

Na splošno je strokovna skupina podprla prvotne zaključke odbora PRAC in se strinjala, da predlagane informacije o zdravilu zagotavljajo ustrezno raven podatkov, s katero primerno obvestijo zdravnika in bolnike o tveganju za pojav zaviralcev. Dodatna sporočila o dejavnih tveganja za pojav zaviralcev, ki presegajo informacije o zdravilu, ali dodatni ukrepe za zmanjšanje tveganja niso bili priporočeni.

Skupina se je strinjala tudi, da se specifični podatki o pogostnosti zaviralcev za vsako zdravilo ne smejo vključiti v povzetek glavnih značilnosti zdravila, ker razpoložljive študije nimajo zadostne moči za natančne sklepe o absolutni pogostnosti za vsako zdravilo ali za relativne pogostnosti pojava zaviralcev med zdravili.

Strokovnjaki so poudarili, da je treba spodbujati sodelovanje med akademskim svetom, industrijo in regulativnimi organi za zbiranje usklajenih podatkov prek registrov.

Zaključki odbora PRAC

Po začetnem ocenjevanju in postopku ponovnega pregleda odbor PRAC ohranja mnenje, da razmerje med koristmi in tveganjem pri zdravilih, ki vsebujejo faktor VIII, pridobljen iz človeške plazme ali rekombinantno, ostaja ugodno, če se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu (poglavje 4.4, 4.8 in 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila).

Odbor PRAC je 1. septembra 2017 sprejel priporočilo, ki ga je nato v skladu s členom 107k Direktive 2001/83/ES obravnaval odbor CHMP.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je upošteval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, ki je bila na podlagi farmakovigilancijskih podatkov predložena za zdravila, ki vsebujejo rekombinantni koagulacijski faktor VIII (glejte prilogo 1 in prilogo A);
- odbor PRAC je upošteval celotne predložene podatke z vidika tveganja za pojav zaviralcev za razrede zdravil s FVIII, pridobljenih rekombinantno ali iz plazme, pri predhodno nezdravljenih bolnikih. To je obsegalo objavljeno literaturo (študija SIPPET⁶), podatke, pridobljene v posameznih kliničnih preskušanjih, in vrsto opazovalnih študij, ki so jih predložili imetniki dovoljenja za promet, vključno s podatki, pridobljenimi v velikih multicentričnih kohortnih študijah, podatke, ki so jih predložili pristojni nacionalni organi držav članic EU, ter odzive avtorjev študije SIPPET. Odbor PRAC je upošteval tudi razloge, ki jih je predložila družba LFB Biomedicaments kot podlago za zahtevo za ponovno preučitev priporočila odbora PRAC, ter mnenji z dveh strokovnih sestankov, ki sta potekala 22. februarja in 3. avgusta 2017;
- odbor PRAC je ugotovil, da študija SIPPET ni bila zasnovana za ocenjevanje tveganja za pojav zaviralcev za posamezna zdravila in zajema majhno število zdravil s FVIII. Zaradi heterogenosti med zdravili obstaja precejšnja negotovost pri ekstrapoliranju ugotovitev študij, v katerih so obravnavali samo učinke razreda zdravil, zlasti na zdravila, ki niso bila vključena v študije;
- odbor PRAC je prav tako menil, da imajo dosedanje študije številne metodološke omejitve in da na podlagi razpoložljivih podatkov na splošno ni jasnih in doslednih dokazov, ki bi nakazovali razlike v relativnih tveganjih med razredi zdravil s FVIII. Natančneje, ugotovitve iz študije SIPPET in tudi iz posameznih kliničnih preskušanj in opazovalnih študij, vključenih v odzive imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom, ne zadostujejo za potrditev

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

doslednih statistično in klinično pomembnih razlik v tveganju za pojav zaviralcev med razredi zdravil z rFVIII in pdFVIII. Glede na to, da so zdravila heterogena, ne moremo izključiti, da so s povečanim tveganjem za pojav zaviralcev v študijah pri predhodno nezdravljenih bolnikih v teku ali v prihodnosti povezana posamezna zdravila;

- odbor PRAC je ugotovil, da sta bili učinkovitost in varnost zdravil s faktorjem VIII, ki so indicirana za zdravljenje in profilakso krvavitve pri bolnikih s hemofilijo A, dokazani. Glede na razpoložljive podatke je odbor PRAC menil, da so potrebne spremembe povzetka glavnih značilnosti zdravila za zdravila s FVIII: poglavje 4.4 je treba spremeniti, da se vključi opozorilo o kliničnem pomenu spremljanja bolnikov za pojav zaviralcev FVIII. V zvezi s poglavjema 4.8 in 5.1 je odbor PRAC ugotovil, da več zdravil s FVIII trenutno vsebuje sklice na rezultate študij, ki ne omogočajo dokončnega zaključka o tveganju za pojav zaviralcev pri posameznih zdravilih. Rezultati kliničnih študij, ki niso dovolj robustni (npr. imajo metodološke omejitve), se ne smejo odražati v informacijah o zdravilih s FVIII. Odbor PRAC je v skladu s tem priporočil spremembe informacij o zdravilu. Poleg tega dokazi kažejo, da imajo vsa zdravila s FVIII v humani medicini tveganje za pojav zaviralcev v kategoriji pogostnosti „zelo pogosti“ pri predhodno nezdravljenih in „občasni“ pri predhodno zdravljenih bolnikih, zato je odbor PRAC priporočil, da se informacije o zdravilu za ta zdravila uskladijo s temi pogostnostmi, razen če jih je mogoče utemeljiti s podatki, ki so specifični za zdravilo.

Zato je odbor PRAC ugotovil, da je razmerje med koristmi in tveganjem za zdravila, ki vsebujejo faktor VIII, pridobljen iz plazme ali rekombinantno, še vedno ugodno in priporoča spremembe pogojev dovoljenj za promet.

Mnenje odbora CHMP

Potem ko je odbor CHMP pregledal priporočilo odbora PRAC, se je strinjal s končnimi zaključki in podlago za priporočilo.

Zdravilo nima več dovoljenja za promet