



























































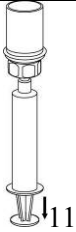











<p>11. Ruiskun männän ollessa sisään painettuna käännä ruisku ja injektiokuiva-ainepullo ylösalaisin ja vedä liuos ruiskuun vetämällä mäntää hitaasti ulospäin.</p>	
<p>12. Kun liuos on ruiskussa, pidä tukevasti kiinni ruiskun rungosta (pidä ruiskun mäntä edelleen alaspäin) ja irrota läpinäkyvä Mix2Vial-laitteen adapteri ruiskusta kiertämällä vastapäivään. Pidä ruiskua pystysuorassa ja paina mäntää, kunnes ruiskussa ei ole jäljellä enää yhtään ilmaa.</p>	
<p>13. Laita puristusside paikalleen.</p>	
<p>14. Valitse injektiokohta ja puhdista se antiseptisesti.</p>	
<p>15. Pistä laskimosuoneen ja kiinnitä injektiokanyyli paikalleen laastarilla.</p>	
<p>16. Anna veren valua takaisin injektiokanyylin avoimeen päähän ja kiinnitä sitten ruisku, jossa liuos on. Varmista, ettei ruiskuun pääse verta.</p>	
<p>17. Poista puristusside.</p>	
<p>18. Injisoi liuos laskimoon usean minuutin aikana tarkkaillen samalla neulan asentoa. Antonopeus määräytyy potilaan tuntemuksien mukaan (suurin infuusionopeus: 2 ml/min).</p>	
<p>19. Jos lisäannosta tarvitaan, käytä annostelussa uutta ruiskua, joka on täytetty yllä olevien valmistusohjeiden mukaisesti valmistetulla liuksella.</p>	
<p>20. Jos lisäannosta ei tarvita, poista injektiokanyyli ja ruisku. Paina esim. harsotaitoksella injektiokohtaa vasten käsivarsi ojennettuna n. 2 minuutin ajan. Aseta lopulta pieni painesideinjektiokohtaan ja tarvittaessa laastari.</p>	



**Liite IV**

**Tieteelliset päätelmät**

Lääkevalmisteella ei ole enää myyntilupaa

## Tieteelliset päätelmät

Synnynnäisen hemofilian hoito perustuu tällä hetkellä profylaktiseen tai tarpeen mukaiseen hyytymistekijä VIII (FVIII) -korvaushoitoon. FVIII-korvaushoito voidaan yleisesti luokitella kahteen laajaan valmisteluokkaan: plasmaperäiset (pdFVIII) ja rekombinanttitekniikalla tuotetut (rFVIII) FVIII-valmisteet. Useilla yksittäisillä pdFVIII- ja rFVIII-valmisteilla on myyntilupa Euroopan unionissa.

FVIII-hoidon vakava komplikaatio on FVIII-aktiivisuutta neutraloivien IgG-allovesta-aineiden (inhibiittorien) esiintyminen, mikä aiheuttaa verenvuodon hallitsemattomuutta. Potilaat, joille on muodostunut inhibiittoreja, tarvitsevat huolellista yksilöllistä hoitoa, ja he voivat olla resistenttejä hoidolle.

Sekä pdFVIII- että rFVIII-hoito voivat johtaa inhibiittorien muodostumiseen (Nijmegen-modifioidulla Bethesda-menetelmällä mitattuna; "matalan titterin" inhibiittorin määritelmä on  $\geq 0,6$  Bethesda-yksikköä (BU) ja "korkean titterin" inhibiittorin  $> 5$  BU).

Inhibiittoreja kehittyi useimmiten hoidon ensimmäisen 50 altistuspäivän aikana sellaisille FVIII-valmisteita saaville A-hemofilia-potilaille, joita ei ole aiemmin hoidettu (previously-untreated patients, PUP) tai joiden hoito on ollut vähäistä (minimally treated patients, MTP). Inhibiittorien muodostuminen on epätodennäköisempää aiemmin hoidetuilla potilailla (previously-treated patients PTP).

Tunnetut riskitekijät inhibiittorien kehittymiselle voidaan ryhmitellä potilaaseen ja hoitoon liittyviin tekijöihin:

- Potilaaseen liittyviä riskitekijöitä ovat F8-geenimutaatiotyyppi, hemofilian vaikeusaste, etninen alkuperä sekä inhibiittorien ja mahdollisesti HLA-DR-antigeenien esiintyminen suvussa.
- Hoitoon liittyviä riskitekijöitä ovat altistuksen voimakkuus, altistuspäivien (ED) määrä, tarpeen mukaisella hoidolla on suurempi riski kuin profylaksialla, etenkin varoitussignaalien, kuten trauman tai leikkauksen, yhteydessä. Lisäksi nuori ikä ensimmäisessä hoidossa aiheuttaa suuremman riskin.

Varmuutta ei ole edelleenkään siitä, onko eri tyyppisten FVIII-korvausvalmisteiden välillä merkitseviä eroja inhibiittorien kehittymisen riskin suhteen. Erot valmisteiden välillä kussakin FVIII-luokassa ja siten yksittäisten valmisteiden väliset eroon liittyvät riskit ovat biologisesti todennäköisiä. pdFVIII-luokkaan kuuluu valmisteita, joissa joko on von Willebrand -tekijää (VWF) tai sitten ei, ja VWF:ää sisältävät valmisteet sisältävät erilaisia määriä VWF:ää. Jotkin kokeelliset tutkimukset viittaavat siihen, että VWF suojaa FVIII-epitoppeja antigeenia ilmaisevien solujen tunnistamiselta ja siten vähentää immunogeenisuutta. Tämä on kuitenkin edelleen teoreettista. VWF:ää ei ole rFVIII:ssä, mutta rFVIII-ryhmässä esiintyy merkitsevää heterogeenisuutta esimerkiksi erilaisten valmistusmenetelmien takia. Valmisteita on laaja valikoima eri valmistajilta viimeisen 20 vuoden ajalta. Nämä erilaiset valmistusmenetelmät (mukaan lukien rFVIII-valmisteiden valmistuksessa käytetyt erilaiset solulinjat) voivat teoriassa johtaa eroihin immunogeenisuudessa.

New England Journal of Medicine -lehdessä<sup>1</sup> julkaistiin toukokuussa 2016 avoin, satunnaistettu, kontrolloitu tutkimus, jossa pyrittiin tutkimaan inhibiittorien ilmaantuvuutta näiden kahden luokan (pdFVIII-valmisteet vs. rFVIII-valmisteet) välillä. Tässä SIPPET-tutkimuksessa ("Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers") arvioitiin inhibiittorien suhteellista riskiä pdFVIII-hoitoa saaneilla potilailla verrattuna rFVIII-hoitoa saaneisiin. Tutkimuksessa havaittiin, että rFVIII-

<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

valmisteita saaneilla potilailla kaikkien inhibiittorien ilmaantuvuus oli 87 % suurempi kuin pdFVIII-valmisteita (jotka sisälsivät VWF:ää) saaneilla (riskisuhde 1,87; 95 %:n luottamusväli 1,17–2,96).

Paul-Ehrlich-Institut Saksassa pani vireille lääketurvatietojen perusteella lausuntopyynnön direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaisesti 6. heinäkuuta 2016 ja pyysi lääketurvallisuuden riskinarviointikomiteaa (PRAC) arvioimaan SIPPET-tutkimuksen tulosten mahdollista vaikutusta asiaankuuluvien FVIII-valmisteiden myyntilupiin ja antamaan suosituksen siitä, pitäisikö myyntiluvat pitää voimassa, peruuttaa väliaikaisesti tai kokonaan tai tulisiko sitä muuttaa ja pitäisikö ottaa käyttöön joitain toimenpiteitä riskien minimoimiseksi. Lausuntopyyntö keskittyi inhibiittorien kehittymisriskiin aiemmin hoitamattomilla potilailla (PUP).

Äskettäin julkaistuun SIPPET-tutkimukseen viitaten myyntiluvan haltijoita pyydettiin arvioimaan tämän tutkimuksen tulosten vaikutusta ja inhibiittorien kehittymistä aiemmin hoitamattomilla potilailla koskevien muiden asiaankuuluvien turvallisuustietojen mahdollista vaikutusta heidän FVIII-valmisteidensa myyntilupiin, mukaan lukien näkemys toimenpiteistä riskien minimoimiseksi.

SIPPET-tutkimuksen päätekijöitä pyydettiin myös vastaamaan heidän tutkimusmenetelmiään ja havaintojaan koskeviin kysymyksiin ja esittämään heidän johtopäätöksensä PRAC:n helmikuussa 2017 pidetyssä täysistunnossa. PRAC otti johtopäätöstä tehdessään huomioon myös tiedot, jotka SIPPET-tutkimuksen päätutkijat olivat toimittaneet lausuntopyyntömenetelyn aikana.

## **Kliininen pohdinta**

### *Julkaistut havaintotutkimukset*

Myyntiluvan haltijoiden vastaukset viittasivat useisiin julkaistuihin havaintotutkimuksiin (muun muassa CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO), joissa on pyritty arvioimaan mahdollisia riskien eroja inhibiittorien kehittymiselle pdFVIII- ja rFVIII-luokkien välillä sekä mahdollisia riskien eroja inhibiittorien kehittymiselle rFVIII-luokan sisällä.

Näistä tutkimuksista on saatu erilaisia tuloksia, ja ne kärsivät havaintotutkimusten rajoituksista, etenkin mahdollisesta valintaharhasta. Inhibiittorien kehittymisriski muodostuu useista tekijöistä (mahdollisen valmistekohtaisen riskin lisäksi) eikä tällaisissa tutkimuksissa pystytä aina keräämään tietoja relevanteista kovariaateista ja korjaamaan analyyseja vastaavasti; jäännöskekoittuneisuus on väistämättä merkitsevä tekijä ja muustekijä. Kaiken lisäksi yksittäisten valmisteiden valmistusmenetelmiin on ehty muutoksia ja hoito-ohjelmissa on ilmennyt tutkimuskeskusten välisiä muutoksia ajan kuluessa, näin ollen yksi yhteen -vertailut valmisteiden välillä eivät ole aina mahdollisia. Nämä tekijät hallitsevat tällaisia tutkimuksia ja tekevät tulosten tulkinnasta haastavaa.

CANAL-tutkimuksesta<sup>2</sup> ei havaittu luokkaeroja, mukaan lukien pdFVIII-valmisteet, jotka sisälsivät huomattavia määriä von Willebrand -tekijää; ”kliinisesti merkityksellisten” inhibiittorien korjattu riskisuhde oli 0,7 (95 %:n luottamusväli 0,4–1,1) ja korkean titterin inhibiittorien ( $\geq 5$  BU) 0,8 (95 %:n luottamusväli 0,4–1,3).

RODIN/Pednet-tutkimuksessa<sup>3</sup> ei myöskään havaittu luokkaeroa inhibiittoririskissä kaikkien pdFVIII-valmisteiden vs. kaikkien rFVIII-valmisteiden välillä; ”kliinisesti merkityksellisten” inhibiittorien korjattu riskisuhde oli 0,96 (95 %:n luottamusväli 0,62–1,49) ja korkean titterin inhibiittorien ( $\geq 5$  BU/ml) 0,95 (95 %:n luottamusväli 0,56–1,61). Tutkimuksessa saatiin kuitenkin näyttöä inhibiittorien (kaikkien ja korkean titterin) riskin suurentuneen toisen polven rFVIII:n alfaoktokogin (Kogenate FS / Helixate NexGen) kohdalla verrattuna kolmannen polven rFVIII:aan alfaoktokogiin (perustuen pelkästään Advaten tietoihin).

<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>

UKHCDO-tutkimuksessa havaittiin RODIN/Pednet-tutkimuksen tavoin inhibiittorien (kaikkien ja korkean titterin) merkitsevästi suurentunut riski Kogenate FS-/Helixate NexGen-valmisteiden (toisen polven rFVIII) kohdalla verrattuna Advate-valmisteeseen (kolmannen polven rFVIII). Tämä ei kuitenkaan ollut enää merkitsevä, kun Yhdistyneen kuningaskunnan potilaita (jotka olivat myös mukana RODIN/Pednet-tutkimuksessa) ei otettu mukaan. Suurentuneesta riskistä oli myös näyttöä Refacto AF -valmisteen (toinen kolmannen polven rFVIII) kohdalla verrattuna Advate-valmisteeseen, mutta vain kaikkien inhibiittorien kehittymisen osalta. UKHCDO-tutkimuksen tavoin FranceCoag-tutkimuksessa ei myöskään havaittu tilastollisesti merkitsevää riskin suurenemista minkään rFVIII-valmisteen kohdalla verrattuna Advate-valmisteeseen, kun ranskalaisia potilaita (myös RODIN/Pednet-tutkimuksessa) ei otettu mukaan.

Ennen nykyistä lausuntopyyntöä PRAC oli jo harkinnut RODIN/Pednet-, UKHCDO- ja FranceCoag-tutkimusten seuraamuksia FVIII-valmisteiden myyntiluvulle EU:ssa. PRAC oli vuonna 2013 tullut siihen tulokseen, että RODIN/Pednet-tutkimuksen löydökset eivät olleet riittävän vankkoja tukemaan sitä johtopäätöstä, että Kogenate FS- ja Helixate NexGen -valmisteisiin liittyisi suurentunut tekijä VIII:n inhibiittorien kehittymisriski verrattuna muihin valmisteisiin. Vuonna 2016 PRAC tarkasteli kaikkien kolmen tutkimuksen (RODIN/Pednet-, UKHCDO- ja FranceCoag-tutkimuksen) meta-analyysin tuloksia ja tuli jälleen siihen johtopäätökseen, että senhetkinen saatavilla oleva näyttö vahvistanut, että Kogenate Bayer- ja Helixate NexGen -valmisteisiin liittyisi suurentunut tekijä VIII:n inhibiittorien riski verrattuna muihin rekombinantiteknikalla tuotettuihin valmisteisiin aiemmin hoitamattomilla potilailla.

#### *Myyntiluvan haltijan rahoittamat tutkimukset*

Myyntiluvan haltijat toimittivat valmisteidensa kaikista kliinisistä tutkimuksista ja havaintotutkimuksista tehdyn analyysin matalan ja korkean titterin inhibiittorien kehittymisestä vaikeaa A-hemofiliaa (FVIII < 1 %) sairastavilla aiemmin hoitamattomilla potilailla sekä kriittisen pohdinnan rajoituksista näissä tutkimuksissa.

Tiedot saatiin useista eri valmisteista eri aikoina tehdyistä heterogeenisistä tutkimuksista. Monet näistä tutkimuksista olivat suppeita eikä niitä ollut erityisesti tarkoitettu vaikeaa A-hemofiliaa sairastavien aiemmin hoitamattomien potilaiden inhibiittoririskin arviointiin. Tutkimukset olivat enimmäkseen yksihaaraisia eivätkä niiden tiedot mahdollistaneet vertailevaa analyysia (joko pdFVIII- ja rFVIII-luokkien välinen vertailu tai rFVIII-luokan sisäinen vertailu). Näistä tutkimuksista saadut inhibiittorien esiintyvyyden yleiset estimaatit yksittäisten valmisteiden osalta ovat kuitenkin yhteneväisiä laajojen havaintotutkimusten tulosten kanssa.

pdFVIII-valmisteiden laajemmissa ja relevantimmissa tutkimuksissa inhibiittorien esiintyvyyksien (usein ei ilmoitettu, olivatko ne korkean vai matalan titterin) havaittiin olevan 3,5–33 %, yleisimmin 10–25 %. Useissa tapauksissa tiedot menetelmistä, potilasryhmistä ja inhibiittorityypistä olivat kuitenkin niin vähäisiä, ettei tietoja voitu arvioida tuorempien julkaistujen tietojen yhteydessä. Useimmista rFVIII-valmisteista on saatavilla uudempaa ja relevantimpaa tietoa aiemmin hoitamattomilla potilailla tehdyistä kliinisistä tutkimuksista. Näissä tutkimuksissa inhibiittorien esiintyvyydet olivat 15–38 % kaikkien inhibiittorien osalta ja 9–22,6 % korkean titterin inhibiittorien osalta; nämä olivat siis ”hyvin yleisiä”.

PRAC tarkasteli myös myyntiluvan haltijoiden toimittamia välianalyysien tuloksia CSL:n (CRD019\_5001) ja Bayerin (Leopold KIDS, 13400, osa B.) meneillään olevista tutkimuksista.

PRAC lisäksi tutki kliinisistä tutkimuksista ja tieteellisestä kirjallisuudesta *de novo*-inhibiittorien esiintymistä aiemmin hoidetuilla potilailla (PTP). Analyysi osoitti, että inhibiittorien esiintyvyyden kehittyminen on paljon vähäisempää aiemmin hoidetuilla potilailla kuin aiemmin hoitamattomilla

potilailla. Saatavilla olevat tiedot osoittivat, että monissa tutkimuksissa, kuten EUHASS-rekisterissä (Iorio A, 2017<sup>4</sup>; Fischer K, 2015<sup>5</sup>), esiintymistiheydeksi voidaan luokitella ”melko harvinainen”.

#### *SIPPET-tutkimus*

SIPPET-tutkimus oli avoin, satunnaistettu, monikansallinen monikeskustutkimus. Siinä tutkittiin neutraloivien allofasta-aineiden ilmaantuvuutta potilailla, joilla on vaikea synnynnäinen A-hemofilia (plasman FVIII-pitoisuus < 1 %) ja jotka saivat joko pdFVIII- tai rFVIII-konsentraattia. Tutkimukseen soveltuvia potilaita (< 6-vuotias, miespuolinen, vaikea A-hemofilia, ei aiempaa hoitoa millään FVIII-konsentraatilla tai vain vähäinen hoito veren komponenteilla) otettiin mukaan 42 tutkimuspaikasta. Tutkimuksessa arvioitu ensisijainen hoitotulos oli kaikkien inhibiittorien ( $\geq 0,4$  BU/ml) ilmaantuvuus ja toissijainen hoitotulos oli korkean titterin inhibiittorien ilmaantuvuus ( $\geq 5$  BU/ml).

Inhibiittoreja muodostui 76 potilaalle, joista 50:lle korkean titterin inhibiittoreja ( $\geq 5$  BU/ml). Inhibiittoreja muodostui 29 potilaalle 125:stä, jotka saivat pdFVIII-hoitoa (20 potilaalle oli korkean titterin inhibiittoreja), ja 47 potilaalle 126:sta, jotka saivat rFVIII-hoitoa (30 potilaalle oli korkean titterin inhibiittoreja). Kaikkien inhibiittorien kumulatiivinen ilmaantuvuus oli 26,8 % (95 %:n luottamusväli 18,4–35,2) pdFVIII-hoitoa saaneilla ja 44,5 % (95 %:n luottamusväli 34,7–54,3) rFVIII-hoitoa saaneilla; korkean titterin inhibiittorien ilmaantuvuus oli 18,5 % (95 %:n luottamusväli 11,2–26,0) pdFVIII-hoitoa saaneilla ja 28,4 % (95 %:n luottamusväli 19,6–37,2) rFVIII-hoitoa saaneilla. Kaikkien inhibiittorien ensisijaisen päätetapartuman Coxin regressiomallissa rFVIII-hoitoon liittyi 87 % suurempi ilmaantuvuus kuin pdFVIII-hoitoon (riskisuhde 1,87; 95 %:n luottamusväli 1,17–2,96). Tämä havainto oli yhteneväinen monimuuttuja-analysissa. Korkean titterin inhibiittoreille riskisuhde oli 1,69 (95 %:n luottamusväli 0,96–2,98).

#### *Ad hoc -asiantuntijaryhmän kokous*

PRAC arvioi asiantuntijaryhmän näkemykset ad hoc -kokouksessa. Asiantuntijaryhmän näkemys oli se, että kaikki saatavilla olevat asiaankuuluvat tietolähteet on arvioitu. Asiantuntijaryhmä katsoi, että lisätietoja tarvitaan, jotta voitaisiin osoittaa, onko eri tekijä VIII -valmisteiden välillä kliinisesti merkittäviä eroja inhibiittorien muodostumisen esiintymistiheydessä, ja että tällaiset tiedot on periaatteessa kerättävä kultakin valmisteelta erikseen, sillä immunogeenisuuden astetta on vaikeaa yleistää kaikille valmisteluokille (eli rekombinantteknikalla tuotetuille vs. plasmaperäisille).

Asiantuntijat olivat myös yhtä mieltä siitä, että eri valmisteiden immunogeenisuuden aste oli kaiken kaikkiaan riittävä hyvin kuvattu PRAC:n ehdottamissa muutoksissa valmisteyhteenvedoon, jotka korostivat inhibiittorien muodostumisen (etenkin matalan titterin inhibiittorien verrattuna korkean titterin inhibiittoreihin) kliinistä merkitystä, sekä esiintymistiheydenä ”hyvin yleinen” aiemmin hoitannut potilailla ja ”melko harvinainen” aiemmin hoidetuilla potilailla. Asiantuntijat ehdottivat myös tutkimuksia, jotka voisivat tarkemmin luonnehtia tekijä VIII - lääkevalmisteiden immunogeenisia ominaisuuksia (esim. mekanistiset tutkimukset, havainnotutkimukset).

<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 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.

<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.

## Pohdinta

PRAC katsoi, että prospektiivisena, satunnaistettuna tutkimuksena SIPPET-tutkimus vältti monet tähän mennessä tehtyjen havainto- ja rekisteritutkimusten tutkimusasetelmaan liittyvät puutteet inhibiittorien muodostumisriskin arvioinnissa aiemmin hoitamattomilla potilailla. PRAC on kuitenkin sitä mieltä, että SIPPET-tutkimuksen tuloksiin liittyy epävarmuutta, mikä estää johtopäätöksen tekemistä siitä, että inhibiittoririskin kehittyminen olisi suurempi tässä kliinisessä tutkimuksessa tutkittuja rFVIII-valmisteita saaneilla aiemmin hoitamattomilla potilailla kuin pdFVIII-valmisteita saaneilla aiemmin hoitamattomilla potilailla, kuten alla on kuvattu:

- SIPPET-analyysi ei mahdollista valmistekohtaisten johtopäätösten tekemistä, sillä se koskee vain pientä määrää tiettyjä FVIII-valmisteita. Tutkimusta ei ollut suunniteltu eikä se ollut riittävä tuottamaan valmistekohtaisia tietoja eikä näin myöskään johtopäätösten tekemiseen yksittäisten valmisteiden inhibiittoririskistä. Eritoten vain 13 potilasta (10 % FVIII-haarasta) sai kolmannen polven rFVIII-valmistetta. Vaikka vankkaa näyttöä ei olekaan tukemaan eroa riskeissä rFVIII-valmisteiden välillä, eroa ei voida poissulkea, koska tämä on heterogeeninen valmisteluokka koostumus- ja formulaatioeroin. Siten SIPPET-tutkimustulosten ekstrapoloinnissa koskemaan koko rFVIII-luokkaa on suuria epävarmuutta, etenkin niiden äskettäin myyntiluvan saaneiden rFVIII-valmisteiden osalta, jotka eivät olleet mukana SIPPET-tutkimuksessa.
- SIPPET-tutkimuksella oli metodologisia puutteita, etenkin epävarmuus siitä, oliko satunnaistamismenettely (lohkokoko 2) saattanut aiheuttaa valintaharhan tutkimuksessa.
- Myös lopullisesta tutkimussuunnitelmasta ja tilastollisen analyysin suunnitelmasta poikettiin. Tilastollisia huolenaiheita olivat se, ettei ennalta määritettyä ensisijaista analyysia ole julkaistu, ja se, että tutkimus keskeytettiin enneraikaisesti Kogenate FS -valmisteen mahdolliseen suurentuneeseen inhibiittoririskin viittaavan RODIN-tutkimuksen julkaisemisen jälkeen. Vaikka tätä ei olisi voitu estää, avoimen tutkimuksen ennenaikainen keskeyttäminen saattaa aiheuttaa tutkimusharhan ja lisätä todennäköisyyttä siitä, että havaitaan vaikutus, jota ei ole.
- EU:ssa käytetyt hoito-ohjelmat ovat erilaisia kuin SIPPET-tutkimuksessa käytetyt. Siksi sen merkitys kliinisen käytännön kannalta EU:ssa (ja siten tämän menettelyn valmisteiden kannalta) on kyseenalainen. On epävarmaa, voidaanko SIPPET-tutkimuksen tuloksia ekstrapoloida koskemaan inhibiittoririskiä aiemmin hoitamattomilla potilailla EU:n nykyisessä hoitokäytännössä, sillä hoitomuotoa ja hoidon voimakkuutta on pidetty riskitekijöinä inhibiittorien muodostumiselle aiemmissa tutkimuksissa. Mikä tärkeintä, EU:n valmisteyhteisövedot eivät sisällä modifioitua profylaksiaa (kuten SIPPET-tutkimuksessa on määritetty) hyväksyttynä annostuksena eikä ole selvää, mikä vaikutus hoitomuodon määrittämättömien muiden yhdistelmien ilmeisellä epätasapainolla on SIPPET-tutkimuksen tuloksiin. Siten on edelleen epävarmaa, olisiko SIPPET-tutkimuksessa havaittu sama inhibiittoririskin ero ilmeinen rutiinihoitoa sellaisissa muissa maissa saavilla potilasryhmillä, joissa hoitomuoto (eli primaarinen profylaksia) on erilainen kuin tutkimuksessa. SIPPET-tutkimuksen tekijöiden lisäselvennykset eivät täysin poista tätä epävarmuutta.

Tarkasteltuaan edellä mainitut SIPPET-tutkimuksen tulokset, julkaistun kirjallisuuden ja kaikki myyntiluvan haltijoiden toimittamat tiedon sekä asiantuntijoiden asiantuntijaryhmän ad hoc -kokouksessa esittämän kannanoton PRAC tuli siihen tulokseen, että:

- Inhibiittorien muodostuminen on sekä pdFVIII- että rFVIII-valmisteiden tunnettu riski. Vaikka joitakin yksittäisiä valmisteita koskevissa kliinisissä tutkimuksissa on havaittu muutamia tapauksia, joissa inhibiittoreja on muodostunut, nämä tutkimukset ovat olleet suppeita ja metodologialtaan puutteellisia tai tutkimuksia ei ole suunniteltu tämän riskin arviointiin.

- FVIII-valmisteet ovat heterogeenisiä, eikä voida poissulkea todennäköisyyttä siitä, että yksittäisten valmisteiden välillä on eroja inhibiittorien muodostumisen esiintyvyydessä.
- Yksittäisissä tutkimuksissa on havaittu inhibiittorien muodostumista eri valmisteilla, mutta tutkimustulosten suora vertailu on kyseenalaista erilaisten tutkimusmenetelmien ja potilasryhmien takia.
- SIPPET-tutkimusta ei ollut suunniteltu yksittäisten valmisteiden inhibiittorien muodostumisen riskin arvioimiseen, ja siinä oli mukana pieni määrä FVIII-valmisteita. Valmisteiden heterogeenisuuden takia vain yksittäisten valmisteiden luokkavaikutuksia arvioivien tutkimusten tulosten ekstrapolointiin liittyy huomattavan paljon epävarmuutta, etenkin niiden valmisteiden (kuten äskettäin myyntiluvan saaneiden valmisteiden) osalta, joita ei ole mukana näissä tutkimuksissa.
- Lopuksi, PRAC totesi, että toistaiseksi useimmat tutkimukset, joissa arvioidaan inhibiittoririskin eroja FVIII-valmisteluokkien välillä, kärsivät monista mahdollisista metodologisista puutteista, ja katsoi saatavilla olevien tietojen perusteella, ettei selvää ja yhdenmukaista näyttöä FVIII-valmisteluokkien välisistä suhteellisen riskin eroista ole. Etenkään SIPPET-tutkimuksen löydökset ja myyntiluvan haltijoiden vastauksiin sisällytetyt yksittäiset kliiniset tutkimukset ja havaintotutkimukset eivät olleet riittäviä vahvistamaan yhdenmukaisia tilastollisesti ja kliinisesti merkitseviä eroja inhibiittoririskissä rFVIII- ja pdFVIII-valmisteluokkien välillä.

Ottaen yllä mainitut seikat huomioon PRAC suositteli seuraavia muutoksia A-hemofilia (perinnöllinen tekijä VIII:n puutos) -potilaille verenvuodon hoitoon ja profylaksiaan tarkoitettujen FVIII-valmisteiden valmisteyhteenvedon kohtiin 4.4, 4.8 ja 5.1 sekä pakkausselosteen kohtiin 2 ja 4:

- Valmisteyhteenvedon kohtaa 4.4 on muutettava siten, että se sisältää varoituksen siitä, että on kliinisesti tärkeää seurata potilaita FVIII:n inhibiittorien muodostumisen varalta (etenkin varoitus matalan titterin inhibiittorien kliinisistä seurauksista verrattuna korkean titterin inhibiittoreihin).
- Mitä tulee valmisteyhteenvedon kohtiin 4.8 ja 5.1, PRAC totesi, että useiden FVIII-valmisteiden kohdalla on nykyisellään viitattu sellaisten tutkimustulosten tietoihin, jotka eivät mahdollista lopullista johtopäätöstä yksittäisten valmisteiden inhibiittoririskistä. Koska näyttö viittaa siihen, että kaikkiin ihmisperäisiin FVIII-valmisteisiin liittyy inhibiittorien muodostumisen riski, tällaiset maininnat on poistettava. Saatavilla olevat tiedot tukevat FVIII:n inhibiittorien muodostumisen esiintymistiheydeksi "hyvin yleinen" aiemmin hoitamattomilla potilailla ja "melko harvinainen" aiemmin hoidetuilla potilailla, joten PRAC suositteli, että valmisteyhteenvedot sovitetaan vastaamaan näitä esiintymistiheyksiä, ellei valmistekohtaiset tiedot ole perusteltuja. Valmisteet, joiden kohdassa 4.2 on seuraava maininta aiemmin hoitamattomista potilaista: "*Aiemmin hoitamattomat potilaat. { (Kauppa-)nimi } -valmisteen turvallisuutta ja tehokkuutta aiemmin hoitamattomien potilaiden hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla. >*", edellä mainittua esiintymistiheyttä aiemmin hoitamattomilla potilailla ei pidä täyttää. Kohtaan 5.1 liittyen mahdolliset viitteet aiemmin hoitamattomilla tai aiemmin hoidetuilla potilailla tehtyihin inhibiittorien muodostumista koskeviin tutkimuksiin on poistettava, ellei niitä ole tehty lastenlääkkeitä koskevan tutkimusohjelman Paediatric Investigation Plan mukaisesti tai tutkimuksesta on saatu tukevaa näyttöä siitä, että inhibiittorin esiintymistiheys aiemmin hoitamattomilla potilailla on pienempi kuin "*hyvin yleinen*" ja aiemmin hoidetuilla potilailla eri kuin "*melko harvinainen*" (PRAC:n arviointiraportin liitteiden mukaisesti).

Arvioituaan susoktokogialfan (Obizur) myyntiluvan haltijan toimittamat vastaukset kokonaisuudessaan PRAC katsoo, että tämän 31 artiklan lausuntopyyntömenettelyn tulos ei koske

tätä valmistetta, kun otetaan huomioon Obizurin käyttöaihe (FVIII:n vasta-aineista johtuva hankinnainen A-hemofilia) ja eri kohdepopulaatio.

### **Riski-hyötysuhde**

SIPPET-tutkimuksesta saadun nykyisen näytön sekä myyntiluvan haltijoiden vastauksiin sisällytettyjen yksittäisten kliinisten tutkimusten ja havaintotutkimusten tietojen ja asiantuntijoiden asiantuntijaryhmän *ad hoc* -kokouksessa esittämän kannanoton perusteella PRAC oli sitä mieltä, että nykyinen näyttö ei tarjoa selvää ja yhdenmukaista näyttöä tilastollisesti ja kliinisesti merkittävistä eroista inhibiittoririskissä rFVIII- ja pdFVIII-valmisteiden välillä. VWF:n roolista ei voida tehdä johtopäätöksiä inhibiittorien muodostumiselta suojaamisessa.

Koska nämä ovat heterogeenisiä valmisteita, ei voida poissulkea sitä mahdollisuutta, että yksittäisiin valmisteisiin liitetään suurentunut inhibiittoririski meneillään olevissa tai tulevaisuudessa aiemmin hoitamattomilla potilailla tehtävissä tutkimuksissa.

Yksittäisissä tutkimuksissa on havaittu inhibiittorien erilaisia esiintyvyyksiä eri valmisteilla aiemmin hoitamattomilla potilailla, eikä SIPPET-tutkimusta ollut suunniteltu tekemään eroa yksittäisten valmisteiden välillä kussakin luokassa. Hyvin erilaisten tutkimusmenetelmien ja eri aikoina tutkittujen potilasryhmien sekä eri tutkimuksista saatujen epäyhtenäisten löydösten takia PRAC katsoi, että näyttö kokonaisuudessaan ei tue päätelmää siitä, että rekombinantti tekijä VIII - lääkkeet luokkana olisivat suuremmissa inhibiittoririskissä plasmaperäiseen luokkaan nähden.

PRAC totesi lisäksi, että useiden FVIII-valmisteiden valmistetiedoissa viitataan nykyään tietoihin tutkimustuloksista, jotka eivät mahdollista lopullista johtopäätöstä yksittäisten valmisteiden inhibiittoririskistä. Koska näyttö viittaa siihen, että kaikkiin yksittäisiin FVIII-valmisteisiin liittyy inhibiittorien muodostumisen riski esiintymistiheyden ollessa ”hyvin yleinen” aiemmin hoitamattomilla potilailla ja ”melko harvinainen” aiemmin hoidetuilla potilailla, PRAC suosittelee, että valmisteyhteenvedoja muutetaan vastaamaan näitä esiintymistiheyksiä, ellei valmistekohtaiset tiedot ole perusteltuja.

Ottaen yllä mainitut seikat huomioon PRAC katsoi, että A-hemofilia (perinnöllinen tekijä VIII:n puutos) -potilaille verenvuodon hoitoon ja profylaksiaan tarkoitettujen tekijä VIII -valmisteiden riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa, mikäli valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset (valmisteyhteenvedon kohdat 4.1, 4.8 ja 5.1).

### **Uudelleenarviointimenettely**

PRAC:n suosituksen hyväksymisen jälkeen toukokuussa 2017 PRAC:n kokouksessa myyntiluvan haltija LFB BioMedicaments ilmaisi eriävän mielipiteensä alkuperäisestä lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean suosituksesta.

Otettaen huomioon myyntiluvan haltijan antamien yksityiskohtaisten perustelujen nojalla PRAC arvioi saatavilla olevat tiedot uudelleen uudelleenarvioinnissa.

#### **PRAC:n pohdinta uudelleenarvioinnin perusteista**

SIPPET-tutkimusta ei ollut suunniteltu yksittäisten valmisteiden inhibiittorien muodostumisen riskin arvioimiseen, ja siinä oli mukana pieni määrä FVIII-valmisteita. Valmisteiden heterogeenisuuden takia vain yksittäisten valmisteiden luokkavaikutuksia arvioivien tutkimusten tulosten ekstrapolointiin liittyy huomattavan paljon epävarmuutta, etenkin niiden valmisteiden (kuten äskettäin myyntiluvan saaneiden valmisteiden) osalta, joita ei ole mukana näissä tutkimuksissa. SIPPET-tutkimuksen löydökset sekä tulokset yksittäisistä kliinisistä tutkimuksista ja havaintotutkimuksista eivät olleet riittäviä vahvistamaan yhdenmukaisia tilastollisesti ja kliinisesti merkittäviä eroja inhibiittoririskissä rFVIII- ja pdFVIII-valmisteluokkien välillä.



Kaiken kaikkiaan PRAC pysyy johtopäätöksessään siitä, että FVIII-valmisteisiin liittyvät esiintymistiheyden vakiotiedot aiemmin hoitamattomilla ja aiemmin hoidetuilla potilailla on esitettävä valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8, ellei vankooissa kliinisissä tutkimuksissa ole osoitettu tietyn lääkevalmisteen osalta toista esiintymistiheyttä, jolloin tulosten yhteenveto esitetään kohdassa 5.1.

### **Asiantuntijoiden kuuleminen**

PRAC konsultoi asiantuntijoita tilapäisessä asiantuntijaryhmän kokouksessa joistakin kohdista, jotka muodostivat osan LFB Biomedicamentsin toimittamista yksityiskohtaisista perusteluista.

Kaiken kaikkiaan asiantuntijaryhmä tuki PRAC:n alkuperäisiä johtopäätöksiä ja katsoi, että ehdotetuissa valmistetiedoissa on riittävät tiedot inhibiittorien muodostumisen riskistä lääkemääräysten antajille ja potilaille. Mitään ylimääräistä tiedonantoa, muita inhibiittorien muodostumisen riskitekijöitä kuin mitä valmistetiedoissa on mainittu tai lisätoimenpiteitä riskien minimoimiseksi ei suositeltu.

Ryhmä oli myös yhtä mieltä siitä, ettei valmisteyhteenvetoihin pitä sisällyttää valmistekohtaisia spesifisiä tietoja inhibiittorien esiintymistiheydestä, koska saatavilla olevat tutkimukset eivät riitä tarkkojen johtopäätösten tekemiseen kunkin valmisteen absoluuttisesta esiintymistiheydestä ja valmisteiden välisistä inhibiittorien suhteellisista esiintymistiheyksistä.

Asiantuntijat korostivat sitä, että tiedeyhteisön, lääketeollisuuden ja lääkintäviranomaisten välistä yhteistyötä on kannustettava yhdenmukaistettujen tietojen keräämiseksi eri rekistereistä.

### **PRAC:n johtopäätökset**

Johtopäätöksenä voidaan todeta, että alkuperäisen arvioinnin ja uudelleenarviointimenettelyn jälkeen PRAC pysyy päätelmässään siitä, että ihmisen plasmasta peräisin olevaa ja rekombinanttitekniikalla tuotettua hyytymistekijä VIII:aa sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa, mikäli valmistetietoihin tehdään sovitut muutokset (valmisteyhteenvedon kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

PRAC antoi 1. syyskuuta 2017 suosituksen, jonka lääkevalmistekomitea käsittelee direktiivin 2001/83/EY 107 k artiklan mukaisesti.

### **Tiivistelmä PRAC:n tieteellisestä arvioinnista**

Ottaen huomioon seuraavat seikat:

- PRAC tarkasteti lääketurvatiетоjen perusteella käynnistettyä direktiivin 2001/83/EY 31 artiklan mukaista menettelyä ihmisen plasmasta peräisin olevaa ja rekombinanttitekniikalla tuotettua hyytymistekijä VIII:aa sisältävien lääkevalmisteiden osalta (ks. kohdat liite I ja liite A).
- PRAC otti huomioon toimitetut tiedot kokonaisuudessaan; tiedot koskivat rekombinanttitekniikalla tuotettujen ja plasmaperäisten FVIII-valmisteluokkien inhibiittorien muodostumisen riskiä aiemmin hoitamattomilla potilailla (PUP). Tietoihin sisältyi julkaistu kirjallisuus (SIPPET-tutkimus<sup>6</sup>), yksittäisistä kliinisistä tutkimuksista saadut tiedot ja myyntiluvan haltijoiden toimittamia havaintotutkimuksia, mukaan lukien tiedot laajoista kohorttitutkimuksina toteutetuista monikeskustutkimuksista, EU:n jäsenvaltioiden kansallisten toimivaltaisten viranomaisten toimittamat tiedot sekä SIPPET-tutkimukset tekijöiden antamat vastaukset. PRAC tutki myös LFB Biomedicamentsin toimittamat PRAC:n suosituksen uudelleenarvioinpyynnön perusteena olleet perusteet ja kahden 22. helmikuuta ja 3. elokuuta 2017 pidetyn asiantuntijakokouksen kannanotot.

<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

- PRAC totesi, ettei SIPPET-tutkimusta ollut suunniteltu yksittäisten valmisteiden inhibiittorien muodostumisen riskin arvioimiseen ja että siinä oli kaikkiaan mukana pieni määrä FVIII-valmisteita. Valmisteiden heterogeenisuuden takia vain yksittäisten valmisteiden luokkavaikutuksia arvioivien tutkimusten tulosten ekstrapolointiin liittyy huomattavan paljon epävarmuutta, etenkin niiden valmisteiden osalta, joita ei ole mukana näissä tutkimuksissa.
- PRAC myös katsoi, että tähän mennessä tehdyt tutkimukset kärsivät monista metodologisista puutteista eikä myöskään saatavilla olevien tietojen perusteella ole selvää ja yhdenmukaista näyttöä FVIII-valmisteluokkien välisistä suhteellisen riskin eroista. Etenkään SIPPET-tutkimuksen havainnot ja tulokset myyntiluvan haltijoiden vastauksiin sisällytetyistä yksittäisistä kliinisistä tutkimuksista ja havaintotutkimuksista eivät olleet riittäviä vahvistamaan yhdenmukaisia tilastollisesti ja kliinisesti merkittäviä eroja inhibiittoririskissä rFVIII- ja pdFVIII-valmisteluokkien välillä. Koska nämä ovat heterogeenisia valmisteita, ei voida poissulkea sitä mahdollisuutta, että yksittäisiin valmisteisiin liitetään suurentunut inhibiittoririski meneillään olevissa tai tulevaisuudessa aiemmin hoitamattomilla potilailla tehtävissä tutkimuksissa.
- PRAC totesi, että tekijä VIII -valmisteiden teho ja turvallisuus käyttäen mukaisessa A-hemofilia-potilaiden verenvuodon hoidossa ja profylaksiassa on varmistettu. Saatavilla olevien tietojen perusteella PRAC katsoi, että FVIII-valmisteyhteenvetojen päivittäminen on tarpeen: kohta 4.4 on muutettava sisältämään varoitus siitä, että on kliinisesti tärkeää seurata potilaita FVIII:n inhibiittorien muodostumisen varalta. Mitä tulee valmisteyhteenvedon kohtiin 4.8 ja 5.1, PRAC totesi, että useiden FVIII-valmisteiden valmistetiedoissa on nykyään viittaus tietoihin tutkimustuloksista, jotka eivät mahdollista lopullista johtopäätöstä yksittäisten valmisteiden inhibiittoririskistä. Kliinisten tutkimusten tuloksia, jotka eivät ole riittävän vankkoja (esim. metodologialtaan puutteellisia), ei pidä kuvata FVIII-valmisteiden valmistetiedoissa. PRAC suositteli vastaavia muutoksia valmistetietoihin. Koska näyttö lisäksi viittaa siihen, että kaikkiin ihmisperäisiin FVIII-valmisteisiin liittyy inhibiittorien muodostumisen riski esiintymistiheyden ollessa ”hyvin yleinen” aiemmin hoitamattomilla potilailla ja ”melko harvinainen” aiemmin hoidetuilla potilailla, PRAC suositteli, että valmisteyhteenvedot sovitetaan vastaamaan näitä esiintymistiheyksiä, ellei valmistekohtaiset tiedot ole perusteltuja.

Näin ollen PRAC katsoi, että ihmisen plasmasta peräisin olevaa ja rekombinanttitekniikalla tuotettua hyytymistekijää VIII:aa sisältävien lääkevalmisteiden riski-hyötysuhde on edelleen suotuisa, ja suositteli myyntilupien ehtojen muuttamista.

#### **CHMP:n lausunto**

Arvioituaan PRAC:n suosituksen CHMP hyväksyy PRAC:n yleiset johtopäätökset ja suosituksen perusteet.