



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15 września 2017 r.  
EMA/603417/2017

## Produkty lecznicze zawierające czynnik VIII: brak wyraźnych i spójnych dowodów wskazujących na różnice między klasami leków w zakresie ryzyka związanego z rozwojem inhibitorów

Europejska Agencja Leków podsumowuje ocenę produktów leczniczych zawierających ludzki czynnik VIII, dopuszczonych w UE

Europejska Agencja Leków (EMA) uznała, że nie ma wyraźnych i spójnych dowodów wskazujących na różnice w częstości rozwoju inhibitora pomiędzy dwoma klasami leków zawierających czynnik VIII: pochodzącymi z ludzkiego osocza oraz wytwarzanymi z zastosowaniem technologii rekombinacji DNA.

Europejska Agencja Leków rozpoczęła ocenę w następstwie publikacji badania SIPPET (1), z którego wynikało, że w przypadku leków zawierających rekombinowany czynnik VIII częstość rozwoju inhibitora jest wyższa niż w przypadku leków pochodzących z osocza. Ocena objęła również inne istotne interwencyjne badania kliniczne i obserwacyjne. Po zbadaniu wszystkich danych okazało się, że nie dostarczają one wyraźnych dowodów wskazujących na różnice w występowaniu ryzyka rozwoju inhibitora między dwoma klasami produktów leczniczych.

Czynnik VIII odpowiada za prawidłowe krzepnięcie krwi, a jego brak powoduje hemofilię typu A. Preparaty zawierające czynnik VIII zastępują brakujący w organizmie czynnik krzepnięcia, umożliwiając tym samym tamowanie i powstrzymanie krwawienia. Jednakże, jako reakcja na działanie leku, w organizmie mogą rozwijać się inhibitory, szczególnie u pacjentów rozpoczynających leczenie. Inhibitory osłabiają działanie leków, co uniemożliwia kontrolę krwawienia.

Ze względu na różne właściwości poszczególnych produktów w ramach dwóch klas, EMA uznała, że ryzyko rozwoju inhibitorów należy oceniać indywidualnie dla każdego leku, bez względu na klasę, do jakiej należy. Ryzyko dla każdego produktu leczniczego będzie w dalszym ciągu oceniane w miarę dostępności większej liczby danych naukowych.

Aby odzwierciedlić aktualny stan wiedzy zaktualizowane zostaną druki informacyjne leków zawierających czynnik VIII w celu ujęcia w nich, w stosownych przypadkach, rozwoju inhibitorów jako bardzo częstego działania niepożądanego u pacjentów, którzy wcześniej nie byli poddawani leczeniu, oraz jako niezbyt często występującego działania niepożądanego u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni. Ostrzeżenie dotyczące rozwoju inhibitorów zostanie zmienione w taki sposób, aby wskazywało, że niski poziom inhibitorów stwarza mniejsze ryzyko poważnego krwawienia niż wysoki poziom.

30 Churchill Place • Canary Wharf • Londyn E14 5EU • Zjednoczone Królestwo

Tel. +44 (0)20 3660 6000 Faks +44 (0)20 3660 5555

Wszelkie pytania można wysłać za pośrednictwem naszej strony internetowej

Agencja Unii Europejskiej



## Informacje dla pacjentów

- U niektórych pacjentów chorych na hemofilię typu A przyjmujących leki zawierające czynnik VIII dochodzi do produkcji białek-inhibitorów, które blokują prawidłowe działanie leków.
- EMA przeanalizowała dane w celu ustalenia, czy istnieje różnica w zakresie ryzyka rozwoju inhibitora pomiędzy lekami zawierającymi czynnik VIII produkowanymi przy użyciu technologii rekombinacji DNA a tymi uzyskiwanymi z ludzkiej krwi.
- EMA stwierdziła, że nie ma jednoznacznych dowodów wskazujących na istnienie różnicy w zakresie ryzyka rozwoju inhibitorów pomiędzy dwiema klasami leków zawierających czynnik VIII. Pacjenci powinni zatem w dalszym ciągu stosować leki zawierające czynnik VIII, zgodnie z zaleceniami lekarza.
- Druki informacyjne dla leków zawierających czynnik VIII zostaną zaktualizowane w taki sposób, aby znalazło się w nich stwierdzenie, że rozwój inhibitora występuje bardzo często u pacjentów chorych na hemofilię A, którzy nie przyjmowali wcześniej leków zawierających czynnik VIII, nie jest natomiast zbyt częsty u pacjentów, którzy już wcześniej takie leki przyjmowali.
- W przypadku jakichkolwiek pytań lub obaw, pacjenci powinni skontaktować się z lekarzem lub z fachowym pracownikiem ochrony zdrowia.

## Informacje dla fachowych pracowników ochrony zdrowia

- Obecnie posiadane dane nie pozwalają na sformułowanie wniosku, że istnieje różnica w zakresie ryzyka rozwoju inhibitorów między produktami leczniczymi zawierającymi czynnik VIII uzyskiwanymi drogą rekombinacji a produktami uzyskiwanymi z osocza i nie nakazują żadnych zmian w praktyce klinicznej.
- Przeprowadzana przez EMA ocena preparatów czynnika VIII nastąpiła w następstwie publikacji randomizowanego badania klinicznego SIPPET, w którym nieleczonym wcześniej pacjentom chorym na ciężką postać hemofilii typu A podano lek zawierający czynnik VIII, rekombinowany lub stanowiący pochodną krwi, i przeanalizowano rozwój inhibitorów.(1). Prowadzący badanie SIPPET uznali, że "u pacjentów leczonych lekiem zawierającym czynnik VIII pochodzącym z osocza, zawierającym czynnik von Willebranda, do rozwoju inhibitorów dochodziło rzadziej niż u pacjentów leczonych produktem leczniczym zawierającym czynnik VIII uzyskiwanym drogą rekombinacji ". Ocenie poddano dane ze wspomnianych badań oraz z dodatkowych badań klinicznych i obserwacyjnych (w tym badania opisane w punktach 2-5).
- Na podstawie wyników oceny stwierdzono, że dane nie wykazują żadnej statystycznie czy klinicznie istotnej różnicy między klasami czynnika VIII w zakresie ryzyka związanego z powstawaniem inhibitorów. Badanie SIPPET miało na celu analizę działań w obrębie klasy i obejmowało niewielką liczbę leków zawierających czynnik VIII, natomiast na podstawie przeprowadzonej oceny stwierdzono, że nie można przeprowadzić ekstrapolacji wyników na poszczególne leki, zwłaszcza, że wiele z nich nie zostało uwzględnionych w badaniu.
- Druki informacyjne produktów leczniczych zawierających czynnik VIII zostaną zaktualizowane w celu ujęcia w nich, w stosownych przypadkach, rozwoju inhibitorów jako bardzo częstego działania niepożądanego u pacjentów, którzy wcześniej nie byli poddawani leczeniu, oraz jako działania niezbyt często występującego u pacjentów, którzy byli wcześniej leczeni. Ostrzeżenie dotyczące

rozwoju inhibitorów zostanie zmienione w taki sposób, aby wskazywało, że niskie miano inhibitorów stwarza mniejsze ryzyko braku odpowiedniej reakcji na leczenie niż wysokie miano.

## Oдноśniki

Podczas oceny dokonano analizy danych z następujących badań:

1. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia [Randomizowane badanie czynnika VIII oraz przeciwciał neutralizujących w hemofilii typu 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. [Czynniki ryzyka rozwoju inhibitorów związane z leczeniem u nieleczonych wcześniej pacjentów z hemofilią A: badanie kohortowe CANAL.] 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. [Preparaty czynnika VIII a rozwój inhibitorów w ciężkiej hemofilii typu 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. [Historia naturalna i charakterystyka kliniczna inhibitorów u pacjentów z hemofilią typu A poddawanych wcześniej leczeniu: analiza serii przypadków. 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. [Rozwój inhibitorów w hemofilii w zależności od rodzaju koncentratu. Czteroletnie wyniki projektu European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS)]. Thromb Haemost (2015) 113:968-75.

Informacje o poprzednich ocenach leków zawierających czynnik VIII przeprowadzanych przez EMA można znaleźć tutaj:

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)

---

## Więcej informacji o leku

Ocena obejmuje wszystkie leki zawierające ludzki VIII czynnik krzepnięcia, posiadające pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej. Czynnik VIII jest białkiem krzepnięcia krwi, a stosowanie zawierających go preparatów powoduje zwiększenie poziomu tego białka u pacjentów chorych na hemofilię A, przyczyniając się do tamowania i powstrzymywania krwawienia.

Leki zawierające czynnik VIII uzyskiwane z osocza są wyodrębniane z osocza krwi. Z kolei preparaty rekombinowanego czynnika VIII są wytwarzane przy użyciu metody znanej jako "technologia

rekombinacji DNA": są one wytwarzane przez komórki, do których wprowadzono gen (DNA) w celu umożliwienia komórkom produkcji czynnika VIII.

Produkty lecznicze zawierające ludzki czynnik VIII dopuszczone do obrotu na szczeblu narodowym i centralnym, zawierają jako substancje czynne ludzki VIII czynnik krzepnięcia krwi, efmoroctocog alfa, moroctocog alfa, octocog alfa, simoktokog alfa i turoctocog alfa.

### **Dodatkowe informacje na temat procedury**

Ocena leków zawierających czynnik VIII rozpoczęła się w dniu 7 lipca 2016 r. na wniosek niemieckiego organu ds. produktów leczniczych Paul-Ehrlich-Institute zgodnie z artykułem 31 dyrektywy 2001/83/WE.

Ocenę przeprowadził Komitet ds. Oceny Ryzyka w ramach Nadzoru nad Bezpieczeństwem Farmakoterapii (PRAC) Europejskiej Agencji Leków, odpowiedzialny za ocenę bezpieczeństwa leków stosowanych u ludzi, który wydał odpowiednie zalecenia.

Na wniosek zainteresowanej firmy komitet PRAC ponownie przeanalizował wstępne zalecenia. Zalecenia wydane przez PRAC zostały przesłane do Komitetu ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (CHMP), odpowiedzialnego za kwestie dotyczące leków stosowanych u ludzi, który przyjął opinię Agencji.

Opinia Komitetu zostanie przekazana do Komisji Europejskiej, która w odpowiednim czasie wyda ostateczną, prawnie wiążącą decyzję obowiązującą we wszystkich państwach członkowskich UE. Końcowym etapem procedury oceny jest przyjęcie przez Komisję Europejską prawnie wiążącej decyzji, mającej zastosowanie we wszystkich państwach członkowskich UE.