

COMUNICAT DE PRESĂ

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale prezintă în cele ce urmează traducerea în limba română a comunicatului de presă al Agenției Europene a Medicamentului (European Medicines Agency = EMA) referitor la formarea de inhibitori (anticorpi neutralizanți) la pacienți cu forme severe de hemofilie A, netratați anterior și cărora li se administrează medicamente cu factor VIII de coagulare, recombinant.

EMA, 13 mai 2016

Comunicat de presă EMA referitor la formarea de anticorpi neutralizanți la pacienții cu forme severe de hemofilie A netratați anterior și cărora li se administrează medicamente cu factor VIII de coagulare recombinant

Comitetul pentru evaluarea riscurilor în materie de farmacovigilență (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee = PRAC) a finalizat o evaluare a unei meta-analize a datelor provenite din trei studii observaționale (1-3) desfășurate pentru evaluarea riscului de formare a anticorpilor împotriva factorului VIII de coagulare recombinant, la pacienții cu forme severe de hemofilie A (nivelul factor VIII <1 %) netratați anterior. Formarea de inhibitori (anticorpi neutralizanți) este complicația cea mai gravă și care pune cele mai multe probleme în tratamentul hemofiliei A. Formarea de anticorpi inhibitori se asociază cu reducerea eficacității efectului hemostatic al factorului VIII de coagulare și se produce de obicei în faza inițială de expunere la factorul VIII de coagulare (spre exemplu, la copii mici).

Din rezultatele a trei studii multicentrice mari, de cohortă [studiul RODIN, studiul efectuat de Organizația medicilor din centrele de hemofilie din Marea Britanie (UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation, UKHCDO) și cel desfășurat de către grupurile de studiu FranceCoag], publicate în anii 2013 și 2014, a reieșit prezența unui risc crescut de formare de anticorpi neutralizanți ca urmare a tratamentului cu medicamentele Kogenate Bayer și Helixate NexGen la pacienți cu forme severe de hemofilie A, netratați anterior.

Problema mai fusese inclusă într-o evaluare anterioară a PRAC, desfășurată în 2013 conform procedurii prevăzute în art. 20 al Regulamentului 726/2004, cu completările și modificările ulterioare, ca urmare a publicării studiului RODIN (1). Evaluarea respectivă s-a finalizat cu concluzia că, pe baza dovezilor avute la dispoziție, datele nu au susținut asocierea medicamentelor

Kogenate Bayer sau Helixate NexGen cu un risc crescut de formare de inhibitori ai factorului VIII de coagulare, comparativ cu alte medicamente administrate pacienților cu forme severe de hemofilie A, netratați anterior.

În luna ianuarie 2015, ca urmare a publicării studiilor desfășurate de UKHCDO și FranceCoag (2, 3), PRAC a convenit că efectuarea unei meta-analize bazate pe datele primare provenite de la studiile respective, considerate drept cele mai reprezentative în această problemă, poate oferi oportunitatea extinderii mărimii eșantionului de studiu și permite compararea științifică a diferitelor medicamente cu factor VIII de coagulare recombinant, pe baza unui model de analiză comună pentru toate studiile avizate de PRAC.

Această meta-analiză a fost posibilă prin strânsa colaborare cu mediul academic. Datele primare, neprelucrate, anonimizate conform normelor de protecție a datelor, furnizate de investigatori, au fost supuse unei analize riguroase coordonate de raportorul PRAC și au permis efectuarea unei analize suplimentare, independente, de evaluare a profilului de siguranță al acestor medicamente.

Medicamentele studiate în această meta-analiză cuprind medicamente autorizate centralizat care conțin octocog alfa (Advate, Helixate NexGen/Kogenate Bayer) și moroctocog alfa (ReFacto și ReFacto AF), precum și un alt factor antihemofilic recombinant autorizat la nivel național.

Meta-analiza în cauză a inclus în total 1.102 pacienți cu forme severe de hemofilie A, netratați anterior (481 în studiul RODIN, 293 în studiul FranceCoag și 328 în cel al UKHCDO) pentru care există date privitoare la expunerea la factorul VIII de coagulare.

Meta-analiza a indicat o tendință de creștere a formării de anticorpi cu titru crescut și de creștere a anticorpilor neutralizanți de orice fel în cazul medicamentului Kogenate Bayer comparativ cu Advate. În total, la 147 (37%) dintre cei 400 de pacienți netratați anterior și aflați în prezent în tratament cu medicamentul Kogenate Bayer/Helixate NexGen s-au format anticorpi inhibitori, dintre care 88 (22%) pacienți au prezentat anticorpi inhibitori cu titru crescut. În cazul medicamentului Advate, la 100 (26%) dintre cei 385 de pacienți netratați anterior și aflați în prezent în tratament, s-au format anticorpi inhibitori, dintre care 57 (15%) au prezentat anticorpi cu titru superior. Procentele sunt similare pentru perioada de studiu începută în 2004, când ambele medicamente au fost autorizate în paralel. O tendință similară s-a observat și pentru alte medicamente cu factor VIII de coagulare

recombinant. Cu toate acestea, rezultatele sunt și mai puțin evidențiate din cauza constrângerilor determinate de mărimea eșantionului de studiu.

În ciuda calității de necontestat a modului de efectuare a meta-analizei, PRAC a constatat totuși prezența unei serii de limitări, inclusiv posibilitatea unui efect rezidual de confuzie. În plus, PRAC a admis și faptul că formarea de anticorpi inhibitori este multifactorială, existând o serie de parametri care influențează incidența acestora la pacienți cu forme severe de hemofilie A, netratați anterior și că ajustarea pentru toți acești factori în cadrul analizei nu poate fi efectuată.

Un alt aspect remarcat de PRAC a fost absența oricărui semnal care să indice o tendință similară de creștere a incidenței formării de anticorpi inhibitori în cazul tratamentului cu medicamentul Kogenate Bayer administrat la pacienți tratați anterior în alte studii, grup de populație în care există o experiență bogată de utilizare a acestui medicament.

PRAC a căzut de acord că, în general, dovezile avute la dispoziție nu confirmă asocierea dintre tratamentul cu medicamentele Kogenate Bayer și Helixate NexGen la pacienți netratați anterior și un risc crescut de formare de anticorpi inhibitori ai factorului VIII, în comparație cu alte medicamente cu factor VIII recombinant.

Concluziile respective concordă cu concluziile anterioare ale PRAC din cadrul evaluării Kogenate Bayer/Helixate NexGen în anul 2013.

Pentru asigurarea concordanței dintre Informațiile despre medicament și cele mai noi informații, PRAC a recomandat deținătorilor de autorizație pentru punere pe piață a medicamentelor cu factor VIII de coagulare recombinant să monitorizeze studiile publicate referitoare la formarea de anticorpi inhibitori.

Pacienților și părinților/persoanelor care asigură îngrijirea pacienților și care doresc detalii sau lămuriri suplimentare, li se recomandă să se adreseze medicului sau farmacistului.

Bibliografie:

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 severe hemophilia A. *Blood*. 2014; 124(23): 3398-408.