





























































**Du må ikke** opbevare den brugsfærdige opløsning i køleskab. Den blandede (rekonstituerede) opløsning skal anvendes inden for 3 timer. Dette præparat er til engangsbrug. Eventuel ikke-anvendt opløsning skal kasseres.

**Brug ikke** dette lægemiddel efter den udløbsdato, der står på pakningen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

**Brug ikke** dette lægemiddel, hvis du bemærker partikler, eller hvis opløsningen er uklar.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Helixate NexGen indeholder

#### Pulver:

**Aktivt stof:** Human koagulationsfaktor VIII (octocog alfa), der er fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi. Hvert hætteglas med Helixate NexGen indeholder nominelt 250, 500, 1000, 2000 eller 3000 IE octocog alfa.

**Øvrige indholdsstoffer:** Glycin, natriumchlorid, calciumchlorid, histidin, polysorbat 80 og saccharose (se slutningen på pkt. 2).

#### Solvens:

Vand til injektionsvæske

### Udseende og pakningsstørrelse

Helixate NexGen findes som pulver og solvens (væske, som pulveret skal opløses i inden indsprøjtning) til opløsning til injektion. Pulveret er et tørt, hvidt til svagt gult pulver eller en pulverkage. Opløsningen fremstår som en klar væske. Medicinsk udstyr til opløsning og anvendelse findes i hver pakke med lægemidlet.

### Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

### Fremstiller

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.  
Via delle Gratie 126  
20024 Garbagnate Milanese (MI)  
Italien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen.

**België/Belgique/Belgien**

CSL Behring N.V.

Tél/Tel: +32-(0)15 28 89 20

**България**

Novimed Ltd.

Тел. + 359 2 850 86 17

**Česká republika**

CSL Behring s.r.o.

Tel: + 420 702 137 233

**Danmark**

CSL Behring AB

Tlf: +46-(0)8-54496670

**Deutschland**

CSL Behring GmbH

Tel: +49-(0)69-30584437

**Eesti**

CSL Behring GmbH

Tel: +49-(0)69-30584437

**Ελλάδα**

CSL Behring ΕΠΕ,

Τηλ: +30-210 7255 660

**España**

CSL Behring, S. A.

Tel: +34 93 367 1870

**France**

CSL Behring S.A.

Tél: +33-(0)1-53585400

**Hrvatska**

PharmaSwiss d.o.o.

Tel: +385 (1) 631-1833

**Ireland**

CSL Behring UK Limited

Tel: +44(0)1444 447405

**Ísland**

CSL Behring AB

Simi: +46-(0)8-54496670

**Italia**

CSL Behring S.p.A.

Tel: +39-02-14964200

**Κύπρος**

CSL Behring ΕΠΕ,

Τηλ: +30-210 7255 660

**Latvija**

CSL Behring GmbH

Tel: +49-(0)69-30584437

**Lietuva**

CSL Behring GmbH

Tel: +49-(0)69-30584437

**Luxembourg/Luxemburg**

CSL Behring N.V.

Tél/Tel: +32-(0)15 28 89 20

**Magyarország**

CSL Behring KFT

Tel: +36-1-213 4290

**Malta**

AM Mangion Ltd.

Tel: +356 2397 6333

**Nederland**

CSL Behring BV

Tel: +31-(0) 85 111 96 00

**Norge**

CSL Behring AB

Tlf: +46-(0)8-54496670

**Österreich**

CSL Behring GmbH

Tel: +43-(0)1-80101-2463

**Polska**

CSL Behring sp. z o.o.

Tel: +48 22 213 22 65

**Portugal**

CSL Behring, Lda.

Tel: +351-21-7826230

**România**

Prisum International Trading srl

Tel: +40 21 322 01 71

**Slovenija**

MediSanus d.o.o.

Tel: +386 1 25 71 496

**Slovenská republika**

CSL Behring s.r.o.

Tel: +421 911 653 862

**Suomi/Finland**

CSL Behring AB

Puh/Tel: +46-(0)8-54496670

**Sverige**

CSL Behring AB

Tel: +46-(0)8-54496670

**United Kingdom**



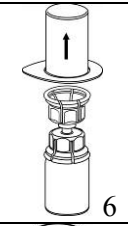

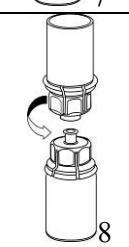
CSL Behring UK Limited





Tel: +44(0)1444 447405

**Denne indlægsseddel blev senest ændret {MM/ÅÅÅÅ}**

Du kan finde yderligere oplysninger om Helixate NexGen på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

### Detaljerede instruktioner om opløsning og indgift af Helixate:

1.	Vask dine hænder grundigt med sæbe og varmt vand.	
2.	Varm begge uåbnede hætteglas i hænderne til en behagelig temperatur (højest 37 °C).	
3.	Fjern beskyttelseskapperne fra hætteglassene med pulver og vand. Tør propperne af med en antiseptisk opløsning, og lad dem tørre, før Mix2Vial-pakningen åbnes.	
4.	Åbn Mix2Vial-pakningen ved at trække låget af. Fjern <b>ikke</b> Mix2Vial fra blisterpakningen!	
5.	Placer <b>vandhætteglasset</b> på et plant og rent underlag, og hold det fast. Tag blisterpakningen med Mix2Vial-sættet og skub spidsen på den blå adapterdel <b>lige ned</b> gennem vandhætteglassets prop.	
6.	Tag forsigtigt blisterpakningen væk fra Mix2Vial-sættet ved at holde i kanten og trække <b>lodret</b> opad. Sørg for kun at fjerne blisterpakningen og ikke Mix2Vial-sættet.	
7.	Stil <b>pulverhætteglasset</b> på et plant og fast underlag. Vend vandhætteglasset med det monterede Mix2Vial-sæt, og tryk spidsen på den gennemsigtige adapter del <b>lige ned</b> gennem proppen på pulverhætteglasset. Vandet flyder automatisk ned i pulverhætteglasset.	
8.	Tag med den ene hånd fat i den del af Mix2Vial-sættet, hvor pulverhætteglasset sidder, og tag med den anden hånd fat i den del, hvor vandhætteglasset sidder, og skru forsigtigt sættet fra hinanden. Bortskaf vandhætteglasset med den monterede blå Mix2Vial-adapter.	

<p>9. Roter forsigtigt pulverhætteglasset med den monterede transparente adapter, indtil pulveret er helt opløst. Ryst ikke glasset. Inspicer for partikler og misfarvning før administration. Opløsninger med synlige partikler eller som er uklare må ikke anvendes.</p>	 <p style="text-align: right;">9</p>
<p>10. Træk luft ind i en tom, steril sprøjte. Hold pulverhætteglasset lodret og skru sprøjten på Mix2Vial-sættet Luer-lås. Sprøjt luft ind i pulverhætteglasset.</p>	
<p>11. Mens sprøjtens stempel holdes trykket ind, vendes bunden i vejret på pulverhætteglasset med sæt og sprøjte. Træk opløsningen ind i sprøjten ved langsomt at trække stemplet tilbage.</p>	 <p style="text-align: right;">11</p>
<p>12. Når al opløsning er overført til sprøjten, hold da godt fast i sprøjtecyklinderen (mens stemplet vender nedad) og afmonter den transparente Mix2Vial adapter fra sprøjten ved at skru den mod uret. Hold sprøjten opad, og tryk på stemplet, indtil der ikke er mere luft i sprøjten.</p>	 <p style="text-align: right;">12</p>
<p>13. Anlæg staseslange om armen.</p>	
<p>14. Bestem indstikssted og rengør dette med en antiseptisk swab.</p>	
<p>15. Stik kanylen ind i venen, og fastgør venepunkturslangen med plaster.</p>	
<p>16. Lad blod flyde tilbage til den åbne ende af venepunkturslangen, og fastgør dernæst sprøjten med opløsningen. Sørg for at der ikke kommer blod ind i sprøjten.</p>	
<p>17. Fjern stasen.</p>	
<p>18. Indsprøjt opløsningen i en vene i løbet af 2-5 minutter, mens du holder øje med kanylens position. Infusionshastigheden bør afstemmes efter patientens velbefindende, men må ikke være hurtigere end maksimalt 2 ml/min.</p>	
<p>19. Hvis en yderligere dosis er nødvendig, brug da en ny sprøjte med pulver opløst som angivet ovenfor.</p>	
<p>20. Hvis yderligere dosis ikke er nødvendig, fjernes venepunkturslangen og sprøjte. Hold en swab fast imod indstiksstedet i ca. 2 minutter, med patientens arm strakt ud. Til slut lægges en lille kompressionsforbinding på såret.</p>	

## **Bilag IV**

### **Videnskabelige konklusioner**

Lægemidlet er ikke længere autoriseret



## Videnskabelige konklusioner

Behandling af kongenit hæmofili er på nuværende tidspunkt baseret på profylaktisk eller behovsbestemt erstatningsterapi med koagulationsfaktor VIII (FVIII). Produkter til FVIII-erstatningsterapi kan generelt inddeles i to brede grupper: plasmaderiveret FVIII (pdFVIII) og rekombinant FVIII (rFVIII). Der er godkendt en lang række enkeltprodukter med pdFVIII og rFVIII til anvendelse i EU.

En vigtig komplikation ved FVIII-behandling er dannelse af IgG-alloantistoffer (inhibitorer), som neutraliserer aktiviteten af FVIII, hvorved blødningskontrollen mistes. Patienter, der har dannet inhibitorer, behøver omhyggelig individuel behandling og kan være behandlingsresistente.

Både med pdFVIII og rFVIII kan behandlingen medføre dannelse af inhibitorer (som, ved testning med Nijmegen-metoden i Bethesda-assayet, er defineret som  $\geq 0,6$  Bethesda-enheder (BU) for en "lavtiter"-inhibitor og  $> 5$  BU for en "højtiter"-inhibitor).

Hos hæmofili-A patienter, der får FVIII-produkter, forekommer inhibitordannelse hovedsagelig hos tidligere ubehandlede patienter eller minimalt behandlede patienter i de første 50 eksponeringsdage af behandlingen. Hos tidligere behandlede patienter (PTP) er der mindre tendens til forekomst af inhibitorer.

De kendte risikofaktorer for inhibitordannelse kan inddeles i patientrelaterede og behandlingsrelaterede faktorer:

- Til patientrelaterede risikofaktorer hører mutation af F8-genet, hæmofiliens sværhedsgrad, etnicitet, familiær anamnese vedrørende inhibitordannelse, og muligvis HLA-DR-konstitution (Human Leukocyt Antigen-antigen D-relateret konstitution).
- Til behandlingsrelaterede faktorer hører eksponeringens intensitet og antal eksponeringsdage, idet behovsrelateret behandling medfører større risiko end profylakse, især i forbindelse med faresignaler såsom traumer eller operationer; også ung alder ved første behandling medfører højere risiko.

Det er fortsat usikkert, om der er væsentlig forskel i risikoen for inhibitordannelse mellem forskellige typer FVIII-erstatningsprodukter. Forskelle mellem produkterne i hver FVIII-klasse og deraf betingede forskelle i risiko mellem de enkelte produkter er biologisk sandsynlige. PdFVIII- klassen består af produkter med eller uden Von Willebrand-faktor (VWF), og produkter med VWF indeholder forskellige mængder af VWF. Visse eksperimentelle undersøgelser har peget på, at VWF spiller en rolle ved at beskytte FVIII-epitoper mod at blive genkendt af de antigenpræsenterende celler, hvorved immunogeniciteten mindskes. Dette forbliver dog teoretisk. VWF findes ikke i rFVIII, men der er betydelig heterogenitet inden for rFVIII-klassen, f.eks. som følge af forskelle i de anvendte fremstillingsprocesser, og der er fremstillet en lang række produkter fra forskellige fremstillere i løbet af de sidste 20 år. Disse forskelle i fremstillingsproces (herunder de forskellige cellelinjer, anvendt til at fremstille rFVIII-produkterne) kan teoretisk føre til forskelle i immunogenicitet.

I maj 2016 offentliggjordes en åben, randomiseret, kontrolleret undersøgelse til sammenligning af forekomsten af inhibitorer i de to klasser (pdFVIII- og rFVIII-produkter) i New England Journal of Medicine<sup>1</sup>. Denne undersøgelse er kendt som SIPPET-undersøgelsen ("Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers") (undersøgelse af inhibitorer hos småbørn, der eksponeres for plasmaprodukter). Den blev udført for at sammenligne den relative risiko for inhibitorer hos patienter, der behandles med hhv. pdFVIII og rFVIII. Undersøgelsen viste, at hos de patienter, der blev behandlet med rFVIII-produkter, var forekomsten af alle inhibitorer 87 % højere end hos dem,

<sup>1</sup> F. Peyvandi et al. "A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A" N Engl J Med. 2016 May 26;374(21):2054-64)

der blev behandlet med pdFVIII (som indeholdt VWF) (risikoforhold 1,87 med 95 % SI [1,17; 2,96]).

Den 6. juli 2016 foretog Paul-Ehrlich-instituttet i Tyskland foranlediget af lægemiddelovervågningsdata en indbringelse i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF, og anmodede PRAC om at vurdere den potentielle betydning af resultaterne af SIPPET-undersøgelsen for markedsføringstilladelse for relevante FVIII-produkter og fremsætte en anbefaling om, hvorvidt disse bør opretholdes, ændres, suspenderes eller inddrages, og hvorvidt der bør indføres risikominimeringsforanstaltninger. Indbringelsen vedrører risikoen for dannelse af inhibitorer hos tidligere ubehandlede patienter.

I tilslutning til den nylige offentliggørelse af SIPPET-undersøgelsen blev indehaverne af markedsføringstilladelse anmodet om at vurdere, hvilken potentiel betydning resultaterne af denne undersøgelse og andre relevante sikkerhedsdata vedrørende dannelse af inhibitorer hos tidligere ubehandlede patienter kan have for markedsføringstilladelsen for deres FVIII-produkt, herunder at overveje risikominimeringsforanstaltninger.

De ledende forfattere til SIPPET-undersøgelsen blev desuden opfordret til at besvare en række spørgsmål om undersøgelsesmetoderne og -resultaterne og fremlægge deres konklusioner på PRAC's plenarmøde i februar 2017. For at nå frem til sin konklusion tog PRAC ligeledes hensyn til oplysninger, der blev forelagt af de ledende forfattere af SIPPET-undersøgelsen under indbringelsen.

## **Klinisk diskussion**

### *Offentliggjorte observationsundersøgelser*

Svarene fra indehaverne af markedsføringstilladelse henviste til en række offentliggjorte observationsundersøgelser (bl.a. CANAL, RODIN, FranceCoag og UKHCDO), som skulle vurdere eventuelle forskelle i risiko for inhibitor dannelse mellem klasserne pdFVIII og rFVIII samt eventuel forskel i risiko for inhibitor dannelse mellem produkterne i rFVIII-klassen.

Disse undersøgelser har givet forskellige resultater og er behæftet med begrænsninger som følge af at være observationsundersøgelser, navnlig eventuel selektionsbias. Risikoen for inhibitor dannelse er multifaktoriel (bortset fra en eventuel formodet produktspecifik risiko), og ved sådanne undersøgelser har det ikke altid været muligt at indsamle oplysninger om relevante kovariater og tilpasse analyserne dertil; resterende konfundering udgør uundgåeligt en væsentlig usikkerhed. Desuden er der med tiden sket ændringer i fremstillingsprocessen for de enkelte produkter og i centrene respektive behandlingsregimer, hvorfor produkterne ikke altid er direkte sammenlignelige. Disse faktorer gør det udfordrende at kontrollere sådanne undersøgelser og fortolke resultaterne.

I CANAL-undersøgelsen<sup>2</sup> fandtes ingen tegn på en klasseforskel, herunder pdFVIII-produkter med betydelige mængder von Willebrand-faktor; for "klinisk relevante" inhibitorer var det justerede risikoforhold 0,7 (med 95 % SI [0,4; 1,1]), og for højtiterhæmmere ( $\geq 5$  BU) 0,8 (med 95 % SI [0,4; 1,3]).

I RODIN/Pednet undersøgelsen<sup>3</sup> fandtes heller ikke evidens for en klasseforskel i risikoen for inhibitor dannelse mellem alle pdFVIII vs. alle rFVIII; for "klinisk relevante" inhibitorer var det justerede risikoforhold 0,96 (med 95 % SI [0,62; 1,49]), og for højtiterhæmmere ( $\geq 5$  BU) 0,95 (95 % SI [0,56; 1,61]). Undersøgelsen viste imidlertid tegn på større risiko for inhibitorer (alle og

<sup>2</sup> <http://www.bloodjournal.org/content/109/11/4648.full.pdf>

<sup>3</sup> 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. - <http://www.bloodjournal.org/content/121/20/4046.full.pdf>

højtiter-) for 2. generations rFVIII octocog alfa (Kogenate FS/Helixate NexGen) end for 3. generations rFVIII octocog alfa (dette skyldtes udelukkende data for Advate).

I lighed med RODIN/Pednet blev der i UKHCDO-undersøgelsen fundet at være signifikant større risiko for inhibitorer (alle og højtiter-) med Kogenate FS/Helixate NexGen (2. generations rFVIII) end med Advate (3. generations rFVIII). Denne forskel blev dog ikke-signifikant, når man udelukkede patienter i Det Forenede Kongerige (også dem, der indgik i RODIN/Pednet-undersøgelsen). Der var desuden evidens for højere risiko med Refacto AF (endnu et 3. generations rFVIII) end med Advate, men kun for al inhibitor dannelse. Ligesom i UKHCDO-undersøgelsen fandtes der i FranceCoag-undersøgelsen ikke for noget rFVIII-produkt statistisk signifikant højere risiko end for Advate, når man udelukkede franske patienter (også dem, der indgik i RODIN/Pednet-undersøgelsen).

Forud for den aktuelle indbringelse blev det bemærket, at PRAC allerede havde overvejet konsekvenserne af RODIN/Pednet-, UKHCDO- og FranceCoag-undersøgelserne for EU-markedsføringstilladelsenerne for FVIII-produkter. I 2013 havde PRAC konkluderet, at resultaterne af RODIN/Pednet-undersøgelserne ikke var tilstrækkeligt substantielle til at underbygge en konklusion om, at Kogenate FS/Helixate NexGen var forbundet med højere risiko for dannelse af faktor VIII-inhibitorer end andre produkter. I 2016 havde PRAC gennemgået resultaterne af en meta-analyse af alle tre undersøgelser (RODIN/Pednet, UKHCDO og FranceCoag) og igen konkluderet, at den aktuelt foreliggende evidens ikke bekræfter, at Kogenate Bayer/Helixate NexGen er forbundet med højere risiko for faktor VIII-inhibitorer hos tidligere ubehandlede patienter end andre rekombinante faktor VIII-produkter.

#### *Undersøgelser sponsoreret af markedsføringstilladelsesindehaverne*

Markedsføringstilladelsesindehaverne forelagde en analyse af dannelsen af lav- og højinhibitortiter hos tidligere ubehandlede patienter med svær hæmofili A (FVIII <1%) i alle kliniske forsøg og observationsstudier, der var udført med deres produkter, sammen med en kritisk diskussion af disse undersøgelser begrænsninger.

Dataene var hentet fra en meget lang række forskelligartede undersøgelser for forskellige produkter og over tid. Mange af disse undersøgelser var små og ikke udformet specielt med henblik på at evaluere risikoen for inhibitor dannelse hos tidligere ubehandlede patienter med svær hæmofili A. Undersøgelserne var for størstedelen enkeltarmede og tilvejebringer ikke data til en komparativ analyse (hverken mellem pdFVIII og rFVIII som klassevurdering, eller inden for rFVIII-klassen). Beregningerne af inhibitorandelen for de enkelte produkter i disse undersøgelser er dog stort set i overensstemmelse med resultaterne fra store observationsstudier.

I de større og mere relevante undersøgelser vedrørende pdFVIII-produkter lå den observerede hyppighed af inhibitor dannelse (ofte ikke angivet som høj- eller lavtiter) i området 3,5-33 %, for størstedelen 10-25 %. I mange tilfælde blev der imidlertid givet for få oplysninger om metoder, patientpopulationer og inhibitorernes art til, at oplysningerne kan vurderes i sammenhæng med nyere orientliggjorte data. For de fleste rFVIII-produkter foreligger der nyere og mere relevante oplysninger fra kliniske forsøg hos tidligere ubehandlede patienter. I disse undersøgelser er hyppigheden af inhibitorer mellem 15 og 38 % for alle inhibitorer og mellem 9 og 22,6 % for højtiter-inhibitorer, altså i området "meget almindelig".

PRAC tog ligeledes hensyn til foreløbige resultater, som markedsføringstilladelsesindehaverne havde indsendt fra igangværende undersøgelser fra CSL (CRD019\_5001) og Bayer (Leopold KIDS, 13400, del B.).

PRAC gennemgik endvidere kliniske undersøgelser og den videnskabelige litteratur for *de novo*-inhibitorer hos tidligere behandlede patienter. Analysen viste, at hyppigheden af inhibitor dannelse er meget lavere hos tidligere behandlede end hos tidligere ubehandlede patienter. De foreliggende

data viste, at hyppigheden i mange undersøgelser, herunder EUHASS-registeret (Iorio A, 2017<sup>4</sup>, Fischer K, 2015<sup>5</sup>), kunne klassificeres som "ikke almindelig".

#### *SIPPET-undersøgelsen*

SIPPET-undersøgelsen var en åben, randomiseret multinational multicenterundersøgelse af forekomsten af neutraliserende alloantistoffer hos patienter med svær kongenit hæmofili A (FVIII-koncentration i plasma <1 %) ved anvendelse af enten pdFVIII- eller rFVIII-koncentrat. Egnede patienter (<6 år, hankøn, alvorlig hæmofili A, ingen tidligere behandling med et FVIII-koncentrat eller kun minimal behandling med blodkomponenter) blev inkluderet fra 42 centre. I undersøgelsen vurderedes som primært og sekundært udfald hhv. forekomsten af alle inhibitorer ( $\geq 0,4$  BU/ml) og forekomsten af højtiter-inhibitorer ( $\geq 5$  BU/ml).

Der blev dannet inhibitorer hos 76 patienter, heraf 50 med højtiter-inhibitorer ( $\geq 5$  BU). Der blev dannet inhibitorer hos 29 af de 125 patienter, der blev behandlet med pdFVIII (20 af patienterne havde højtiter-inhibitorer), og hos 47 af de 126 patienter, der blev behandlet med rFVIII (30 af patienterne havde højtiter-inhibitorer). Den kumulative forekomst af alle inhibitorer var 26,8 % (95 % SI [18,4; 35,2]) for pdFVIII, og 44,5 % (95 % SI [34,7; 54,3]) for rFVIII; den kumulative forekomst af højtiter-inhibitorer var henholdsvis 18,6 % (95 % SI [11,2; 26,0]) og 28,4 % (95 % SI [19,6; 37,2]). I Cox-regressionsmodeller for det primære endepunkt alle inhibitorer var rFVIII forbundet med en 87 % højere forekomst end pdFVIII (risikoforhold 1,87 med 95 % SI [1,17; 2,96]). Denne sammenhæng iagttoges konsekvent ved flerdimensional analyse. For højtiter-inhibitorer var risikoforholdet 1,69 med 95 % SI [0,96; 2,98]).

#### *Ad hoc-ekspertgruppemøde*

PRAC gennemgik synspunkter, der var udtrykt af eksperter på et ad hoc-møde. Ekspertgruppen var af den opfattelse, at de relevante foreliggende data ikke er taget i betragtning. Ekspertgruppen udtrykte, at der behøves yderligere data for at fastslå, om der er klinisk relevante forskelle i hyppigheden af inhibitor dannelse mellem forskellige faktor VIII-produkter, og at sådanne data principielt bør indsamles separat for hvert enkelt produkt, da graden af immunogenicitet vanskeligt kan generaliseres på tværs af produktkategorierne (dvs. rekombinant vs. plasmaderiveret).

Blandt eksperterne var der desuden enighed om, at graden af forskellige produkters immunogenicitet overordnet var tilstrækkeligt beskrevet med de af PRAC foreslåede ændringer af produktresuméet, der fremhæver den kliniske relevans af inhibitor dannelse (især lavtiter- vs. højtiter-inhibitorer) samt hyppigheden "meget almindelig" hos tidligere ubehandlede patienter og "ikke almindelig" hos tidligere behandlede patienter. Eksperterne foreslog desuden undersøgelser til yderligere karakterisering af de immunogene egenskaber af faktor VIII-lægemidler (f.eks. mekanistiske undersøgelser og observationsundersøgelser).

## **Diskussion**

PRAC fandt, at SIPPET-undersøgelsen i kraft af, at den er en prospektiv, randomiseret undersøgelse, har undgået mange af de designbetingede begrænsninger ved de observationsundersøgelser og registerbaserede undersøgelser, der hidtil er udført til evaluering af risikoen for inhibitor dannelse hos tidligere ubehandlede patienter. PRAC finder imidlertid, at der er

<sup>4</sup> Iorio A, Barbara AM, Makris M, Fischer K, Castaman G, Catarino C, Gilman E, Kavakli K, Lambert T, Lassila R, Lissitchkov T, Mauser-Bunschoten E, Mingot-Castellano ME0, Ozdemir N1, Pabinger J, Parra R1, Pasi J, Peerlinck K, Rauch A6, Roussel-Robert V, Serban M, Tagliaferri A, Windyga J, Zanon E: Natural history and clinical characteristics of inhibitors in previously treated haemophilia A patients: a case series. *Haemophilia*. 2017 Mar;23(2):255-263. doi: 10.1111/hae.13167. Epub 2017 Feb 15.

<sup>5</sup> Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, Calizzani G, Gatt A, Lambert T, Windyga J, Iorio A, Gilman E, Makris M; EUHASS participants Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost*. 2015 May;113(5):968-75. doi: 10.1160/TH14-10-0826. Epub 2015 Jan 8.

usikkerheder omkring SIPPET-undersøgelsens resultater, som udelukker en konklusion om, at risikoen for inhibitor dannelse hos tidligere ubehandlede patienter er højere ved behandling med rFVIII-produkter end med de pdFVIII-produkter, der er anvendt i denne kliniske undersøgelse; dette uddybes nærmere i det følgende:

- Analyse af SIPPET giver ikke mulighed for produktspecifikke konklusioner, da undersøgelsen kun omhandler visse få FVIII-produkter. Undersøgelsens design og styrke var ikke beregnet til at generere tilstrækkelige produktspecifikke data og derved drage konklusioner om risikoen for inhibitor dannelse med de enkelte produkter. Navnlig fik kun 13 patienter (10 % af FVIII-armen) et tredjegerations rFVIII-produkt. Trods den manglende substantielle evidens til underbygning af forskelle i risici mellem forskellige rFVIII-produkter kan forskelle i risiko dog ikke udelukkes, da der er tale om en sammensat produktklasse med forskelle i sammensætning og formulering. Der er derfor stor usikkerhed forbundet med at ekstrapolere resultaterne af SIPPET til hele rFVIII-klassen, især til senere godkendte rFVIII-produkter, der ikke er omfattet af SIPPET-undersøgelsen.
- SIPPET-undersøgelsen har metodologiske begrænsninger, navnlig usikkerheden om, hvorvidt randomiseringsprocessen (blokstørrelse på 2) kan have indført selektionsbias i undersøgelsen.
- Der var desuden afvigelser fra den endelige protokol og statistiske analyseplan. Forbeholdene vedrørende statistikken består i, at der ikke er offentliggjort en præspecificeret primæranalyse, og at undersøgelsen blev standset tidligt efter offentliggørelsen af RODIN-undersøgelsen som tegn på, at Kogenate FS kan være forbundet med øget risiko for inhibitor dannelse. Skønt dette kunne være undgået, øger tidlig afslutning af en åben undersøgelse muligheden for investigator-bias og sandsynligheden for at registrere en virkning, der ikke er til stede.
- Behandlingsregimerne i EU er forskellige fra dem, der er anvendt i SIPPET-undersøgelsen. Dette sætter spørgsmålstegn ved undersøgelsens relevans for klinisk praksis i EU (og dermed for produkterne omfattet af denne procedure). Det er usikkert, om resultaterne af SIPPET kan ekstrapoleres til risikoen for inhibitorer hos tidligere ubehandlede patienter ved den nuværende kliniske praksis i EU, eftersom der i tidligere undersøgelser er udtrykt formodning om, at behandlingsform og -intensitet er risikofaktorer for inhibitor dannelse. Det må anses for vigtigt, at den godkendte dosering i EU-produktresuméerne ikke omfatter modificeret profylakse (som defineret i SIPPET-undersøgelsen), og at det er uklart, i hvilket omfang den tilsyneladende ulige vægt i de uspecificerede andre kombinationer af behandlingsformer har påvirket resultaterne af SIPPET. Det er således usikkert, om den forskel i risikoen for inhibitor dannelse, der er iagttaget i SIPPET-undersøgelsen, ville ses hos patientpopulationer, der behandles efter rutinen i andre lande med en anden behandlingsform (dvs. primær profylakse) end den, der er anvendt i undersøgelsen. Denne usikkerhed ophæves ikke helt af de supplerende præciseringer, der er givet af SIPPET-forfatterne.

Efter at have taget hensyn til ovennævnte resultater fra SIPPET, den offentliggjorte litteratur og alle oplysninger fra markedsføringstilladelsesindehaverne samt synspunkterne udtrykt af eksperterne på *ad hoc*-ekspertmødet, konkluderede PRAC:

- at inhibitor dannelse er en kendt risiko med både pdFVIII- og rFVIII-produkter, og at der, skønt der i de kliniske undersøgelser for visse enkeltprodukter er udpeget et begrænset antal tilfælde af inhibitor dannelse, typisk er tale om små undersøgelser med metodiske begrænsninger, eller undersøgelser med et design, der ikke er velegnet til at vurdere denne risiko,

- at FVIII-produkter er forskelligartede, og at det ikke kan udelukkes, at der er forskelle mellem de enkelte produkter i hyppigheden af inhibitor dannelse,
- at der i de enkelte undersøgelser er stor spredning i graden af inhibitor dannelse på tværs af produkterne, men at direkte sammenligning af undersøgelsesresultaterne er tvivlsom pga. forskelligartetheden af undersøgelsesmetoder og patientpopulationer over tid,
- SIPPET-undersøgelsens design var ikke beregnet til at vurdere risikoen for inhibitor dannelse for de enkelte produkter, og undersøgelsen omfattede kun et begrænset antal FVIII-produkter. På grund af produkternes forskelligartethed er der stor usikkerhed forbundet med at ekstrapolere resultaterne af undersøgelser, som kun har vurderet klassevirkninger, til enkeltprodukter, navnlig dem (herunder nyligt godkendte), som ikke er omfattet af sådanne undersøgelser,
- endelig at størstedelen af de undersøgelser, der vurderer forskelle mellem klasser af FVIII-produkter hvad angår risikoen for inhibitor dannelse, hidtil har været behæftet med en række potentielle metodologiske begrænsninger, og at der på grundlag af de gennemgåede tilgængelige data ikke er sammenhængende, klar evidens for forskelle i relativ risiko mellem klasser af FVIII-produkter. Det må specielt bemærkes, at resultaterne af SIPPET-undersøgelsen samt af de enkelte kliniske forsøg og observationer, der indgår i besvarelsene fra markedsføringstilladelsesindehaverne, ikke er tilstrækkelige til at bekræfte gennemgående statistisk og klinisk meningsfulde forskelle i inhibitorrisiko mellem produktklasserne rFVIII og pdFVIII.

På ovenstående baggrund anbefalede PRAC følgende ajourføringer af produktresuméets pkt. 4.4, 4.8 og 5.1 og indlægssedlens afsnit 2 og 4 for FVIII-produkter, der er indiceret til behandling og forebyggelse af blødning hos patienter med hæmofili A (Xongenit faktor VIII-mangel):

- Produktresuméets pkt. 4.4 ændres med tilføjelse af en advarsel om den kliniske vigtighed af at overvåge patienter for dannelse af FVIII-inhibitorer (med særlig advarsel om de kliniske konsekvenser af lavtiter- sammenlignet med højtiter-inhibitorer).
- Vedrørende produktresuméets pkt. 4.8 og 5.1 bemærkede PRAC, at der for indeværende er adskillige FVIII-produkter, som henviser til undersøgelsesresultater, der ikke giver mulighed for en endelig konklusion om inhibitorrisikoen for de enkelte produkter. Da evidensen peger på, at alle produkter indeholdende humant FVIII indebærer risiko for inhibitor dannelse, skal sådanne udsagn fjernes. De foreliggende data underbygger, at hyppigheden af FVIII-inhibitor dannelse ligger i intervallerne "meget almindelig" og "ikke almindelig" for henholdsvis tidligere ubehandlede og tidligere behandlede patienter. PRAC anbefaler derfor, at produktresuméerne rettes ind efter disse hyppigheder, medmindre det begrundes med produktspecifikke data. For produkter, for hvilke pkt. 4.2 indeholder følgende udsagn vedrørende tidligere ubehandlede patienter: "*Tidligere ubehandlede patienter. Sikkerheden og virkningen af {(sær)navn} hos tidligere ubehandlede patienter er endnu ikke fastlagt. Der foreligger ingen data.* >), bør ovennævnte hyppighed for tidligere ubehandlede patienter ikke anføres. I relation til pkt. 5.1 bør enhver henvisning til undersøgelserne af inhibitor dannelse hos tidligere ubehandlede patienter og tidligere behandlede patienter slettes, medmindre undersøgelserne er udført i overensstemmelse med en pædiatrisk undersøgelsesplan eller giver substantiel evidens for en hyppighed af inhibitorer, der hos tidligere ubehandlede patienter er mindre end "*meget almindelig*" eller hos tidligere behandlede patienter forskellig fra "ikke almindelig" (som fastlagt i bilagene til PRAC's vurderingsrapport).

I tilslutning til vurderingen af samtlige besvarelser fra indehaveren af markedsføringstilladelsen for susoctocog alfa (Obizur) er PRAC af den opfattelse, at resultatet af denne artikel 31-indbringelsesprocedure ikke bør finde anvendelse på dette produkt på baggrund af indikationen for

Obizur (erhvervet hæmofili A som følge af inhibitor-antistoffer mod endogen FVIII) og forskellen i målpopulation.

### **Benefit/risk-forhold**

Baseret på den nuværende evidens fra SIPPET-undersøgelsen samt data fra de enkelte kliniske undersøgelser og observationsundersøgelser, der er indeholdt i besvarelserne fra markedsføringstilladelsesindehaverne, og de synspunkter, der er udtrykt af eksperterne på *ad hoc*-ekspertmødet, var der i PRAC enighed om, at den nuværende evidens ikke giver klar og sammenhængende evidens for en statistisk og klinisk meningsfuld forskel i inhibitorrisiko mellem rFVIII- og pdFVIII-produkter. Der kan ikke drages konklusioner om VWF's rolle i beskyttelsen mod inhibitor dannelse.

I betragtning af disse produkters forskelligartethed kan det ikke udelukkes, at visse enkeltprodukter i igangværende eller fremtidige undersøgelser af tidligere ubehandlede patienter vil blive kædet sammen med øget risiko for inhibitor dannelse,

I de enkelte undersøgelser er der hos tidligere ubehandlede patienter påvist en bred vifte af hyppigheder af inhibitor dannelse med forskellige produkter, og SIPPET-undersøgelsens design var ikke beregnet til at skelne mellem de enkelte produkter i hver klasse. På grund af meget forskellige undersøgelsesmetoder og patientpopulationer, som er undersøgt over tid, og de usammenhængende resultater af undersøgelserne fandt PRAC, at evidensen som helhed ikke underbygger en konklusion om, at rekombinante faktor VIII-lægemidler som klasse medfører større risiko for inhibitor dannelse end klassen deriveret af plasma.

PRAC bemærkede desuden, at for adskillige FVIII-produkter her viser den nuværende produktinformation til undersøgelsesresultater, som ikke tillader en definitiv konklusion om inhibitorrisikoen for de enkelte produkter. Da de foreliggende data underbygger, at alle produkter med human FVIII medfører risiko for inhibitor dannelse med hyppigheden "meget almindelig" og "ikke almindelig" for henholdsvis tidligere ubehandlede og tidligere behandlede patienter, anbefaler PRAC, at produktresuméerne rettes ind efter disse hyppigheder, medmindre det er underbygget med produktspecifikke data.

På ovenstående baggrund konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for faktor VIII-produkter, der er indiceret til behandling og forebyggelse af blødning hos patienter med hæmofili A (kongenit faktor VIII-mangel) fortsat er positivt under forudsætning af, at der foretages de vedtagne ændringer af produktinformationen (produktresuméets pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

### **Fornyede overvejelserprocedure**

Efter vedtagelse af PRAC's anbefaling på PRAC's møde i maj 2017 gav markedsføringstilladelsesindehaveren LFB Biomedicaments udtryk for at være uenig i PRAC's indledende anbefaling.

På baggrund af den detaljerede begrundelse fremlagt af markedsføringstilladelsesindehaveren foretog PRAC en fornyet overvejelse af de foreliggende data i forbindelse med den fornyede overvejelse.

### **PRAC's diskussion om begrundelsen for fornyede overvejelser**

SIPPET-undersøgelsens design var ikke beregnet til at vurdere risikoen for inhibitor dannelse for de enkelte produkter, og undersøgelsen omfattede kun et begrænset antal FVIII-produkter. På grund af produkternes forskelligartethed er der stor usikkerhed forbundet med at ekstrapolere resultaterne af undersøgelser, som kun har vurderet klassevirkninger, til enkeltprodukter, navnlig dem (herunder nyligt godkendte), som ikke er omfattet af sådanne undersøgelser. Resultaterne af SIPPET-undersøgelsen såvel som af de enkelte kliniske forsøg og observationsundersøgelser er ikke

tilstrækkelige til at bekræfte gennemgående statistisk og klinisk betydningsfulde forskelle i inhibitorrisiko mellem produktklasserne rFVIII og pdFVIII.

Overordnet fastholder PRAC som sine konklusioner, at pkt. 4.8 i produktresuméet bør indeholde standardiserede oplysninger om hyppigheden for FVIII-produkter hos tidligere ubehandlede og tidligere behandlede patienter, medmindre der for et specifikt lægemiddel er påvist et andet hyppighedsområde gennem substantielle kliniske undersøgelser, for hvilke resultaterne sammenfattes i pkt. 5.1.

### **Samråd med eksperter**

PRAC rådførte sig ved et ad hoc-ekspertmøde om visse af de aspekter, der indgik i den detaljerede begrundelse fra LFB Biomedicaments.

Overordnet støttede ekspertgruppen PRAC's indledende konklusioner og fandt, at de forenede produktoplysninger giver tilstrækkelige oplysninger til at informere forskere og patienter om risikoen for inhibitor dannelse. Der blev ikke anbefalet yderligere kommunikation af risikofaktorer for inhibitor dannelse ud over produktinformationen, eller yderligere risikominimeringsforanstaltninger.

Gruppen fandt desuden, at der ikke bør angives specifikke data om hyppigheden af inhibitorer i produktresuméet for hvert produkt, da de foreliggende undersøgelser ikke har tilstrækkelig styrke til, at der kan drages præcise konklusioner om den absolutte hyppighed for hvert produkt eller om den relative hyppighed af inhibitorer for forskellige produkter.

Eksperterne understregede, at der bør tilskyndes til samarbejde mellem den akademiske verden, industrien og tilsynsmyndighederne med henblik på at indsamle harmoniserede data ved hjælp af registre.

### **PRAC's konklusioner**

I fortsættelse af den indledende vurdering og proceduren for fornyet overvejelse fastholder PRAC sin konklusion om, at benefit/risk-forholdet for humanplasmaafledte og rekombinante koagulationsfaktor VIII-lægemidler fortsat er gunstigt, forudsat at der foretages de vedtagne ændringer i produktinformationen (produktresuméets pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

PRAC vedtog en henstilling den 1. september 2017, som derefter blev behandlet af CHMP i overensstemmelse med artikel 107k i direktiv 2001/83/EF.

### **Samlet resumé af PRAC's videnskabelige vurdering**

Eftersom:

- PRAC behandlede proceduren i henhold til artikel 31 i direktiv 2001/83/EF på foranledning af lægemiddelovervågningsdata for lægemidler, der indeholder humanplasmaderiveret og rekombinant koagulationsfaktor VIII (se bilag I og bilag A),
- PRAC vurderede samtlige indsendte data vedrørende risikoen for inhibitor dannelse for klasserne rekombinante og plasmaderiverede FVIII-produkter hos tidligere ubehandlede patienter. Hertil hørte offentliggjort litteratur (SIPPET-undersøgelsen<sup>6</sup>), data genereret i individuelle kliniske undersøgelser og en række observationsundersøgelser indsendt af markedsføringstilladelsesindehaverne, herunder data fra store multicenterkohorteundersøgelser, data indsendt af de nationale kompetente myndigheder i EU-medlemsstaterne og besvarelser fra forfatterne til SIPPET-undersøgelsen. PRAC overvejede desuden begrundelsen fra LFB Biomedicaments for dettes anmodning om fornyet

<sup>6</sup> Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. The New England journal of medicine 2016 May 26;374(21):2054-64



overvejelse af PRAC's henstilling, og synspunkterne på to ekspertmøder afholdt den 22. februar og 3. august 2017,

- PRAC bemærkede, at SIPPET-undersøgelsens design ikke var beregnet til at vurdere risikoen for inhibitor dannelse for de enkelte produkter og kun omfattede et begrænset samlet antal FVIII-produkter. Som følge af produkternes forskelligartethed er der betydelig usikkerhed forbundet med at ekstrapolere resultaterne af undersøgelser, der kun vurderer klassevirkninger, til de enkelte produkter, navnlig dem, der ikke er omfattet af sådanne undersøgelser,
- PRAC fandt desuden, at de hidtidige undersøgelser er behæftet med en række metodologiske begrænsninger, og at de foreliggende data alt i alt ikke udgør klar og konsekvent evidens for at antage, at der er forskelle i relativ risiko mellem FVIII-produktklasserne. Navnlig er resultaterne af SIPPET-undersøgelsen såvel som af de enkelte kliniske forsøg og observationsstudier, der indgår i besvarelsene fra markedsføringstilladelse indehaverne, ikke tilstrækkelige til at bekræfte vedholdende statistisk og klinisk betydningsfulde forskelle i inhibitorrisiko mellem produktklasserne rFVIII og pdFVIII. I betragtning af disse produkters forskelligartethed kan det ikke udelukkes, at visse enkeltprodukter i igangværende eller fremtidige PUP-undersøgelser vil blive kædet sammen med øget risiko for inhibitor dannelse,
- PRAC bemærkede, at virkningen og sikkerheden er godtgjort for faktor VIII-produkter, der er indiceret til behandling og profylakse af blødning hos patienter med hæmofili A. Ud fra de foreliggende data fandt PRAC, at der behøves ajourføringer af produktresuméet for FVIII-produkterne: pkt. 4.4 bør ændres ved tilføjelse af en advarsel om den kliniske vigtighed af at overvåge patienterne for dannelse af FVIII-inhibitorer. Vedrørende produktresuméets pkt. 4.8 og 5.1 bemærkede PRAC, at der er adskillige FVIII-produkter, som for indeværende henviser til data vedrørende undersøgelsesresultater, der ikke giver mulighed for en definitiv konklusion om inhibitorrisikoen for de enkelte produkter. Resultater af kliniske undersøgelser, som ikke er tilstrækkeligt substantielle (f.eks. som følge af metodologiske begrænsninger), bør ikke afspejles i produktinformationen for FVIII-produkter. PRAC anbefalede, at produktinformationen ændres i overensstemmelse hermed. Da de foreliggende data desuden underbygger, at hyppigheden af FVIII-inhibitor dannelse ligger i området "meget almindelig" og "ikke almindelig" for henholdsvis tidligere ubehandlede og tidligere behandlede patienter, anbefalede PRAC, at produktresuméerne rettes ind efter disse hyppigheder, medmindre det er underbygget med produktspecifikke data,

konkluderede PRAC, at benefit/risk-forholdet for humanplasmaderiverede og rekombinante koagulationsfaktor VIII-holdige lægemidler fortsat er gunstigt, og anbefalede ændringer i betingelserne for markedsføringstilladelserne.

#### **CHMP's udtalelse**

Efter gennemgang af PRAC's henstilling tilslutter CHMP sig henstillingens overordnede konklusioner og begrundelse.