

voorgestelde wijzigingen in de SmPC waarin de klinische relevantie van de vorming van remmers (vooral remmers in een lage titer ten opzichte van remmers in een hoge titer) alsook de frequentie 'zeer vaak' bij PUP's en 'soms' bij PTP's werd benadrukt. De deskundigen stelden ook voor onderzoeken uit te voeren om de immunogene eigenschappen van de factor VIII-middelen verder te kunnen karakteriseren (bijv. mechanistische, observationele onderzoeken).

Discussie

De PRAC was van mening dat in het SIPPET-onderzoek, dat een prospectieve gerandomiseerde studie was, veel van de beperkingen werden vermeden in de opzet van de observationele en op registergegevens gebaseerde onderzoeken die tot nu toe waren uitgevoerd om het risico op de vorming van remmers bij PUP's te beoordelen. De PRAC is echter van mening dat er onzekerheid bestaat over de bevindingen van het SIPPET-onderzoek waardoor het onmogelijk is te concluderen dat er een hoger risico op de vorming van remmers bestaat bij PUP's die met de in deze klinische studie onderzochte rFVIII-middelen worden behandeld dan bij PUP's die met de onderzochte pdFVIII-middelen worden behandeld, zoals hieronder uiteengezet:

- De SIPPET-analyse laat geen ruimte voor productspecifieke conclusies aangezien de analyse betrekking heeft op slechts een klein aantal specifieke FVIII-middelen. Het onderzoek was niet opgezet om voldoende productspecifieke gegevens te genereren en was daar ook niet gedegen genoeg voor; er konden derhalve geen conclusies worden getrokken over het risico op de vorming van remmers voor individuele middelen. Zo kregen slechts 13 patiënten (10% van de FVIII-arm) een rFVIII-middel van de derde generatie. Ondanks het ontbreken van robuust bewijs ter ondersteuning van differentiële risico's tussen rFVIII-middelen kunnen differentiële risico's niet worden uitgesloten, aangezien het een heterogene productklasse betreft met verschillen in samenstelling en formuleringen. Er is derhalve een grote mate van onzekerheid rond de extrapolatie van de bevindingen van SIPPET naar de hele rFVIII-klasse, vooral voor recenter goedgekeurde rFVIII-middelen die niet in het SIPPET-onderzoek waren opgenomen.
- Het SIPPET-onderzoek heeft methodologische beperkingen, met name onzekerheid rond de vraag of het randomisatieproces (blok-grootte 2) heeft geleid tot een selectiebias in het onderzoek.
- Er was ook sprake van afwijkingen van het definitieve protocol en het statistische analyseplan. Statistische bedenkingen zijn onder andere dat er geen vooraf gespecificeerde primaire analyse was gepubliceerd en dat het onderzoek voortijdig werd stopgezet na de publicatie van het RODIN-onderzoek waarin wordt aangegeven dat Kogenate FS in verband zou kunnen worden gebracht met een verhoogd risico op de vorming van remmers. Dit was weliswaar niet te voorkomen geweest, maar vroegtijdige beëindiging van een open-label onderzoek kan leiden tot bias door de onderzoeker en inflatie van de waarschijnlijkheid dat een effect wordt opgespoord dat niet aanwezig is.
- Behandelingsregimes in de EU zijn anders dan die in het SIPPET-onderzoek. Er worden derhalve vraagtekens geplaatst bij de relevantie voor de klinische praktijk in de EU (en dus voor de middelen die aan deze procedure werden onderworpen). Het is onzeker of de bevindingen van SIPPET kunnen worden geëxtrapoleerd naar het risico op remmers bij PUP's in de huidige klinische praktijk in de EU aangezien behandelmodaliteit en -intensiteit in eerdere onderzoeken werden genoemd als risicofactoren voor de vorming van remmers. Van belang is dat gemodificeerde profylaxe (zoals gedefinieerd in het SIPPET-onderzoek) als goedgekeurde dosering niet in de SmPC's van de EU-lidstaten is opgenomen en dat het effect van de schijnbare disbalans in de niet-gespecificeerde andere combinaties van behandelmodaliteit op de bevindingen van SIPPET onduidelijk is. Het blijft derhalve onduidelijk of hetzelfde differentiële risico op de vorming van remmers dat in het SIPPET-onderzoek werd waargenomen ook zou blijken op te treden bij patiëntenpopulaties die een

standaardbehandeling krijgen in andere landen waar de behandelingsmodaliteit (d.w.z. primaire profylaxe) anders is dan die in het onderzoek. De aanvullende toelichtingen van de auteurs van het SIPPET-onderzoek nemen deze onzekerheid niet helemaal weg.

Na beoordeling van de bovengenoemde resultaten van SIPPET, de gepubliceerde literatuur en alle door de vergunninghouders ingediende informatie, alsook de tijdens de bijeenkomst van een ad-hocgroep van deskundigen geuite standpunten, concludeerde de PRAC als volgt:

- De vorming van remmers is een vastgesteld risico voor zowel pdFVIII-middelen als rFVIII-middelen. Tijdens de klinische onderzoeken werd voor sommige individuele middelen een beperkt aantal gevallen van remmervorming vastgesteld, maar dit waren vooral kleine onderzoeken met methodologische beperkingen of onderzoeken die niet adequaat waren opgezet om dit risico te beoordelen.
- De FVIII-middelen zijn heterogeen en de plausibiliteit van verschillende frequenties van remmervorming tussen individuele middelen kan niet worden uitgesloten.
- In individuele onderzoeken werden voor verschillende middelen diverse gevallen van remmervorming vastgesteld, maar de directe vergelijkbaarheid van onderzoeksresultaten op basis van uiteenlopende onderzoeksmethoden en patiëntenpopulaties verspreid over de tijd is twijfelachtig.
- Het SIPPET-onderzoek was niet opgezet om het risico op de vorming van remmers voor individuele middelen te beoordelen en in het onderzoek was een beperkt aantal FVIII-middelen opgenomen. Vanwege de heterogeniteit van de middelen bestaat er grote onzekerheid over de extrapolatie van de bevindingen van onderzoeken waarin alleen klasse-effecten naar individuele middelen werden beoordeeld, met name naar middelen (waaronder recenter goedgekeurde middelen) die niet in dergelijke onderzoeken waren opgenomen.
- Ten slotte merkte de PRAC op dat de meeste onderzoeken waarin een differentieel risico op de vorming van remmers tussen klassen FVIII-middelen wordt beoordeeld, tot op heden te kampen hebben met diverse potentiële methodologische beperkingen, en was de PRAC op basis van de beschikbare gegevens van mening dat er geen duidelijk en consistent bewijs is dat wijst op verschillen in het relatieve risico tussen klassen FVIII-middelen. Met name de bevindingen van het SIPPET-onderzoek en die van de individuele klinische studies en observationele onderzoeken die in de antwoorden van de vergunninghouders waren opgenomen, zijn niet voldoende om consistente statistisch en klinisch belangrijke verschillen in het risico op remmers tussen de productklassen rFVIII en pdFVIII te kunnen bevestigen.

Gezien het bovenstaande adviseerde de PRAC de volgende aanpassingen in rubriek 4.4, 4.8 en 5.1 van de SmPC en in rubrieken 2 en 4 van de bijsluiter voor de FVIII-middelen geïndiceerd voor de behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie):

- In rubriek 4.4 van de SmPC moet een waarschuwing worden opgenomen over het klinische belang van controle van patiënten op de vorming van FVIII-remmers (met name een waarschuwing over de klinische gevolgen van remmers in een lage titer ten opzichte van die in een hoge titer).
- Met betrekking tot rubriek 4.8 en 5.1 van de SmPC merkte de PRAC op dat voor verschillende FVIII-middelen momenteel wordt verwezen naar gegevens van onderzoeksresultaten die geen ruimte laten voor een definitieve conclusie over het risico op remmers voor individuele middelen. Aangezien uit het bewijs naar voren komt dat alle humane FVIII-middelen een risico op de vorming van remmers met zich meebrengen, dienen dergelijke opmerkingen te worden verwijderd. De beschikbare gegevens ondersteunen een frequentie voor de vorming van FVIII-remmers binnen het bereik 'zeer vaak' en 'soms', voor

respectievelijk PUP's en PTP's. De PRAC doet daarom de aanbeveling om de SmPC's in overeenstemming te brengen met deze frequenties tenzij het op basis van productspecifieke gegevens gerechtvaardigd is dit niet te doen. Voor middelen waarvoor rubriek 4.2 de volgende opmerking voor PUP's bevat: "*<Niet eerder behandelde patiënten. De veiligheid en werkzaamheid van {(Fantasie)naam} bij niet eerder behandelde patiënten zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. >*", dienen de bovenstaande frequentie voor PUP's niet te worden geïmplementeerd. Met betrekking tot rubriek 5.1 moeten alle verwijzingen naar onderzoeken naar de vorming van remmers bij PUP's en PTP's worden geschrapt tenzij de onderzoeken werden uitgevoerd overeenkomstig een pediatrisch onderzoeksplan of de onderzoeken robuust bewijs leveren van een frequentie voor remmers bij PUP's die lager is dan 'zeer vaak' of bij PTP's wanneer deze anders is dan 'soms' (zoals vastgesteld in de bijlagen van de PRAC AR).

Naar aanleiding van de beoordeling van alle door de vergunninghouder voor susoctocog alfa (Obizur) overgelegde antwoorden is de PRAC van mening dat de uitkomst van deze verwijzingsprocedure krachtens artikel 31 niet op dit middel van toepassing is vanwege de indicatie van Obizur (verworven hemofilie A als gevolg van remmende antilichamen tegen endogene FVIII) en de andere doelpopulatie.

Baten-risicoverhouding

Op basis van het huidige bewijs uit het SIPPET-onderzoek en gegevens van de individuele klinische studies en observationele onderzoeken die in de antwoorden van de vergunninghouders waren opgenomen, en de tijdens de bijeenkomst van een ad-hocgroep van deskundigen geuite standpunten, was de PRAC van oordeel dat het huidige bewijs niet duidelijk en consistent aantoont dat er sprake is van statistisch en klinisch belangrijke verschillen in het risico op remmers tussen de productklassen rFVIII en pdFVIII. Er kunnen geen conclusies worden getrokken over de rol die vWF speelt bij de bescherming tegen de vorming van remmers.

Aangezien het heterogene middelen betreft, wordt hiermee niet uitgesloten dat individuele middelen in lopende of toekomstige onderzoeken bij PUP's in verband zullen worden gebracht met een verhoogd risico op de vorming van remmers.

In individuele onderzoeken zijn uiteenlopende frequenties voor de vorming van remmers bij PUP's vastgesteld voor alle middelen en het SIPPET-onderzoek was niet opgezet om onderscheid te maken tussen individuele middelen in iedere klasse. Vanwege de zeer verschillende onderzoeksmethoden en patiëntenpopulaties die verspreid over de tijd zijn onderzocht en inconsistente bevindingen in verschillende onderzoeken was de PRAC van oordeel dat het geheel aan bewijs geen ondersteuning biedt voor de conclusie dat recombinante factor VIII-middelen, als klasse, een groter risico op de vorming van remmers vormen dan de van plasma afgeleide klasse.

Daarnaast merkte de PRAC op dat in de productinformatie voor verschillende FVIII-middelen momenteel wordt verwezen naar gegevens van onderzoeksresultaten die geen ruimte laten voor een definitieve conclusie over het risico op remmers voor individuele middelen. Aangezien uit het bewijs naar voren komt dat alle humane FVIII-middelen een risico op de vorming van remmers met zich meebrengen, binnen de frequentie 'zeer vaak' en 'soms', voor respectievelijk PUP's en PTP's, doet de PRAC de aanbeveling om de SmPC's in overeenstemming te brengen met deze frequenties tenzij het op basis van productspecifieke gegevens gerechtvaardigd is dit niet te doen.

Gezien het bovenstaande concludeerde de PRAC dat de baten-risicoverhouding van factor VIII-middelen geïndiceerd voor de behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie) gunstig blijft onder voorbehoud van de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie (rubriek 4.4, 4.8 en 5.1 van de SmPC).

Heronderzoeksprocedure

Na vaststelling van het advies van de PRAC tijdens de PRAC-bijeenkomst van mei 2017 gaf de vergunninghouder LFB Biomedicaments aan het niet eens te zijn met de oorspronkelijke aanbeveling van de PRAC.

Gezien de gedetailleerde redenen die door de vergunninghouder werden overgelegd, voerde de PRAC in het kader van het heronderzoek een nieuwe beoordeling van de beschikbare gegevens uit.

Discussie van de PRAC over de redenen voor heronderzoek

Het SIPPET-onderzoek was niet opgezet om het risico op de vorming van remmers voor individuele middelen te beoordelen en in het onderzoek was een beperkt aantal FVIII-middelen opgenomen. Vanwege de heterogeniteit van de middelen bestaat er grote onzekerheid over de extrapolatie van de bevindingen van onderzoeken waarin alleen klasse-effecten naar individuele middelen werden beoordeeld, met name naar middelen (waaronder recenter goedgekeurde middelen) die niet in dergelijke onderzoeken waren opgenomen. De bevindingen van het SIPPET-onderzoek en die van de individuele klinische studies en observationele onderzoeken zijn niet voldoende om consistente statistisch en klinisch belangrijke verschillen in het risico op remmers tussen de productklassen rFVIII en pdFVIII te kunnen bevestigen.

Over het geheel genomen handhaaft de PRAC zijn conclusie dat gestandaardiseerde informatie over de frequentie voor FVIII-middelen bij PUP's en PTP's dient te worden weergegeven in rubriek 4.8 van de SmPC, tenzij voor een specifiek geneesmiddel een ander frequentiebereik wordt aangetoond aan de hand van robuuste klinische onderzoeken waarvan de resultaten zouden worden samengevat in rubriek 5.1.

Raadpleging van deskundigen

De PRAC raadpleegde een ad-hocgroep van deskundigen over een aantal van de aspecten die deel uitmaakten van de gedetailleerde redenen die door LFB Biomedicaments waren ingediend.

Over het geheel genomen ondersteunde de groep van deskundigen de oorspronkelijke conclusies van de PRAC en was de groep het er mee eens dat de voorgestelde productinformatie een toereikend niveau van informatie biedt om voorschrijvers en patiënten op passende wijze te informeren over het risico op de vorming van remmers. Er werden geen aanbevelingen gedaan voor aanvullende mededelingen over risicofactoren voor de vorming van remmers naast de productinformatie of aanvullende risicobeperkende maatregelen.

De groep was het er ook mee eens dat specifieke gegevens over de frequentie van remmers voor ieder middel niet in de SmPC mogen worden opgenomen aangezien de beschikbare onderzoeken niet gedegen genoeg zijn om precieze conclusies te kunnen trekken over de absolute frequentie voor ieder middel of over de relatieve frequentie van remmers tussen middelen.

De deskundigen benadrukten dat samenwerking tussen de academische wereld, de industrie en regelgevende instanties moet worden aangemoedigd om met behulp van registers geharmoniseerde gegevens te verzamelen.

Conclusies van de PRAC

Naar aanleiding van de oorspronkelijke beoordeling en de heronderzoeksprocedure handhaaft de PRAC zijn conclusie dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die van menselijk plasma afgeleide en recombinante stollingsfactor VIII bevatten, gunstig blijft onder voorbehoud van de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie (rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1 van de SmPC).

De PRAC stelde op 1 september 2017 een aanbeveling vast die vervolgens werd beoordeeld door het CHMP, in overeenstemming met artikel 107 *duodecies* van Richtlijn 2001/83/EG.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door de PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- De PRAC heeft de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, voortvloeiend uit gegevens over geneesmiddelenbewaking, voor geneesmiddelen die van menselijk plasma afgeleide en recombinante stollingsfactor VIII bevatten, in aanmerking genomen (zie bijlage I en bijlage A).
- De PRAC beoordeelde het geheel aan ingediende gegevens met betrekking tot het risico op de vorming van remmers voor de klassen recombinante en van plasma afgeleide FVIII-middelen bij niet eerder behandelde patiënten (PUP's). Dit betrof onder andere gepubliceerde literatuur (SIPPET-onderzoek⁶), gegevens die werden gegenereerd in individuele klinische studies en een reeks door de vergunninghouders ingediende observationele onderzoeken, waaronder in grote multicentrische cohortstudies gegenereerde gegevens, door de nationale bevoegde instanties van de EU-lidstaten ingediende gegevens alsook antwoorden van de auteurs van het SIPPET-onderzoek. De PRAC overwoog ook de redenen die LFB Biomedicaments overlegde als basis voor het verzoek tot heronderzoek van de aanbeveling van de PRAC en de standpunten van twee bijeenkomsten van deskundigen die op 22 februari en 3 augustus 2017 werden gehouden.
- De PRAC merkte op dat het SIPPET-onderzoek niet was opgezet om het risico op de vorming van remmers voor individuele middelen te beoordelen en dat in het onderzoek een beperkt aantal FVIII-middelen was opgenomen. Vanwege de heterogeniteit van de middelen bestaat er grote onzekerheid over de extrapolatie van de bevindingen van onderzoeken waarin alleen klasse-effecten naar individuele middelen worden beoordeeld, met name naar middelen die niet in dergelijke onderzoeken zijn opgenomen.
- De PRAC was ook van mening dat onderzoeken tot op heden te kampen hebben met diverse methodologische beperkingen en dat er op basis van de beschikbare gegevens per saldo geen duidelijk en consistent bewijs is dat wijst op verschillen in relatieve risico's tussen klassen FVIII-middelen. Met name de bevindingen van het SIPPET-onderzoek en die van de individuele klinische studies en observationele onderzoeken die in de antwoorden van de vergunninghouders waren opgenomen, zijn niet voldoende om consistente statistisch en klinisch belangrijke verschillen in het risico op remmers tussen de productklassen rFVIII en pdFVIII te kunnen bevestigen. Aangezien het heterogene middelen betreft, wordt hiermee niet uitgesloten dat individuele middelen in lopende of toekomstige onderzoeken bij PUP's in verband zullen worden gebracht met een verhoogd risico op de vorming van remmers.
- De PRAC merkte op dat de werkzaamheid en veiligheid van Factor VIII-middelen zoals geïndiceerd voor de behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A zijn vastgesteld. Op basis van de beschikbare gegevens was de PRAC van mening dat aanpassingen van de SmPC voor de FVIII-middelen gerechtvaardigd zijn: in rubriek 4.4 moet een waarschuwing worden opgenomen over het klinische belang van controle van patiënten op de vorming van FVIII-remmers. Met betrekking tot de rubrieken 4.8 en 5.1 merkte de PRAC op dat voor verschillende FVIII-middelen momenteel wordt verwezen naar gegevens van onderzoeksresultaten die geen ruimte laten voor een definitieve conclusie over het risico op remmers voor individuele middelen. Resultaten van klinische onderzoeken die niet robuust genoeg zijn (bijv. wegens methodologische beperkingen) mogen niet in de productinformatie van FVIII-middelen worden opgenomen. De PRAC deed dienovereenkomstig aanbevelingen voor wijzigingen in de productinformatie. Aangezien uit het bewijs naar voren komt dat alle humane FVIII-middelen een risico op de vorming van

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

remmers met zich meebrengen, binnen de frequentie 'zeer vaak' en 'soms', voor respectievelijk PUP's en PTP's, deed de PRAC daarnaast de aanbeveling om de productinformatie van deze middelen in overeenstemming te brengen met deze frequenties tenzij het op basis van productspecifieke gegevens gerechtvaardigd is dit niet te doen.

De PRAC concludeerde derhalve dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die van menselijk plasma afgeleide en recombinante stollingsfactor VIII bevatten gunstig blijft en adviseerde tot wijzigingen in de voorwaarden verbonden aan de handelsvergunningen.

Het advies van het CHMP

Na beoordeling van de aanbeveling van de PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van de PRAC.

Geneesmiddel niet langer geregistreerd