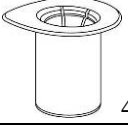
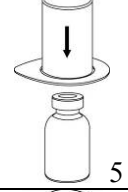
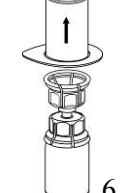
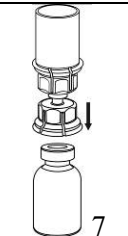


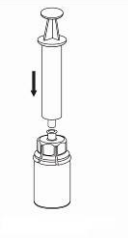
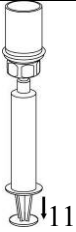



Juhised Helixate NexGen'i manustamiskõlblikuks muutmiseks ja manustamiseks, kasutades Mix2Vial adapterit

1.	Peske käsi hoolikalt seebi ja sooja veega.	
2.	Soojendage mõlemat avamata viaali oma peopesades sobiva temperatuurini (mitte üle 37 °C).	
3.	Enne Mix2Vial'i pakendi avamist eemaldage ravimit ja lahustit sisaldavatel viaalidel äratõmmatavad korgid, puhastage kummikorgid antiseptilise lahusega ning laske neil kuivada.	
4.	Avage Mix2Vial'i pakend, eemaldades sellelt kate. Ärge võtke Mix2Vial'i blisterpakendist välja!	
5.	Asetage lahustit sisaldav viaal tasasele puhtale pinnale ja hoidke seda tugevalt kinni. Võtke blisterpakend ja selles olev Mix2Vial ning alla vajutades lükake sinise adapteri terav ots läbi lahustiviaali kummikorgi.	
6.	Hoides kinni blisterpakendi servast, eemaldage see vertikaalsuunas tõmmates ettevaatlikult Mix2Vial'ilt. Veenduge, et tõmbate ära ainult blisterpakendi, mitte Mix2Vial'i.	
7.	Asetage ravimit sisaldav viaal tasasele kindlale pinnale. Pöörake Mix2Vial'iga lahustiviaal tagurpidi ja lükake selle lähipaisev adapteri terav ots alla vajutades läbi ravimit sisaldava viaali korgi. Lahusti voolab automaatselt ravimiviaali.	
8.	Võtke ühe käega kinni Mix2Vial komplekti ravimi poolsest otsast ja teise käega lahusti poolsest otsast ning vastupäeva keerates eraldage komplekt ettevaatlikult kaheks osaks. Visake sinise Mix2Vial adapteriga lahustiviaal ära.	
9.	Keerutage ettevaatlikult lähipaistva adapteriga ravimiviaali, kuni aine on täielikult lahustunud. Ärge loksutage. Enne manustamist kontrollige lahust visuaalselt tahkete osakeste ja värvimuutuse suhtes. Ärge kasutage lahust, kui see sisaldab nähtavaid osakesi või on hägune.	
10.	Tõmmake tühja steriilsesse süstlasse õhk. Asetage ravimiviaal püsti ja ühendage süstal päripäeva keerates Mix2Vial'i Luer-lock ühendusega. Süstige õhk ravimiviaali.	

<p>11. Hoides süstla kolbi alla surutuna, pöörake süsteem tagurpidi ja tõmmake lahus süstlasse, tõmmates kolbi aeglaselt tagasi.</p>	
<p>12. Kui lahus on süstlasse tõmmatud, hoidke tugevalt süstla silindrist (hoides süstla kolbi suunaga allapoole) ja eemaldage vastupäeva keerates süstla küljest läbipaistev Mix2Vial'i adapter. Hoides süstalt püsti vajutage kolvile, kuni kogu õhk on süstlast väljutatud.</p>	
<p>13. Asetage käele žgutt.</p>	
<p>14. Tehke kindlaks süstekoht ja puhastage nahk alkoholilapiga.</p>	
<p>15. Punkteerige veen ja kinnitage plaastri abil veenipunktsiooni komplekt.</p>	
<p>16. Laske verel voolata tagasi veenipunktsiooni komplekti lahtise otsa kaudu seejärel kinnitage lahust sisaldav süstal. Veenduge, et süstlasse ei satuks verd.</p>	
<p>17. Eemaldage žgutt.</p>	
<p>18. Jälgides nõela asendit, süstige lahus 2...5 minuti jooksul veeni. Manustamiskiirus peaks sõltuma teie enesetundest, kuid see ei tohi olla kiirem kui 2 ml minutis.</p>	
<p>19. Kui on vaja manustada veel üks annus, kasutage uut süstalt ja lahustage ravim eespool toodud juhiste järgi.</p>	
<p>20. Kui rohkem annuseid ei ole vaja manustada, eemaldage veenipunktsiooni komplekt ja süstal. Hoidke marlipatja tugevasti süstekohtal, väljasirutatud käsivarrel ligikaudu 2 minutit. Viimasena siduge süstekoht väikese rõhksidemega, vajadusel kinnitage plaaster.</p>	

Ravimite müügilõppemise lõppenu

IV LISA
TEADUSLIKUD JÄRELDUSED

Ravimil on müügiluba lõppenud

Teaduslikud järeldused

Kaasasündinud hemofiilia ravi põhineb praegu profülaktilisel või vajaduspõhisel asendusravil VIII hüübimisfaktoriga (FVIII). FVIII-asendusravi jaguneb üldiselt kahte suurde ravimiklassi: plasmapäritolu FVIII (pdFVIII) ja rekombinantne FVIII (rFVIII). Euroopa Liidus on kasutamiseks heaks kiidetud suur valik pdFVIII- ja rFVIII-ravimeid.

FVIII-ravi oluline tüsistus on FVIII toimet neutraliseerivate IgG-alloantikehade (inhibiitorite) teke, mis põhjustab verejookse reguleeriva toime kadumise. Inhibiitoritega patsientide ravi vajab hoolikat individuaalset lähenemist ja need patsiendid ei pruugi ravile reageerida.

Inhibiitorid võivad tekkida nii pdFVIII- kui ka rFVIII-raviga. Inhibiitoreid määratakse Bethesda inhibiitoritestis Nijmegeni meetodiga ja tulemus $\geq 0,6$ Bethesda ühikut (BU) tähendab madalas tiitris inhibiitoreid ja > 5 BU kõrges tiitris inhibiitoreid.

FVIII-ravimitega ravitavatest A-hemofiiliaga patsientidest tekivad inhibiitorid tavaliselt varem ravimata patsientidel või minimaalselt ravi saanud patsientidel, kelle ravi kestus ei ole veel ületanud 50 ekspositsioonipäeva. Inhibiitorite teke varem ravitud patsientidel on vähem tõenäoline.

Inhibiitorite tekke teadaolevad riskitegurid jagunevad patsiendi ja raviga seotud teguriteks.

- Patsiendiga seotud riskitegurid on näiteks F8 geenimutatsioon, hemofiilia raskusaste, etniline päritolu, inhibiitorite teke perekonnaanamneesis ja võib-olla ka HLA-DR esinemine (inimese leukotsütaarne antigeen, D-antigeeniga seotud vorm).
- Raviga seotud tegurid on näiteks ekspositsiooni intensiivsus, ekspositsioonipäevade arv, kusjuures vajadusel toimuva ravi risk on suurem kui profülaktilisel ravil, eriti selliste ohusignaalide kontekstis nagu trauma või operatsioon, ning suurema riskiga on seotud ka väiksem vanus ravi alguses.

Seni on ebaselge, kas eri tüüpi FVIII-asendusravimitel on inhibiitorite tekkerisk oluliselt erinev. Iga FVIII klassi ravimite erinevused ja järelkult ka eri ravimite riskide erinevused on bioloogiliselt usutavad. pdFVIII-ravimiklassi moodustavad Von Willebrandi faktorit (VWF) sisaldavad ja mittesisaldavad ravimid, kusjuures VWF-i sisalduse korral võib selle sisaldus olla mitmesugune. Mõnes katselises uuringus on oletatud, et VWF võib kaitsta FVIII epitoope antigeeniga rakkude eest, vähendades seega immunogeensust, kuid see oletus on praegu üksnes teoreetiline. rFVIII ei sisalda VWF-i, kuid rFVIII-klass on oluliselt heterogeenne, mis on tingitud näiteks kasutatavatest eri tootmisprotsessidest. Eri tootjad on viimase 20 aasta jooksul tootnud paljusid erinevaid ravimeid. Teoreetiliselt võivad eri tootmisprotsessid (sh rFVIII-ravimite arendamise eri rakuliinid) põhjustada immunogeensuse erinevusi.

2016. aasta mais avaldati ajakirjas New England Journal of Medicine avatud ülesehitusega kontrollrühmaga randomiseeritud uuring, mille eesmärk oli uurida inhibiitorite esinemissagedust kahes ravimiklassis (pdFVIII ja rFVIII).¹ Uuringus SIPPET (*Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers* – inhibiitorite uuring plasmapäritolu ravimitega kokkupuutuvatel väikelastel), hinnati inhibiitorite suhtelist riski pdFVIII-ga ja rFVIII-ga ravitavatel patsientidel. Uuringus leiti, et rFVIII-ravimitega ravitud patsientidel oli kõigi inhibiitorite esinemissagedus 87% suurem kui (VWF-i sisaldavate) pdFVIII-ravimitega ravitud patsientidel (ohusuhe 1,87; 95% usaldusvahemik 1,17...2,96).

6. juulil 2016 algatas Paul-Ehrlich-Institut Germany ravimiohutuse järelevalve andmete põhjal direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohase esildismenetluse ja taotles ravimiohutuse riskihindamise

¹ 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)

komiteelt hinnangut uuringu SIPPET tulemuste võimaliku mõju kohta asjakohaste FVIII-ravimite müügilubadele ning küsis soovitusi, kas müügiload tuleb säilitada, muuta, peatada või tagasi võtta, samuti riskivähendusmeetmete kasutuselevõtmise kohta. Esildis keskendub inhibiitorite tekkeriskile varem ravimata patsientidel.

Pärast uuringu SIPPET hiljutist avaldamist paluti müügilubade hoidjatel hinnata uuringu tulemuste ja teiste asjakohaste ohutusandmete võimalikku mõju inhibiitorite tekkele varem ravimata patsientidel seoses oma FVIII-ravimi müügiloga, kaalutledes ka riskivähendusmeetmeid.

Uuringu SIPPET juhtivatel autoritel paluti vastata küsimustele uuringumeetodite ja tulemuste kohta ning esitada järelused ravimiohutuse riskihindamise komitee veebruari 2017 plenaaristungil. Ravimiohutuse riskihindamise komitee arvestas järeluste tegemisel ka teavet, mida olid esildismenetluse ajal esitanud uuringu SIPPET juhtivad autorid.

Kliiniline arutelu

Avaldatud jälgimisuuringud

Müügilubade hoidjate vastused viitasid mitmele avaldatud jälgimisuuringule (sh CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO), mille eesmärgiks oli hinnata inhibiitorite tekkeriski erinevusi pdFVIII ja rFVIII ravimiklasside vahel, samuti rFVIII ravimiklassi sees.

Nendes uuringutes on saadud eri tulemusi ja uuringutega on seotud jälgimisuuringute tavapärased piirangud, eelkõige võimalik süstemaatiline valikunihe. Inhibiitorite tekkerisk oleneb mitmest tegurist (peale oletatava ravimiomase riski) ning sellistes uuringutes ei ole alati olnud võimalik koguda teavet asjakohaste kovariantide kohta ja vastavalt kohandada analüüse; täpse teabe mitteteadmised on vältimatult oluline määramatuse allikas. Lisaks on konkreetsete ravimite tootmisprotsessid aja jooksul muutunud ning ravikeskustes on muudetud ka raviskeeme, mistõttu sarnaste ravimite võrdlus ei ole alati võimalik. Need tegurid muudavad selliste uuringute juhtimise ja tulemuste tõlgendamise keerukaks.

Uuringus CANAL² ei tuvastatud erinevusi ravimiklasside vahel, uurides ka märkimisväärset koguses von Willebrandi faktorit sisaldavaid pdFVIII-ravimeid. Kliiniliselt oluliste inhibiitorite korral oli kohandatud ohusuhe 0,7 (95% usaldusvahemik 0,4...1,1) ja kõrges tiitris inhibiitorite korral (≥ 5 BU) 0,8 (95% usaldusvahemik 0,4...1,3).

Ka uuringus RODIN/Pednet³ ei tuvastatud ravimiklasside vahelisi inhibiitorite tekkeriski erinevusi kõigi pdFVIII- ja kõigi rFVIII-ravimite vahel. Kliiniliselt oluliste inhibiitorite korral oli kohandatud ohusuhe 0,96 (95% usaldusvahemik 0,62...1,49) ja kõrges tiitris inhibiitorite korral (≥ 5 BU/ml) 0,95 (95% usaldusvahemik 0,56...1,61). Uuringus leiti siiski tõendeid, et 2. põlvkonna rFVIII-alfaoktokogi korral (Kogenate FS / Helixate NexGen) esines inhibiitorite (kõigi ja kõrges tiitris) tekke suurem risk kui 3. põlvkonna rFVIII-alfaoktokogi korral (mis põhines Advate andmetel).

Nagu uuringus RODIN/Pednet, leiti ka uuringus UKHCDO inhibiitorite (kõigi ja kõrges tiitris) tekkeriski oluline suurenemine Kogenate FS / Helixate NexGeni (2. põlvkonna rFVIII) korral võrreldes Advatega (3. põlvkonna rFVIII). Erinevus muutus statistiliselt ebaoluliseks, kui uuringust arvati välja Ühendkuningriigi patsiendid (olid kaasatud ka uuringusse RODIN/Pednet). Saadi ka tõendeid Refacto AF (samuti 3. põlvkonna rFVIII) suuremast riskist võrreldes Advatega, kuid ainult kõigi inhibiitorite tekke osas. Nagu uuringus UKHCDO, ei leitud uuringus FranceCoag inhibiitorite tekke statistiliselt oluliselt suurenenud riski ühegi rFVIII-ravimi ja Advate võrdluses, kui uuringust jäeti välja Prantsusmaa patsiendid (olid kaasatud ka uuringusse RODIN/Pednet).

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

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

Enne praegust esildismenetlust märgiti, et ravimiohutuse riskihindamise komitee on arutanud uuringute RODIN/Pednet, UKHCDO ja FranceCoag tulemuste mõju FVIII-ravimite müügilubadele Euroopa Liidus. 2013. aastal järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et uuringu RODIN/Pednet tulemused ei olnud piisavalt usaldusväärsed, et toetada järeldust, et Kogenate FS / Helixate NexGen kasutamine oli seotud VIII faktori inhibiitorite suurema tekkeriskiga kui teiste ravimite korral. 2016. aastal oli ravimiohutuse riskihindamise komitee arutanud kõigi kolme uuringu (RODIN/Pednet, UKHCDO ja FranceCoag) metaanalüüside tulemusi ja järeldanud uuesti, et sel ajal kättesaadavad tõendid ei kinnitanud, et Kogenate Bayer / Helixate NexGen on varem ravimata patsientidel seotud VIII faktori inhibiitorite suurema tekkeriskiga kui muude rekombinantsete VIII faktori ravimite korral.

Müügiloa hoidjate spondeeritud uuringud

Müügiloa hoidjad esitasid analüüsi madalas ja kõrges tiitris inhibiitorite tekke kohta raske A-hemofiiliaga (FVIII < 1%) varem ravimata patsientidel kõigist oma ravimite kliinilistest uuringutest ja jälgimisuuringutest ning uuringupiirangute kriitilise arutelu.

Saadud andmed pärinesid paljudest väga heterogeensetest uuringutest paljude ravimitega pika aja jooksul. Paljud uuringud olid väikesed ja nende ülesehitus ei võimaldanud hinnata inhibiitorite tekkeriski varem ravimata raske A-hemofiiliaga patsientidel. Uuringutes oli enamasti üks uuringurühm ja nendest ei saadud andmeid võrdlusanalüüsi tegemiseks (pdFVIII ja rFVIII ravimiklasside vahel või rFVIII ravimiklassi sees). Samas on nendest uuringutest saadud inhibiitorite esinemissageduse üldhinnangud konkreetsete ravimite kasutamisel üldiselt kooskõlas suurte jälgimisuuringute tulemustega.

Suuremates ja asjakohasemates pdFVIII-ravimite uuringutes olid inhibiitorite täheldatud esinemissagedused (sageli ei olnud märgitud, kas kõrges või madalas tiitris) 3,5...33%, enamasti ligikaudu 10...25%. Sageli oli esitatud liiga vähe teavet meetodite, patsiendipopulatsiooni ja inhibiitorite olemuse kohta, et teavet saanuks võrrelda hilisemate avaldatud andmetega. Enamiku rFVIII-ravimite kohta on olemas uuemad ja asjakohasemad andmed kliinilistest uuringutest, kus osalesid varem ravimata patsiendid. Nendes uuringutes oli inhibiitorite esinemissagedus kõigi inhibiitorite korral 15...38% ja kõrges tiitris inhibiitorite korral 9...22,6%, mis vastab esinemissageduse vahemikule „väga sage“.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas ka müügiloa hoidjate, CSL-i (CRD019_5001) ja Bayeri (Leopold KIDS, 13400, B-osa) esitatud vaheandmed praegu toimuvatest uuringutest.

Samuti uuris ravimiohutuse riskihindamise komitee kliinilisi uuringuid ja teaduskirjandust inhibiitorite *de novo* tekke kohta varem ravitud patsientidel. Analüüs tõendas, et inhibiitorite tekke esinemissagedus on varem ravitud patsientidel palju väiksem kui varem ravimata patsientidel. Olemasolevail andmeil on paljudes uuringutes, sealhulgas EUHASSi registris (Iorio, A, 2017⁴; Fischer, K, 2015⁵) esinemissagedus „aeg-ajalt“.

Uuring SIPPET

Uuring SIPPET oli avatud ülesehitusega randomiseeritud mitmekeskuseline rahvusvaheline uuring, milles uuriti neutraliseerivate alloantikehade esinemissagedust raske kaasasündinud A-hemofiiliaga

⁴ Iorio A, Barbara AM, Makris M, Fischer K, Castaman G, Catarino C, Gilman E, Kavakli K, Lambert T, Lassila R, Lissitchkov T, Mauser-Bunshoten E, Mingot-Castellano ME0, Ozdemir N1, Pabinger I, 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.

⁵ 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.

(FVIII plasmakontsentratsioon < 1%) patsientidel, kellel kasutati kas pdFVIII- või rFVIII-kontsentraate. Uuringus osalesid sobivad patsiendid (< 6aastased, poisid, raske A-hemofiilia, ei ole varem ravitud ühegi FVIII-kontsentraadiga või on saanud ainult minimaalset ravi verekomponentidega) 42 uuringukeskusest. Uuringus hinnatud esmane ja tulemusnäitaja olid kõigi inhibiitorite esinemissagedus ($\geq 0,4$ BU/ml) ja teisene tulemusnäitaja kõrges tiitris inhibiitorite esinemissagedus (≥ 5 BU/ml).

Inhibiitorid tekkisid 76 patsiendil, neist 50 patsiendil kõrges tiitris inhibiitorid (≥ 5 BU). Inhibiitorid tekkisid 29 patsiendil pdFVIII-ravimit kasutanud 125 patsiendist (20 patsiendil esinesid kõrges tiitris inhibiitorid) ja 47 patsiendil rFVIII-ravimit kasutanud 126 patsiendist (30 patsiendil esinesid kõrges tiitris inhibiitorid). Kõigi inhibiitorite kumulatiivne esinemissagedus oli pdFVIII-ravimi korral 26,8% (95% usaldusvahemik 18,4...35,2) ja rFVIII-ravimi korral 44,5% (95% usaldusvahemik 34,7...54,3). Kõrges tiitris inhibiitorite kumulatiivne esinemissagedus oli vastavalt 18,6% (95% usaldusvahemik 11,2...26,0) ja 28,4% (95% usaldusvahemik 19,6...37,2). Kõigi inhibiitorite primaarse tulemusnäitaja Coxi regressioonimudelil seostati rFVIII-ravimit 87% suurema esinemissagedusega kui pdFVIII-ravimit (ohusuhe 1,87; 95% usaldusvahemik 1,17...2,96). Sellist seost täheldati mitme muutujaga analüüsis korduvalt. Kõrges tiitris inhibiitorite korral oli ohusuhe 1,69 (95% usaldusvahemik 0,96...2,98).

Ajutise eksperdirühma koostamine

Ravimiohutuse riskihindamise komitee arvestas ajutise eksperdirühma arvamusi. Eksperdirühm oli arvamusel, et asjakohaseid olemasolevaid andmeid on arvestatud. Eksperdirühm märkis, et vaja on täiendavaid andmeid, et leida, kas inhibiitorite tekkes esinevad asjakohased kliiniliselt olulised erinevused VIII faktori eri ravimite vahel, ning märkis, et põhimõtteliselt peab selliseid andmeid koguma iga ravimi kohta eraldi, sest on keerukas üldistada immunogeensuse astet kogu ravimiklassile (rekombinantsed või plasmapäritolu ravimid).

Eksperdid nõustusid, et üldiselt on eri ravimite immunogeensuse aste adekvaatselt kirjeldatud ravimiohutuse riskihindamise komitee ravimiomaduste kokkuvõtte kavandatud muudatustega, mis rõhutavad inhibiitorite tekke (eelkõige madalas tiitris ja kõrges tiitris inhibiitorite võrdlus) kliinilist olulisust ning määravad varem ravimata patsientidel esinemissageduseks „väga sage“ ja varem ravitud patsientidel esinemissageduseks „aeg-ajalt“. Eksperdid soovitasid teha uuringuid, mis iseloomustaksid täpsemalt VIII faktori ravimite immunogeensuse omadusi (nt mehhanistlikud uuringud, jälgimisuuringud).

Arutelu

Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamusel, et varem ravimata patsientidel inhibiitorite tekkeriski hindamiseks tehtud prospektiivses randomiseeritud uuringus SIPPET välditi paljude seniste jälgimisuuringute ja registripõhiste uuringute ülesehituse piiranguid. Komitee arvas allpool esitatud üksikasjalikel põhjustel siiski, et uuringu SIPPET tulemusega seoses püsib teatud määramatus, mille tõttu ei ole võimalik järeldada, et selles kliinilises uuringus uuritud varem ravimata patsientide ravimisel rFVIII-ravimitega on suurem inhibiitorite tekkerisk kui pdFVIII-ravimite korral.

- Uuringu SIPPET tulemuste analüüs ei võimalda teha ravimiomaseid järeldusi, sest see käsitleb ainult väheseid konkreetseid FVIII-ravimeid. Uuringu ülesehitus ei võimaldanud saada piisavaid ravimiomaseid andmeid ja seega ka mitte järeldada, kui suur on iga ravimi korral inhibiitorite tekkerisk. 3. põlvkonna rFVIII-ravimit kasutas ainult 13 patsienti (10% FVIII-uuringurühmast). Kuigi puuduvad usaldusväärsed tõendid, et tõendada rFVIII-ravimite vahelisi eri riske, ei saa riskide erinevust ka välistada, sest ravimiklass on koostiselt ja ravimvormidelt heterogeenne. Seega esineb suur määramatus seoses uuringu SIPPET tulemuste laiendamisega kogu rFVIII-ravimite klassile, eelkõige hiljuti heaks kiidetud rFVIII-ravimitele, mida uuringu SIPPET ei hõlmanud.

- Uuringul SIPPET on metodoloogilised piirangud, eriti seoses määramatusega, kas randomiseerimine (2 osalisest koosnevad üksused) ei võinud uuringus põhjustada süstemaatilist valikunihet.
- Esines ka kõrvalekaldeid lõpp-protokollist ja statistilise analüüsi plaanist. Statistikaprobleemide hulka kuulub asjaolu, et avaldatud ei ole eelmääratletud esmast analüüsi ning et uuring lõpetati enneaegselt pärast uuringu RODIN tulemuste avaldamist, mis viitab, et Kogenate FS võib olla seotud inhibiitorite suurema tekkeriskiga. Kuigi seda ei oleks olnud võimalik ennendada, suurendab avatud ülesehitusega uuringu enneaegne lõpetamine uurijaga seotud süstemaatilise vea võimalust ja tõenäosust, et tuvastatakse mitteesinev toime.
- Euroopa Liidus kasutatavad raviskeemid erinevad uuringus SIPPET kasutatud skeemidest. Seega on küsitav uuringu asjakohasus Euroopa Liidu kliinilises praktikas (ja seega käesoleva menetlusega hõlmatud patsientide jaoks). Ei ole kindel, kas uuringu SIPPET tulemusi saab laiendada varem ravimata patsientide inhibiitorite tekkeriskile Euroopa Liidu praegust kliinilist praktikat arvestades, sest varasemates uuringutes on inhibiitorite tekke riskiteguritena oletatud raviviisi ja ravi intensiivsust. On oluline, et Euroopa Liidu ravimi omaduste kokkuvõtetes ei ole heaks kiidetud modifitseeritud profülaktika kasutamine (nagu on määratletud uuringus SIPPET), mistõttu on ebaselge, kuidas muude raviskeemide täpsustamata kombinatsioonide ilmne tasakaalutus mõjutab uuringu SIPPET tulemusi. Seega on endiselt ebaselge, kas uuringus SIPPET täheldatud sama sugune erinev inhibiitorite tekkerisk ilmneks ka teistes riikides rutiinselt ravitavates patsiendipopulatsioonides, kus raviviisi (nt primaarne profülaktika) erineb uuringus kasutatust. Uuringu SIPPET autorite esitatud lisaselgitused ei lahendanud täielikult seda määramatust.

Pärast uuringu SIPPET eespool nimetatud tulemuste, avaldatud kirjanduse ja müügilubade hoidjate esitatud teabe ning ajutise eksperdirühma koostunud ekspertide väljendatud arvamuste arutamist järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee järgmist.

- Inhibiitorite tekkerisk on nii pdFVIII- kui ka rFVIII-ravimite teadaolev risk. Kuigi mõne konkreetse ravimi kliinilistes uuringutes on leitud väheseid inhibiitorite tekke juhtumeid, on need uuringud pigem väikesed ja metodoloogiliste piirangutega või puudub uuringutel selle riski hindamiseks piisav ülesehitus.
- FVIII-ravimid on heterogeensed ja ei saa välistada võimalust, et eri ravimite korral tekivad inhibiitorid eri sagedusega.
- Üksikuuringutes on tuvastatud väga varieeruvat inhibiitorite tekkesagedust, kuid uuringumeetodite erinevuste ja patsiendipopulatsioonide aja jooksul varieeruvuse tõttu on uuringutulemuste otsene võrdlemine küsitav.
- Uuringu SIPPET ülesehitus ei võimaldanud hinnata inhibiitorite tekke riski konkreetsete ravimite kasutamisel ning selles uuriti väheseid FVIII-ravimeid. Ravimite heterogeensuse tõttu esineb oluline määramatus, kui ekstrapoleerida ainult ravimiklassi toimeid käsitletud uuringute tulemusi üksikravimitele, eelkõige ravimitele (sh hiljuti heaks kiidetud ravimitele), mida nendes uuringutes ei uuritud.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis samuti, et enamikus senistes uuringutes, kus hinnati FVIII-ravimite klassidevahelist inhibiitorite tekkeriski erinevust, esineb mitmesuguseid võimalikke metodoloogilisi piiranguid ning olemasolevate andmete põhjal puuduvad selged ja järjepidevad tõendid, et FVIII-ravimite klasside vahel esineksid suhtelise riski erinevused. Eelkõige ei ole uuringu SIPPET tulemused ega müügiloo hoidjate vastustes sisalduvate üksikute kliiniliste uuringute ja jälgimisuuringute tulemused piisavad, et kinnitada rFVIII- ja pdFVIII-ravimiklasside vahelist inhibiitorite tekkeriski järjepidevat statistiliselt ja kliiniliselt tähenduslikku erinevust.

Eespool nimetatut arvestades soovitas ravimiohutuse riskihindamise komitee teha A-hemofiiliaga (VIII faktori kaasasündinud vaegus) patsientide verejooksude raviks ja ennetamiseks näidustatud FVIII-ravimite ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudesse 4.4, 4.8 ja 5.1 ning pakendi infolehe lõikudesse 2 ja 4 järgmised ajakohastused.

- Ravimi omaduste kokkuvõtte lõiku 4.4 peab muutma ja lisama hoiatuse, et on kliiniliselt tähtis jälgida patsiente FVIII inhibiitorite tekke suhtes (eelkõige lisama hoiatuse madalas ja kõrges tiitris inhibiitorite kliiniliste tagajärgede suhtes).
- Seoses ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudega 4.8 ja 5.1 märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et mitme FVIII-ravimi korral sisaldab ravimi omaduste kokkuvõtte viiteid andmetele, mille põhjal ei ole võimalik teha lõplikke järeldusi inhibiitorite tekkeriski kohta konkreetse ravimi kasutamisel. Kuivõrd tõendid viitavad, et kõigil inimese FVIII ravimitel on inhibiitorite tekke risk, peab sellised väited eemaldama. Kättesaadavate andmete järgi on FVIII-inhibiitorite tekke esinemissagedus varem ravimata patsientidel „väga sage“ ja varem ravitud patsientidel „aeg-ajalt“, mistõttu soovitab ravimiohutuse riskihindamise komitee ravimi omaduste kokkuvõtte andmed nende esinemissageduste järgi ühtlustada, v.a kui ravimiomased andmed ei põhjenda muu sagedusvahemiku kasutamist. Ravimite korral, mille lõigus 4.2 on varem ravimata patsientide kohta järgmine väide: „<Varem ravimata patsiendid. { (Väljamõeldud) nimetuse} ohutus ja efektiivsus varem ravimata patsientidel on seni teadmata. Andmed puuduvad. >“, ei tohi varem ravimata patsientide kohta kehtestada eespool nimetatud sagedust. Lõigust 5.1 peab eemaldama kõik viited inhibiitorite tekke uuringutele varem ravimata patsientidel ja varem ravitud patsientidel, v.a kui uuring on tehtud kooskõlas pediatrilise uuringukavaga või kui uuringuga on saadud usaldusväärsed tõendid, et inhibiitorite tekke esinemissagedus on varem ravimata patsientidel väiksem kui „väga sage“ või varem ravitud patsientidel muu kui „aeg-ajalt“ (ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruande lisade kohaselt).

Alfasusoktokogi (Obizur) kohta müügiloa hoidja esitatud kõigi vastuste hindamise osas on ravimiohutuse riskihindamise komitee arvamisel, et käesoleva artikli 31 kohase esildismenetluse tulemus ei ole selle ravimi suhtes asjakohane, sest Obizuri näidustus (endogeense FVIII vastastest inhibeerivatest antikehadest tingitud omandatud A-hemofiilia) ja sihtpopulatsioon on teistsugused.

Kasulikkuse ja riski tasakaal

Uuringust SIPPET pärit praeguste tõendite, müügilubade hoidjate vastustes sisalduvatele individuaalsete kliiniliste uuringute ja jälgimisuuringute andmete ning ajutise eksperdirühma kohtumisel väljendatud eksperdiarvamuste alusel nõustus ravimiohutuse riskihindamise komitee, et praegu kättesaadavad tõendid ei tõenda selgelt ega järjepidevalt, et rFVIII- ja pdFVIII-ravimite vahel esineb inhibiitorite tekkeriski statistiliselt ja kliiniliselt tähenduslik erinevus. Ei ole võimalik järeldada, mis on VWF roll inhibiitorite tekke eest kaitsmisel.

Nende ravimite heterogeensuse tõttu ei saa välistada, et varem ravimata patsientidel leitakse praegustes või tulevastes uuringutes inhibiitorite tekkeriski suurenemine konkreetse ravimi kasutamisel.

Varem ravimata patsientide üksikuuringutes on eri ravimitega leitud varieeruvad inhibiitorite tekke esinemissagedused. Uuringu SIPPET ülesehitus ei võimaldanud eristada iga ravimiklassi üksikravimeid. Arvestades aja jooksul kasutatud väga erinevaid uuringumeetodeid ja uuritud patsiendipopulatsioone ning uuringutulemuste ebajärjepidevust, leidis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et enamik tõendeist ei toeta järeldust, et rekombinantsetel VIII faktori ravimitel kui ravimiklassil on suurem inhibiitorite tekkerisk kui plasmapäritolu ravimite klassil.

Lisaks sellele märkis ravimiohutuse riskihindamise komitee, et mitme FVIII-ravimi ravimiteabes viidatakse selliste uuringute tulemuste andmetele, mille põhjal ei ole võimalik teha lõplikke järeldusi inhibiitorite tekkeriski kohta konkreetse ravimi kasutamisel. Et tõendite järgi kaasneb

kõigi inimese FVIII-ravimitega inhibiitorite tekkerisk, mille esinemissagedus on varem ravimata patsientidel „väga sage“ ja varem ravitud patsientidel „aeg-ajalt“, soovib ravimiohutuse riskihindamise komitee ravimi omaduste kokkuvõtte andmed nende esinemissageduste järgi ühtlustada, v.a kui ravimiomased andmed ei põhjenda muu sagedusvahemiku kasutamist.

Eespool nimetatut arvestades järeltas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et A-hemofiiliaga (VIII faktori kaasasündinud vaegus) patsientide verejooksude raviks ja ennetamiseks näidustatud VIII aktori ravimite kasulikkuse ja riski suhe on endiselt positiivne, kui ravimiteabesse (ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudesse 4.4, 4.8 ja 5.1) tehakse kokku lepitud muudatused.

Taasläbivaatamise menetlus

Pärast ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel vastuvõtmist komitee mai 2017 koosolekul teatas müügiloa hoidja LFB Biomedicaments, et ei nõustu komitee esialgse soovitusel.

Arvestades müügiloa hoidja esitatud üksikasjalikke põhjendusi, hindas ravimiohutuse riskihindamise komitee kättesaadavaid andmeid taasläbivaatamise menetluses uuesti.

Taasläbivaatamise aluste arutelu ravimiohutuse riskihindamise komitees

Uuringu SIPPET ülesehitus ei võimaldanud hinnata inhibiitorite tekke riski konkreetsete ravimite kasutamisel ning selles uuriti väheseid FVIII-ravimeid. Ravimite heterogeensuse tõttu esineb oluline määramatus, kui ekstrapoleerida ainult ravimiklassi toimeid käsitletud uuringute tulemusi üksikravimitele, eelkõige ravimitele (sh hiljuti heaks kiidetud ravimitele), mida nendes uuringutes ei uuritud. Uuringu SIPPET ega individuaalsete kliiniliste uuringute ja jälgimisuuringute tulemused ei ole piisavad, et kinnitada rFVIII ja pdFVIII ravimiklasside vahelist inhibiitorite tekkeriski järjepidevat statistiliselt ja kliiniliselt tähenduslikku erinevust.

Kokkuvõttes jääb ravimiohutuse riskihindamise komitee järeltas juurde, et ravimi omaduste kokkuvõtte lõik 4.8 peab kajastama standardteavet varem ravimata ja varem ravitud patsientidel inhibiitorite tekkeriski kohta FVIII-ravimite kasutamisel, v.a kui lõigus 5.1 kokkuvõtlikult esitatud kliiniliste uuringute usaldusväärsete tulemustega on tõendatud konkreetse ravimi jaoks spetsiifiline muu esinemissageduse vahemik.

Ekspertidega konsulteerimine

Ravimiohutuse riskihindamise komitee konsulteeris ajutise eksperdirühmaga ettevõtte LFB Biomedicaments esitatud üksikasjalike aluste teatud aspekte.

Üldiselt toetas eksperdirühm ravimiohutuse riskihindamise komitee esialgseid järeldusi ja nõustus, et kavandatud ravimiteave annab piisavalt teavet, et asjakohaselt selgitada ravimite määrajatele ja patsientidele inhibiitorite tekkeriski. Täiendava teatise edastamist inhibiitorite tekke riskitegurite kohta lisaks ravimiteabele ning muid täiendavaid riskivähendusmeetmeid ei soovitatud.

Ekspedirühm nõustus, et iga ravimi jaoks spetsiifilisi andmeid inhibiitorite tekke esinemissageduse kohta ei tohi lisada ravimiomaduste kokkuvõttesse, sest olemasolevad uuringud ei ole piisavalt suured, et teha täpseid järeldusi inhibiitorite absoluutse esinemissageduse kohta iga ravimi kasutamisel ega ravimite võrdluses inhibiitorite suhteliste esinemissageduste kohta.

Ekspertid rõhutasid, et ühtlustatud andmete kogumiseks registreeritud kaudu peab soodustama teadusasutuste, ravimitööstuse ja reguleerimisasutuste koostööd.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee järeldused

Pärast esmast hindamise ja taasläbivaatamise menetlust järeldab ravimiohutuse riskihindamise komitee endiselt, et inimplasmapäritolu ja rekombinantset VIII hüübimisfaktorit sisaldavate

ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on positiivne, kui ravimiteabesse (ravimi omaduste kokkuvõtte lõikudesse 4.4, 4.8 ja 5.1) tehakse kokku lepitud muudatused.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee võttis 1. septembril 2017 vastu soovitusi, mida inimravimite komitee arutas direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107k kohaselt.

Ravimiohutuse riskihindamise komitee teadusliku hindamise üldkokkuvõte

Arvestades, et

- Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas ravimiohutuse järelevalve andmetel põhinevat direktiivi 2001/83/EÜ artikli 31 kohast esildismenetlust inimplasmapäritolu ja rekombinantset VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimite kohta (vt I lisa ja A lisa).
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee arutas kõiki andmeid, mis esitati seoses inhibiitorite tekkeriskiga rekombinantsete ja plasmapäritolu FVIII-ravimite kasutamisega varem ravimata patsientidel. Need andmed olid muu hulgas avaldatud kirjanduse andmed (uuring SIPPET⁶), müügiloo hoidjate esitatud individuaalsete kliiniliste uuringute ja mitme jälgimisuuringu andmed, sealhulgas suurte mitmekeskuseliste kohortuuringute andmed Euroopa Liidu liikmesriikide riiklike pädevate asutuste esitatud andmed ning uuringu SIPPET autorite vastused. Komitee arutas ka põhjendusi, mida ettevõtte LFB Biomedicaments esitas komitee soovitusi taastatavate taotluse alusena, ning arvamusi, mida esitasid eksperdid 22. veebruaril ja 3. augustil 2017 eksperdikohtumisel.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et uuringu SIPPET ülesehitus ei võimaldanud hinnata inhibiitorite tekke riski konkreetsete ravimite kasutamisel ning selles uuriti kokku väheseid FVIII-ravimeid. Ravimite heterogeensuse tõttu esineb oluline määramatus, kui ekstrapoleerida ainult ravimiklassi toimeid käsitlevad uuringute tulemused üksikravimitele, eelkõige ravimitele, mida nendes uuringutes ei uuritud.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee oli arvamusel, et senistel uuringutel on olnud metodoloogilisi piiranguid ning olemasolevate andmete põhjal puuduvad selged ja järjepidevad tõendid, et FVIII-ravimite klasside vahel esineksid suhtelise riski erinevused. Eelkõige ei ole uuringu SIPPET tulemused ega müügiloo hoidjate vastustes sisalduvate üksikute kliiniliste uuringute ja jälgimisuuringute tulemused piisavad, et kinnitada rFVIII- ja pdFVIII-ravimiklasside vahelist inhibiitorite tekkeriski järjepidevat statistiliselt ja kliiniliselt tähenduslikku erinevust. Nende ravimite heterogeensuse tõttu ei saa välistada, et varem ravimata patsientide leitud praegustes või tulevastes uuringutes inhibiitorite tekkeriski suurenemine konkreetse ravimi kasutamisel.
- Ravimiohutuse riskihindamise komitee märkis, et VIII faktori ravimite efektiivsus ja ohutus kasutamisel vastavalt näidustusele (A-hemofiiliaga patsientide verejooksude ravi ja ennetamine) on tõestatud. Olemasolevate andmete põhjal oli komitee arvamusel, et tuleb ajakohastada FVIII-ravimite ravimi omaduste kokkuvõtteid: lõiku 4.4 tuleb muuta, et lisada hoiatus patsientide jälgimise kliinilise tähtsuse kohta FVIII inhibiitorite tekke suhtes. Seoses lõikudega 4.8 ja 5.1 märkis komitee, et mitme FVIII-ravimi ravimi omaduste kokkuvõttes on viited andmetele, mille põhjal ei ole võimalik teha lõplikke järeldusi inhibiitorite tekkeriski kohta konkreetsete ravimite kasutamisel. Ebapiisava usaldusväärsusega (nt metodoloogiliste piirangutega) kliiniliste uuringute tulemused ei tohi kajastada FVIII-ravimite ravimiteabes. Ravimiohutuse riskihindamise komitee soovib vastavalt muuta ravimiteavet. Et tõendite järgi kaasneb kõigi inimese FVIII-ravimitega inhibiitorite tekkerisk, mille esinemissagedus on varem ravimata patsientidel „väga sage“ ja varem ravitud patsientidel „aeg-ajalt“, soovib

⁶ 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

ravimiohutuse ravimi omaduste kokkuvõtte andmed nende esinemissageduste järgi ühtlustada, v.a kui ravimiomased andmed ei põhjenda muu sagedusvahemiku kasutamist.

Nendel põhjustel järeldas ravimiohutuse riskihindamise komitee, et inimplasmapäritolu ja rekombinantset VIII hüübimisfaktorit sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski tasakaal on endiselt positiivne, ning soovitas muuta müügilubade tingimusi.

Inimravimite komitee arvamus

Olles läbi vaadanud ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitused, nõustub inimravimite komitee ravimiohutuse riskihindamise komitee üldjäreldestega ja soovituse alustega.

Ravimil on müügiluba lõppenud