα ανάπτυξης αναστολέων από τα φαρμακευτικά προϊόντα που προέρχονται από το πλάσμα. Η ανασκόπηση κάλυψε επίσης άλλες σχετικές παρεμβατικές κλινικές δοκιμές και μελέτες παρατήρησης. Όταν εξετάστηκαν όλα αυτά τα δεδομένα, διαπιστώθηκε δεν παρείχαν σαφή στοιχεία για τη διαφορά στον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ των δύο τάξεων φαρμακευτικών προϊόντων.

Ο παράγοντας VIII χρειάζεται για την πήξη του αίματος και απουσιάζει σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α. Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν παράγοντα VIII αναπληρώνουν τον ελλείποντα παράγοντα VIII και συμβάλλουν στον έλεγχο και πρόληψη των αιμορραγιών. Ωστόσο, το σώμα δυνατό να αναπτύξει αναστολείς ως αντίδραση σε αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα, ειδικότερα σε ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία για πρώτη φορά. Οι αναστολείς μειώνουν τη δράση των φαρμακευτικών προϊόντων και συνεπώς η αιμορραγία δεν είναι πλέον δυνατό να ελεγχθεί.

Λόγω των διαφορετικών χαρακτηριστικών του κάθε προϊόντος εντός των δύο τάξεων, ο EMA συμπέρανε ότι ο κίνδυνος ανάπτυξης αναστολέων θα πρέπει να αξιολογείται ειδικά για κάθε φαρμακευτικό προϊόν, ανεξαρτήτως τάξης. Ο κίνδυνος για κάθε προϊόν θα συνεχίσει να αξιολογείται καθώς περισσότερα στοιχεία γίνονται διαθέσιμα.

Αντικατοπρίζοντας τα τρέχοντα διαθέσιμα στοιχεία, οι πληροφορίες για τη συνταγογράφηση παράγοντα VIII θα επικαιροποιηθούν ώστε να περιλαμβάνουν την ανάπτυξη αναστολέων ως πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια σε ασθενείς που δεν έλαβαν στο παρελθόν θεραπεία και ως όχι συχνή σε ασθενείς που έλαβαν προηγούμενα θεραπεία. Η προειδοποίηση για την ανάπτυξη αναστολέων θα (τροποποιηθεί ώστε να επισημάνει ότι χαμηλά επίπεδα αναστολέων συνιστούν μικρότερο κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία σε σχέση με υψηλότερα επίπεδα.

## Πληροφορίες για ασθενείς

- Μερικοί ασθενείς με αιμορροφιλία Α που λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν παράγοντα VIII παράγουν πρωτεΐνες (αναστολείς) οι οποίες εμποδίζουν τη σωστή λειτουργία αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων.
- Ο EMA εξέτασε τα δεδομένα για να αξιολογήσει εάν υπάρχει διαφορά στον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν 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 τάξεων φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν παράγοντα VIII. Συνεπώς, οι ασθενείς θα πρέπει να συνεχίσουν να χρησιμοποιούν τα φαρμακευτικά προϊόντα με παράγοντα VIII σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού τους.
- Τα φύλλα οδηγιών χρήσης για φαρμακευτικά προϊόντα παράγοντα που περιέχουν 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 λάβει προηγουμένως φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν παράγοντα VIII και είναι όχι συχνή σε ασθενείς που έχουν ήδη λάβει θεραπεία με αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα.
- Οι ασθενείς με οποιοδήποτε ερωτήσεις ή ανησυχίες θα πρέπει να επικοινωνούν με το γιατρό τους ή κάποιο επαγγελματία υγείας.

## Πληροφορίες για επαγγελματίες υγείας

- Τα τρέχοντα δεδομένα δεν υποστηρίζουν το συμπέρασμα ότι υπάρχει διαφορά στον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ ανασυνδυσασμένων φαρμακευτικών προϊόντων και παραγόμενων από πλάσμα φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν παράγοντα VIII και δεν δικαιολογείται καμία αλλαγή στην κλινική πρακτική.
- Η ανασκόπηση του EMA για τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν παράγοντα VIII διεξάχθηκε μετά τη δημοσίευση της μελέτης SIPPET, μιας τυχαιοποιημένης κλινικής δοκιμής στην οποία αξιολογήθηκαν ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί σε θεραπεία με σοβαρή αιμορροφιλία Α, είτε με παράγοντα VIII παράγωγο αίματος είτε με ανασυνδυσασμένο παράγοντα VIII και αξιολογήθηκε η ανάπτυξη αναστολέων (1). Οι ερευνητές της SIPPET κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι «*οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με παράγοντα VIII παραγόμενο από πλάσμα που περιείχε τον παράγοντα von Willebrand είχαν χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης αναστολέων από εκείνους που έλαβαν τον ανασυνδυσασμένο παράγοντα VIII.*» Αυτή η μελέτη και πρόσθετα δεδομένα κλινικών δοκιμών και μελετών παρατήρησης εξετάστηκαν κατά την ανασκόπηση (συμπεριλαμβανομένων μελετών που αναφέρονται στο 2-5 πιο κάτω).
- Η ανασκόπηση κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα δεδομένα δεν έδειξαν στατιστικά ή κλινικά σημαντική διαφορά στον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ των τάξεων του παράγοντα VIII. Η μελέτη SIPPET σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει τις επιδράσεις των τάξεων και περιλάμβανε μικρό αριθμό φαρμακευτικών προϊόντων παράγοντα VIII και η ανασκόπηση έκρινε ότι τα αποτελέσματα δεν μπορούν να προεκταθούν στα μεμονωμένα φαρμακευτικά προϊόντα, ειδικά επειδή πολλά δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη.
- Οι πληροφορίες συνταγογράφησης για τα προϊόντα που περιέχουν παράγοντα VIII θα επικαιροποιηθούν όπως ενδείκνυται για να προστεθεί η ανάπτυξη αναστολέων ως πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια σε ασθενείς που δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε θεραπεία και ως όχι συχνή σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως υποβληθεί σε θεραπεία. Η προειδοποίηση για την

ανάπτυξη αναστολέων θα τροποποιηθεί ώστε να δηλώνεται ότι οι χαμηλοί τίτλοι αναστολέων παρουσιάζουν μικρότερο κίνδυνο ανεπαρκούς ανταπόκρισης από τους υψηλούς τίτλους.

## Βιβλιογραφία

Η αξιολόγηση ανασκόπησε δεδομένα από τις πιο κάτω μελέτες:

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 αξιολογήσεις του EMA για φαρμακευτικά προϊόντα παράγοντα VII μπορούν να βρεθούν πιο κάτω:

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](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](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 φαρμακευτικά προϊόντα

Η ανασκόπηση περιλαμβάνει όλα τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν παράγοντα VIII τα οποία κυκλοφορούν στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Ο παράγοντας VIII είναι πρωτεΐνη για την πήξη του αίματος και αυτά τα φαρμακευτικά προϊόντα χρησιμοποιούνται για την προσωρινή αύξηση των επιπέδων αυτής της πρωτεΐνης σε ασθενείς με αιμορροφιλία A, συμβάλλοντας στην πρόληψη και έλεγχο των αιμορραγιών.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα ανθρώπινου παράγοντα VIII εξάγονται από το πλάσμα του αίματος. Τα προϊόντα με ανασυνδυσσμένο παράγοντα VIII παράγονται με μια μέθοδο γνωστή ως «τεχνολογία ανασυνδυσσμένου DNA»: Παράγονται από κύτταρα στα οποία έχει εισαχθεί ένα γονίδιο (DNA) το οποίο τους δίδει την ικανότητα να παράγουν παράγοντα VIII.

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν ανθρώπινο παράγοντα VIII περιλαμβάνουν προϊόντα που έχουν αδειοδοτηθεί εθνικά και κεντρικά και περιέχουν ως δραστικές ουσίες τον ανθρώπινο παράγοντα πήξης VIII, το efmoroctocog alfa, το moroctocog alfa, το octocog alfa, το simoctocog alfa και το turoctocog alfa.

## **Περισσότερα για τη διαδικασία**

Η ανασκόπηση των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν παράγοντα VIII ξεκίνησε στις 7/7/2016 μετά από αίτημα της γερμανικής αρχής Paul-Ehrlich-Institute, σύμφωνα με το άρθρο 31 της Οδηγίας 2001/83/E.

Η ανασκόπηση διεξήχθη από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) του EMA η οποία είναι υπεύθυνη για την αξιολόγηση θεμάτων ασφαλείας των φαρμακευτικών προϊόντων για ανθρώπινη χρήση, και που η οποία προέβη σε σειρά συστάσεων.

Μετά από αίτημα εταιρείας που εμπλεκόταν στην ανασκόπηση, η PRAC επανεξέτασε την αρχική της σύσταση. Η τελική σύσταση της PRAC στάληκε στην Επιτροπή για τα Φαρμακευτικά προϊόντα Ανθρώπινης Χρήσης (CHMP), η οποία είναι υπεύθυνη για ερωτήματα που αφορούν φαρμακευτικά προϊόντα για ανθρώπινη χρήση και η οποία υιοθέτησε την τελική γνωμοδότηση του EMA.

Η γνωμοδότηση της CHMP θα διαβιβαστεί 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.

## **Περισσότερες πληροφορίες**

---

Περισσότερες πληροφορίες μπορούν να ζητηθούν από τις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας 1475 Λευκωσία, Τηλ.: +357 22 608607, Fax: +357 22 608649, ιστοσελίδα: <http://www.moh.gov.cy/phs>