

**BIJLAGE I**  
**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Iblias 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
Iblias 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
Iblias 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
Iblias 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
Iblias 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat nominaal 250/500/1000/2000/3000 IE humane stollingsfactor VIII.

- Eén ml Iblias 250 IE bevat, na reconstitutie met water voor injectie, ongeveer 100 IE (250 IE / 2,5 ml) humane recombinant stollingsfactor VIII (INN: octocog alfa).
- Eén ml Iblias 500 IE bevat, na reconstitutie met water voor injectie, ongeveer 200 IE (500 IE / 2,5 ml) humane recombinant stollingsfactor VIII (INN: octocog alfa).
- Eén ml Iblias 1000 IE bevat, na reconstitutie met water voor injectie, ongeveer 400 IE (1000 IE / 2,5 ml) humane recombinant stollingsfactor VIII (INN: octocog alfa).
- Eén ml Iblias 2000 IE bevat, na reconstitutie met water voor injectie, ongeveer 400 IE (2000 IE / 5 ml) humane recombinant stollingsfactor VIII (INN: octocog alfa).
- Eén ml Iblias 3000 IE bevat, na reconstitutie met water voor injectie, ongeveer 600 IE (3000 IE / 5 ml) humane recombinant stollingsfactor VIII (INN: octocog alfa).

De sterkte (IE) wordt bepaald aan de hand van de chromogene assay van de Europese Farmacopee. De specifieke activiteit van Iblias is ongeveer 4000 IE/mg eiwit.

Octocog alfa ('*full-length*' humane recombinant stollingsfactor VIII (rDNA)) is een gezuiverd eiwit van 2332 aminozuren. Het wordt geproduceerd door middel van recombinant-DNA-technologie in een cellijn van niercellen van zeer jonge hamsters, die zijn voorzien van het gen voor humane factor VIII. Iblias wordt bereid zonder toevoeging van eiwitten, afgeleid van mensen of dieren, in het celkweekproces, de zuivering of de eindformulering.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie.

Poeder: vast, wit tot lichtgeel.

Oplosmiddel: water voor injectie, een heldere oplossing.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling en preventie van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie). Iblis kan worden gebruikt voor alle leeftijdsgroepen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

De behandeling dient onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hemofilie te staan.

#### Dosering

De dosis en duur van de substitutietherapie hangen af van de ernst van de factor VIII-deficiëntie, van de plaats en omvang van de bloeding en van de klinische toestand van de patiënt.

Het aantal toegediende eenheden factor VIII wordt uitgedrukt in Internationale Eenheden (IE), die gerelateerd zijn aan de huidige WHO-standaard voor factor VIII-middelen. Factor VIII-activiteit in plasma wordt óf uitgedrukt als een percentage (t.o.v. normaal humaan plasma) óf in Internationale Eenheden (gerelateerd aan een Internationale Standaard voor factor VIII in plasma).

Eén Internationale Eenheid (IE) factor VIII-activiteit komt overeen met de hoeveelheid factor VIII in één ml normaal humaan plasma.

#### *Behandeling naar behoefte (on demand)*

De berekening van de benodigde dosis factor VIII is gebaseerd op de empirische bevinding dat 1 Internationale Eenheid (IE) factor VIII per kg lichaamsgewicht de plasma factor VIII-activiteit verhoogt met 1,5% tot 2,5% van de normale activiteit.

De benodigde dosis wordt vastgesteld met behulp van de volgende formule:

Benodigde aantal eenheden = lichaamsgewicht (kg) x gewenste factor VIII-stijging (% of IE/dl) x omgekeerde van waargenomen recovery (d.w.z. 0,5 voor recovery van 2,0%).

Het toe te dienen aantal en de toedieningsfrequentie moeten altijd worden gericht op de benodigde klinische effectiviteit in het individuele geval.

Bij de volgende soorten bloedingen mag de factor VIII-activiteit niet onder het aangegeven niveau dalen (% ten opzichte van normaal) in de corresponderende periode. De volgende tabel kan worden gebruikt als leidraad voor de dosering tijdens bloedingen en bij operaties:

**Tabel 1: Leidraad voor de dosering tijdens bloedingen en bij operaties**

<b>Ernst van de bloeding/ Type operatie</b>	<b>Vereiste factor VIII- spiegel (%) (IE/dl)</b>	<b>Doseringsfrequentie (uren)/ Duur van de behandeling (dagen)</b>
<b>Bloedingen</b>		
Vroege hemartrose, bloedingen in spieren of mondholte	20 - 40	Iedere 12 tot 24 uur herhalen. Minstens één dag, totdat de bloeding voorbij is, afgaande op het verdwijnen van de pijn of het bereiken van herstel.
Middelgrote hemartrose, bloedingen in spieren of hematomen	30 - 60	Infusie iedere 12 - 24 uur herhalen gedurende drie tot vier dagen of langer totdat de pijn en de acute beperking zijn verdwenen.
Levensbedreigende hemorragieën	60 - 100	Infusie iedere 8 tot 24 uur herhalen totdat de situatie niet meer levensbedreigend is.
<b>Operaties</b>		
<i>Kleine operaties</i> trekken van kiezen inbegrepen	30 - 60	Iedere 24 uur herhalen gedurende ten minste 1 dag, totdat genezing is bereikt.
<i>Grote operaties</i>	80 - 100 (pre- en postoperatief)	Infusie iedere 8 - 24 uur herhalen totdat de wond voldoende geneest; daarna de therapie nog ten minste 7 dagen voortzetten om de factor VIII-activiteit op 30 - 60% (IE/dl) te houden.

### *Profylaxe*

Voor langetermijnprofylaxe van bloeding bij patiënten met ernstige hemofilie A zijn de gebruikelijke doses voor adolescenten ( $\geq 12$  jaar oud) en volwassen patiënten 20 tot 40 IE Iblis per kg lichaamsgewicht twee- tot driemaal per week. In sommige gevallen, vooral bij jongere patiënten, kan een kortere tussenpoos of een hogere dosis nodig zijn.

### *Niet eerder behandelde patiënten*

De veiligheid en werkzaamheid van Iblis bij niet eerder behandelde patiënten zijn nog niet vastgesteld. Er is een beperkte hoeveelheid gegevens beschikbaar.

### *Pediatrische patiënten*

Er is een onderzoek naar de veiligheid en werkzaamheid uitgevoerd bij kinderen in de leeftijd van 0 tot 12 jaar (zie rubriek 5.1); er zijn beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik bij kinderen tot 1 jaar. De aanbevolen doseringen voor profylaxe zijn 20-50 IE/kg tweemaal per week, driemaal per week of om de dag, afhankelijk van de individuele behoefte. Voor pediatrische patiënten ouder dan 12 jaar zijn de aanbevolen doseringen gelijk aan die voor volwassenen.

### Wijze van toediening

Intraveneus gebruik.

Iblis dient intraveneus geïnjecteerd te worden gedurende een periode van 2 tot 5 minuten, afhankelijk van het totale volume. De toedieningssnelheid moet afgestemd worden op wat de patiënt als prettig ervaart (maximale injectiesnelheid: 2 ml/min).

Voor instructies over reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6 en de bijsluiter.

### 4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Eerder waargenomen allergische reacties op muizen- of hamstereiwitten.

### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

#### Overgevoeligheid

Allergische overgevoelighedsreacties zijn mogelijk met Iblias.

Als er symptomen van overgevoeligheid optreden, dienen patiënten geadviseerd te worden om het gebruik van het geneesmiddel onmiddellijk te staken en contact op te nemen met hun arts.

Patiënten dienen te worden geïnformeerd over de vroege verschijnselen van overgevoelighedsreacties, waaronder galbulten, nausea, gegeneraliseerde urticaria, een strak gevoel op de borst, piepende ademhaling, hypotensie en anafylaxie.

In geval van shock dient medische standaardbehandeling voor shock te worden uitgevoerd.

#### Remmers

De vorming van factor VIII-neutraliserende antilichamen (remmers) is een bekende complicatie bij de behandeling van patiënten met hemofilie A. Deze remmers zijn gewoonlijk IgG-immunoglobulinen gericht tegen de stollingsactiviteit van factor VIII, die wordt gekwantificeerd in Bethesda-eenheden (BE) per ml plasma door gebruik te maken van de aangepaste test. Het risico van remmerontwikkeling is gecorreleerd aan de ernst van de aandoening en aan de blootstelling aan factor VIII; dit risico is het grootst gedurende de eerste 20 dagen van blootstelling. Zelden ontwikkelen zich remmers na de eerste 100 dagen van blootstelling.

Bij patiënten die eerder behandeld zijn gedurende meer dan 100 dagen en daarbij remmers ontwikkeld hebben, zijn, na het overstappen van het ene factor VIII-middel op een andere, gevallen van opnieuw ontwikkelen van remmers (in lage titer) waargenomen. Daarom wordt aanbevolen alle patiënten zorgvuldig te controleren op het optreden van remmers na iedere overstap naar een ander product.

De klinische relevantie van remmerontwikkeling is afhankelijk van de titer van de remmer. Bij lage remmertiters, die transiënt aanwezig zijn of consistent laag blijven, bestaat er minder risico op onvoldoende klinische respons dan bij hoge remmertiters.

In het algemeen dienen alle patiënten die behandeld worden met stollingsfactor VIII-producten nauwkeurig gecontroleerd te worden op het ontwikkelen van remmers door middel van geschikte klinische observaties en laboratoriumtesten.

Als de verwachte plasmawaarden voor factor VIII-activiteit niet worden bereikt, of als de bloeding niet met de geëigende dosis onder controle kan worden gebracht, dient er te worden getest op de aanwezigheid van factor VIII-remmers. Bij patiënten met hoge concentraties remmers is behandeling met factor VIII mogelijk niet effectief en dienen andere therapeutische opties te worden overwogen. De behandeling van deze patiënten dient te worden geleid door artsen die ervaring hebben met hemofiliezorg en factor VIII-remmers.

## Cardiovasculaire voorvallen

Hemofiliepatiënten met cardiovasculaire risicofactoren of ziekten kunnen hetzelfde risico hebben om cardiovasculaire voorvallen te ontwikkelen als niet-hemofiliepatiënten, wanneer de bloedstolling genormaliseerd is door behandeling met FVIII. Verhoging van FVIII-spiegels na toediening, in het bijzonder bij degenen met bestaande cardiovasculaire risicofactoren, kan bij een patiënt hetzelfde risico op het afsluiten van een bloedvat of een myocardinfarct veroorzaken als bij de populatie zonder hemofilie. Patiënten dienen daarom te worden geëvalueerd op cardiovasculaire risicofactoren.

## Kathetergerelateerde complicaties

Indien een centraal veneuze lijn moet worden gebruikt, dient rekening te worden gehouden met het risico van centraal veneuze lijn-gerelateerde complicaties waaronder lokale infecties, bacteriëmie en trombose ter hoogte van de katheter. Deze complicaties zijn niet in verband gebracht met het middel zelf.

## Documentatie

Het wordt sterk aanbevolen om telkens wanneer Iblis aan een patiënt wordt toegediend, de naam en het partijnummer van het geneesmiddel te noteren, om een koppeling te houden tussen de patiënt en de batch van het geneesmiddel.

## Pediatrische patiënten

De vermelde waarschuwingen en voorzorgsmaatregelen zijn zowel op volwassenen als op kinderen van toepassing.

## Natriumgehalte

*Voor sterkte van 250/500/1000 IE:*

Na reconstitutie bevat dit geneesmiddel 0,081 mmol natrium per injectieflacon met gereconstitueerde oplossing (overeenkomend met 1,86 mg per injectieflacon). Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

*Voor sterkte van 2000/3000 IE:*

Na reconstitutie bevat dit geneesmiddel 0,156 mmol natrium per injectieflacon met gereconstitueerde oplossing (overeenkomend met 3,59 mg per injectieflacon). Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, d.w.z. in wezen 'natriumvrij'.

## **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Er zijn geen interacties van producten met humane stollingsfactor VIII (rDNA) met andere geneesmiddelen gemeld.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

### Zwangerschap

Vanwege het zeldzaam voorkomen van hemofilie A bij vrouwen is ervaring met het gebruik van factor VIII gedurende de zwangerschap niet beschikbaar. Er is geen dieronderzoek naar het effect op de voortplanting uitgevoerd met factor VIII.

Daarom dient factor VIII tijdens de zwangerschap alleen te worden gebruikt als er een duidelijke indicatie voor is.

## Borstvoeding

Het is niet bekend of Iblis in de moedermelk wordt uitgescheiden. De uitscheiding in de melk bij dieren is niet onderzocht. Daarom dient factor VIII tijdens borstvoeding alleen te worden gebruikt als er een duidelijke indicatie voor is.

## Vruchtbaarheid

Er is geen dieronderzoek met Iblis uitgevoerd en het effect ervan op de vruchtbaarheid bij de mens is niet vastgesteld in klinische onderzoeken met controlegroep. Aangezien Iblis een vervangend eiwit is voor endogene factor VIII, worden geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid verwacht.

### **4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen**

Als patiënten duizeligheid of andere symptomen ervaren die hun vermogen om zich te concentreren en te reageren beïnvloeden, wordt aanbevolen dat zij niet rijden of machines gebruiken totdat de reactie afneemt.

### **4.8 Bijwerkingen**

#### Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Overgevoeligheid of allergische reacties (waaronder mogelijk angio-oedeem, brandend en stekend gevoel op de injectieplaats, koude rillingen, blozen, gegeneraliseerde urticaria, hoofdpijn, galbulten, hypotensie, lethargie, nausea, rusteloosheid, tachycardie, een strak gevoel op de borst, tintelingen, braken, piepend ademhalen) zijn waargenomen en kunnen zich in sommige gevallen ontwikkelen tot ernstige anafylaxie (waaronder shock).

De ontwikkeling van antilichamen tegen het muizen- of hamstereiwit met daaraan gerelateerde overgevoeligheidsreacties kan optreden.

Ontwikkeling van neutraliserende antilichamen (remmers) kan voorkomen bij patiënten met hemofilie A die behandeld zijn met factor VIII, zoals Iblis. Als dergelijke remmers ontstaan, zal deze situatie zich manifesteren als een onvoldoende klinische respons. In dit soort gevallen wordt aanbevolen om contact op te nemen met een centrum gespecialiseerd op het gebied van hemofilie.

#### Tabel met bijwerkingen

De hieronder weergegeven tabel is in overeenstemming met de systeem/orgaanclassificatie volgens MedDRA (op het niveau van SOC's en voorkeurstermen). De frequenties zijn geëvalueerd volgens de volgende conventie: vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd in volgorde van afnemende ernst.

**Tabel 2: Frequentie van bijwerkingen in klinisch onderzoek**

Systeem/orgaanklasse volgens gegevensbank MedDRA	Bijwerking	Frequentie
<b>Bloed- en lymfestelselaandoeningen</b>	Lymfadenopathie	vaak
	FVIII remming	soms (PTP's)*
<b>Hartaandoeningen</b>	Palpitatie, sinustachycardie	vaak
<b>Maagdarmsstelselaandoeningen</b>	Buikpijn, ongemak in de buik, dyspepsie	vaak
<b>Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen</b>	Pyrexie, ongemak op de borst, injectieplaatsreacties**	vaak
<b>Immuunsysteemaandoeningen</b>	Overgevoeligheid	soms
<b>Zenuwstelselaandoeningen</b>	Hoofdpijn, duizeligheid	vaak
	Dysgeusie	soms
<b>Psychische stoornissen</b>	Slapeloosheid	vaak
<b>Huid- en onderhuidaandoeningen</b>	Pruritus, huiduitslag***, allergische dermatitis	vaak
	Urticaria	soms
<b>Bloedvataandoeningen</b>	Blozen	soms

\* De frequentie is gebaseerd op studies met alle FVIII producten waarin patiënten met ernstige hemofilie A geïnccludeerd waren. PTP's = eerder behandelde patiënten (*previously treated patients*)

\*\* inclusief extravasatie op de injectieplaats, hematoom, pijn op de infusieplaats, pruritus, zwelling

\*\*\* huiduitslag, erythemateuze huiduitslag, pruritische huiduitslag

#### *Pediatrische patiënten*

In afgeronde klinische onderzoeken met 71 eerder behandelde pediatrische patiënten bleken de frequentie, het type en de ernst van bijwerkingen bij kinderen vergelijkbaar te zijn met die bij volwassenen.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

## **4.9 Overdosering**

Er zijn geen symptomen van overdosering met humane recombinant stollingsfactor VIII gemeld.

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Antihemorrhagica: bloedstollingsfactor VIII, ATC-code: B02BD02



## Werkingsmechanisme

Het complex van factor VIII en von-willebrandfactor (vWF) bestaat uit twee moleculen (factor VIII en vWF) met verschillende fysiologische functies. Na infusie bij een hemofiliepatiënt bindt factor VIII aan vWF in de bloedbaan van de patiënt. Geactiveerd factor VIII is een cofactor van geactiveerd factor IX, en versnelt de conversie van factor X naar geactiveerd factor X. Geactiveerd factor X zet protrombine om in trombine. Trombine zet vervolgens fibrinogeen om in fibrine en een stolsel kan worden gevormd. Hemofilie A is een geslachtsgebonden erfelijke afwijking in de bloedstolling veroorzaakt door verlaagde factor VIII:C-spiegels en resulteert in ernstige bloedingen in gewrichten, spieren en inwendige organen, hetzij spontaan, hetzij door een ongeluk of operatie. Door de substitutietherapie wordt de factor VIII-spiegel verhoogd waardoor een tijdelijke correctie van het factortekort optreedt en correctie van de bloedingsneiging mogelijk wordt gemaakt.

Ibias bevat geen von-willebrandfactor.

## Farmacodynamische effecten

De geactiveerde partiële tromboplastinetijd (aPTT) is verlengd bij mensen met hemofilie. Bepaling van de aPTT is een gebruikelijke *in-vitro*-test voor de biologische activiteit van factor VIII. Behandeling met rFVIII zorgt voor een normalisatie van de aPTT vergelijkbaar met die bereikt na toediening van uit plasma bereide factor VIII.

## Klinische werkzaamheid en veiligheid

### *Onder controle brengen en preventie van bloedingen*

Er zijn twee multicentrische, open-label, cross-over, gerandomiseerde onderzoeken zonder controlegroep bij eerder behandelde volwassenen/adolescenten met ernstige hemofilie A (< 1%) en één multicentrisch open-label, onderzoek zonder controlegroep bij eerder behandelde kinderen < 12 jaar met ernstige hemofilie A uitgevoerd.

In totaal werden 204 patiënten opgenomen in het klinisch onderzoeksprogramma: 153 patiënten  $\geq$  12 jaar en 51 patiënten < 12 jaar. 140 patiënten werden gedurende ten minste 12 maanden behandeld, en 55 van deze patiënten gedurende een mediane duur van 24 maanden.

**Tabel 3: Gebruik en totale succespercentages (alleen patiënten behandeld met profylaxe)**

	Jongere kinderen (0 < 6 jaar)	Oudere kinderen (6 < 12 jaar)	Adolescenten en volwassenen 12-65 jaar			Totaal
			Onderzoek 1	Onderzoek 2 dosering 2 x/week	Onderzoek 2 dosering 3 x/week	
<b>Deelnemers aan het onderzoek</b>	25	26	62	28	31	172
<b>Dosis/profylaxe-injectie, IE/kg BW mediaan (min, max)</b>	36 IE/kg (21; 58 IE/kg)	32 IE/kg (22; 50 IE/kg)	31 IE/kg (21; 43 IE/kg)	30 IE/kg (21; 34 IE/kg)	37 IE/kg (30; 42 IE/kg)	32 IE/kg (21; 58 IE/kg)
<b>ABR – alle bloedingen mediaan (Q1, Q3)</b>	2,0 (0,0; 6,0)	0,9 (0,0; 5,8)	1,0 (0,0; 5,1)	4,0 (0,0; 8,0)	2,0 (0,0; 4,9)	2,0 (0,0; 6,1)
<b>Dosis/injectie voor behandeling van bloeding mediaan (min; max)</b>	39 IE/kg (21;72 IE/kg)	32 IE/kg (22; 50 IE/kg)	29 IE/kg (13; 54 IE/kg)	28 IE/kg (19; 39 IE/kg)	31 IE/kg (21; 49 IE/kg)	31 IE/kg (13; 72 IE/kg)
<b>Succespercentage*</b>	92,4%	86,7%	86,3%	95,0%	97,7%	91,4%

ABR: op jaarbasis berekend aantal bloedingen

Q1: eerste kwartiel; Q3: derde kwartiel

BW: lichaamsgewicht

\*Succespercentage gedefinieerd als % bloedingen dat succesvol werd behandeld met  $\leq 2$  toedieningen

## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het farmacokinetische (PK) profiel van Iblis werd geëvalueerd bij eerder behandelde patiënten (*previously treated patients*, PTP's) met ernstige hemofilie A na toediening van 50 IE/kg bij 21 patiënten  $\geq 18$  jaar, 5 patiënten  $\geq 12$  jaar en  $< 18$  jaar en 19 patiënten  $< 12$  jaar.

Op basis van alle beschikbare FVIII metingen (afkomstig van uitvoerige PK-steekproefnemingen en alle recoverysteekproeven) uit de 3 klinische onderzoeken werd een PK-populatiemodel ontwikkeld dat het mogelijk maakte PK-parameters te berekenen voor patiënten in de verschillende onderzoeken. Tabel 4 hieronder bevat PK-parameters op basis van het PK-populatiemodel.

**Tabel 4: PK-parameters (geometrisch gemiddelde (%CV)) gebaseerd op chromogene assay bepaling. \***

PK-parameter	≥ 18 jaar N = 109	12 - <18 jaar N = 23	6 - <12 jaar N = 27	0 - <6 jaar N = 24
T <sub>1/2</sub> (u)	14,8 (34)	13,3 (24)	14,1 (31)	13,3 (24)
AUC (IE.u/dl) **	1.858 (38)	1.523 (27)	1.242 (35)	970 (25)
CL (dl/u/kg)	0,03 (38)	0,03 (27)	0,04 (35)	0,05 (25)
V <sub>ss</sub> (dl/kg)	0,56 (14)	0,61 (14)	0,77 (15)	0,92 (11)

\* Gebaseerd op populatie-PK-schattingen

\*\*AUC berekend voor een dosis van 50 IE/kg

Herhaalde PK-metingen na 6 tot 12 maanden van profylaxebehandeling met Iblis wezen niet op relevante veranderingen in PK-kenmerken na langdurige behandeling.

In een internationaal onderzoek waarbij 41 klinische laboratoria betrokken waren, werden de prestaties van Iblis in FVIII:C-assays onderzocht en vergeleken met een op de markt gebracht 'full-length' rFVIII-product. Voor beide producten werden consistente resultaten vastgesteld. De FVIII:C van Iblis kan in plasma worden gemeten met zowel een 'one-stage coagulation assay' als een chromogene assay met behulp van de routinematige methoden van het laboratorium.

De analyse van alle gevonden *incrementele recovery*'s bij eerder behandelde patiënten laat een mediane toename van > 2% (> 2 IE/dl) per IE/kg lichaamsgewicht voor Iblis zien. Dit resultaat is vergelijkbaar met de gemelde waarden voor factor VIII bereid uit humaan plasma. Er was geen relevante verandering gedurende de behandelingsperiode van 6-12 maanden.

**Tabel 5: Fase III *incrementele recovery* resultaten**

<b>Deelnemers aan het onderzoek</b>	<b>N = 115</b>
Resultaten chromogene assay bepaling Mediaan; (Q1; Q3) (IE/dl / IE/kg)	2,3 (1,8; 2,6)
Resultaten one-stage assay Mediaan; (Q1; Q3) (IE/dl / IE/kg)	2,2 (1,8; 2,4)

### 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, *in-vitro*-genotoxiciteit en toxiciteit bij kortdurende herhaalde dosering. Er is geen onderzoek gedaan naar toxiciteit bij herhaalde dosering langer dan 5 dagen, reproductietoxiciteit en carcinogeniteit. Dergelijke onderzoeken worden niet als betekenisvol gezien vanwege de productie van antilichamen tegen het heterologe humane eiwit bij dieren. Ook is FVIII een intrinsiek eiwit en hiervan is niet bekend dat het effecten op de voortplanting of carcinogene effecten veroorzaakt.

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

Poeder:

sucrose  
histidine  
glycine  
natriumchloride  
calciumchloride  
polysorbaat 80

Oplosmiddel:

water voor injectie

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Alleen de bijgeleverde toedieningssets dienen te worden gebruikt voor bereiding en injectie omdat de behandeling kan mislukken als humane recombinant stollingsfactor VIII adsorbeert aan het inwendige oppervlak van sommige andere toedieningssystemen.

### **6.3 Houdbaarheid**

30 maanden

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is voor 3 uur na reconstitutie aangetoond bij kamertemperatuur.

Na reconstitutie dient het middel, vanuit microbiologisch oogpunt, onmiddellijk gebruikt te worden. Indien het middel niet onmiddellijk wordt gebruikt, vallen de bewaartijden na opening en de bewaarcondities vóór het gebruik onder de verantwoordelijkheid van de gebruiker.

Niet in de koelkast bewaren na reconstitutie.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de injectieflacons in de buitenverpakking ter bescherming tegen licht.

Binnen de totale houdbaarheidsperiode van 30 maanden kan het verpakte middel gedurende een beperkte periode van 12 maanden tot 25 °C bewaard worden. In dat geval vervalt het middel aan het einde van deze periode van 12 maanden of op de uiterste houdbaarheidsdatum die staat vermeld op de injectieflacon met het product, afhankelijk van welke datum het eerste komt. De nieuwe vervaldatum moet genoteerd worden op de buitenverpakking.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

## **6.5 Aard en inhoud van de verpakking en speciale benodigdheden voor gebruik, toediening of implantatie**

Elke verpakking Iblias bevat

- een injectieflacon met poeder (10 ml injectieflacon van transparant glas type 1 met grijze halogeenbutyl-rubberen stop en aluminium zegel)
- een injectieflacon met oplosmiddel (6 ml-injectieflacon van transparant type 1-glas met grijze stop van een chlorobutylrubbermengsel en een aluminium zegel)
- een extra verpakking met:
  - 1 overhevelsysteem met filter 20/20 [Mix2Vial]
  - 1 vlindernaald (= aderpunctieset)
  - 1 wegwerpspuit 5 ml
  - 2 alcoholdeppers voor eenmalig gebruik.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Uitgebreide aanwijzingen voor bereiding en toediening staan in de bijsluiter die is meegeleverd met Iblias.

Het gereconstitueerde geneesmiddel is een heldere en kleurloze oplossing.

Iblias poeder dient alleen opgelost te worden met het bijgeleverde oplosmiddel (2,5 ml of 5 ml water voor injectie) met gebruikmaking van de bijgeleverde steriele overhevelsysteem met filter voor injectieflacons. Voor toediening moet het product onder aseptische omstandigheden worden bereid. Indien een onderdeel van de verpakking geopend of beschadigd is, moet dit niet worden gebruikt. Na reconstitutie is de oplossing helder. Parenterale geneesmiddelen dienen vóór toediening visueel te worden gecontroleerd op aanwezigheid van deeltjes en op verkleuring. Gebruik Iblias niet als u zichtbare deeltjes of vertroebeling waarneemt.

Na bereiding wordt de oplossing door het overhevelsysteem met filter voor injectieflacons in de steriele wegwerpspuit gezogen (beide bijgeleverd). Iblias dient te worden gereconstitueerd en toegediend met de onderdelen (injectieflacon-adapter, injectieflacon met water voor injecties, wegwerpspuit, vlindernaald (= aderpunctieset)) die in elke verpakking worden meegeleverd.

Het gereconstitueerde product moet vóór toediening worden gefiltreerd om eventueel in de oplossing aanwezige deeltjes te verwijderen. Het filtreren wordt uitgevoerd met gebruik van de injectieflacon-adapter.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

## **7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Duitsland

## **8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1077/001 - Iblias 250 IE  
EU/1/15/1077/002 - Iblias 500 IE  
EU/1/15/1077/003 - Iblias 1000 IE  
EU/1/15/1077/004 - Iblias 2000 IE  
EU/1/15/1077/005 - Iblias 3000 IE

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 februari 2016

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

## **BIJLAGE II**

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Bayer HealthCare LLC  
800 Dwight Way  
Berkeley, CA 94710  
USA

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Duitsland

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentie data (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

**D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

• **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP aanpassing samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.



### Geneesmiddelenbewakingssysteem

De vergunninghouder dient te garanderen dat het geneesmiddelenbewakingssysteem, opgenomen in module 1.8.1 van de handelsvergunning, aanwezig is en functioneert, zowel voordat het geneesmiddel op de markt komt als wanneer het op de markt is.

- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

<b>Beschrijving</b>	<b>Uiterste datum</b>
Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post-authorisation efficacy study): Om de veiligheid en werkzaamheid van Iblias in niet eerder behandelde patiënten te onderzoeken, moet de vergunninghouder de resultaten van de lopende “13400 - Leopold Kids Part B”-studie indienen.	12/2018
Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post-authorisation efficacy study): Om de veiligheid en werkzaamheid van lange termijnbehandeling met Iblias te onderzoeken, moet de vergunninghouder de resultaten van de lopende “13400 - Leopold Kids extension”-studie indienen.	12/2020

**BIJLAGE III**  
**ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **A. ETIKETERING**

## **GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

### **DOOS**

#### **1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Iblias 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
Iblias 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
Iblias 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
Iblias 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie  
Iblias 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie

humane recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa)

#### **2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN**

1 injectieflacon: 250 IE octocog alfa (100 IE/ml na bereiding)  
1 injectieflacon: 500 IE octocog alfa (200 IE/ml na bereiding)  
1 injectieflacon: 1000 IE octocog alfa (400 IE/ml na bereiding)  
1 injectieflacon: 2000 IE octocog alfa (400 IE/ml na bereiding)  
1 injectieflacon: 3000 IE octocog alfa (600 IE/ml na bereiding)

#### **3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Sucrose, histidine, glycine, natriumchloride, calciumchloride, polysorbaat 80.

#### **4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

1 injectieflacon met poeder  
1 injectieflacon met 2,5 ml water voor injectie  
1 injectieflacon met 5 ml water voor injectie  
Eén verpakking met medisch hulpmiddel met:  
- 1 overhevelsysteem met filter 20/20 [Mix2Vial]  
- 1 vlindernaald (= aderpunctieset)  
- 1 wegwerpspuit 5 ml  
- 2 alcoholdeppers voor eenmalig gebruik.

#### **5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Voor intraveneus gebruik. Voor eenmalige toediening.  
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

#### **6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

EXP (einde van periode van 12 maanden indien bewaard beneden 25 °C): .....

Niet gebruiken na deze datum.

Kan binnen de houdbaarheidsperiode die staat vermeld op het etiket gedurende maximaal 12 maanden worden bewaard bij temperaturen tot 25 °C. Noteer de nieuwe vervaldatum op het doosje.

Na reconstitutie moet het product binnen 3 uur worden gebruikt. Niet in de koelkast bewaren na bereiding.

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.

De injectieflacons in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

Alle ongebruikte oplossing moet worden afgevoerd.

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Duitsland

**12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

EU/1/15/1077/001 - Iblias 250 IE  
EU/1/15/1077/002 - Iblias 500 IE  
EU/1/15/1077/003 - Iblias 1000 IE  
EU/1/15/1077/004 - Iblias 2000 IE  
EU/1/15/1077/005 - Iblias 3000 IE

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

## **15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

## **16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Ibias 250  
Ibias 500  
Ibias 1000  
Ibias 2000  
Ibias 3000

## **17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE**

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

## **18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS**

PC:  
SN:  
NN:

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON MET POEDER VOOR OPLOSSING VOOR INJECTIE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGWEG(EN)**

Ibias 250 IE poeder voor oplossing voor injectie  
Ibias 500 IE poeder voor oplossing voor injectie  
Ibias 1000 IE poeder voor oplossing voor injectie  
Ibias 2000 IE poeder voor oplossing voor injectie  
Ibias 3000 IE poeder voor oplossing voor injectie

humane recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa)  
Intraveneus gebruik.

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

250 IE (octocog alfa) (100 IE/ml na bereiding)  
500 IE (octocog alfa) (200 IE/ml na bereiding)  
1000 IE (octocog alfa) (400 IE/ml na bereiding)  
2000 IE (octocog alfa) (400 IE/ml na bereiding)  
3000 IE (octocog alfa) (600 IE/ml na bereiding)

**6. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**

**INJECTIEFLACON MET WATER VOOR INJECTIE**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN TOEDIENINGWEG(EN)**

Water voor injectie

**2. WIJZE VAN TOEDIENING**

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

**4. PARTIJNUMMER.**

Lot

**5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID**

2,5 ml [voor bereiding van de sterktes 250/500/1000 IE]

5 ml [voor bereiding van de sterktes 2000/3000 IE]

**6. OVERIGE**



## **B. BIJSLUITER**

## **Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**

**Iblias 250 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**  
**Iblias 500 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**  
**Iblias 1000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**  
**Iblias 2000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**  
**Iblias 3000 IE poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie**  
Humane recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

**Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.**

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### **Inhoud van deze bijsluiter**

1. Wat is Iblias en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

### **1. Wat is Iblias en waarvoor wordt dit middel gebruikt?**

Iblias is een geneesmiddel dat het actieve bestanddeel humane recombinant stollingsfactor VIII, ook wel octocog alfa genoemd, bevat. Iblias wordt gemaakt door middel van recombinant-technologie zonder toevoeging van mensen of dieren afgeleide componenten in het productieproces. Factor VIII is een eiwit dat van nature voorkomt in het bloed en het bloed helpt stollen.

Iblias wordt gebruikt voor de behandeling en preventie van bloedingen bij volwassenen, jongeren en kinderen van alle leeftijden met hemofilie A (aangeboren factor VIII-deficiëntie).

### **2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**

#### **Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6 en aan het einde van rubriek 2.
- U bent allergisch voor muizen- of hamstereiwitten.

Gebruik Iblias niet als een van de bovenstaande punten op u van toepassing is. Wanneer u hier niet zeker van bent, raadpleeg dan uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

#### **Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?**

**Wees extra voorzichtig met dit middel en neem contact op met uw arts of apotheker als:**

- u beklemming op de borst ervaart, duizeligheid (ook wanneer u opstaat vanuit zitten of liggen), galbulten, jeukende uitslag (urticaria), een piepende ademhaling krijgt, of u zich ziek of flauw voelt. Dit kunnen tekenen zijn van een zeldzame, hevige, plotselinge allergische reactie (een

anafylactische reactie) op Iblias. Wanneer dit gebeurt, **stop dan direct met de toediening van het product** en raadpleeg uw arts.

- u de bloeding niet onder controle krijgt met uw gebruikelijke dosis Iblias. Een bekende complicatie, die kan optreden bij behandeling met alle factor VIII-producten, is de vorming van remmers (antilichamen). Deze remmers, vooral als het er veel zijn, zorgen ervoor dat de behandeling minder goed werkt. U of uw kind zal regelmatig gecontroleerd worden op de ontwikkeling van deze remmers. Als u uw bloeding of die van uw kind niet onder controle krijgt met Iblias, vertel dit onmiddellijk aan uw arts.
- u eerder factor VIII-remmers ontwikkeld heeft op een ander product. Als u overstapt naar een ander factor VIII-product bestaat het risico dat de remmer terugkeert.
- men u heeft verteld dat u een hartziekte of risico op een hartziekte heeft
- u een centraal-veneuze lijn nodig heeft voor de toediening van Iblias. U kunt risico lopen op complicaties die verband houden met een centraal-veneuze lijn, zoals plaatselijke infecties, bacteriën in het bloed (bacteriëmie) en de vorming van een bloedstolsel in het bloedvat (trombose) waarin de katheter is geplaatst.

### **Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?**

Gebruikt u naast Iblias nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

### **Kinderen en jongeren tot 18 jaar**

De genoemde waarschuwingen en voorzorgen zijn van toepassingen op patiënten van alle leeftijden, volwassenen en kinderen.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

Ervaringen met betrekking tot het gebruik van factor VIII-producten gedurende de zwangerschap en borstvoedingsperiode zijn niet beschikbaar, aangezien hemofilie A zelden voorkomt bij vrouwen. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Het is niet waarschijnlijk dat Iblias de vruchtbaarheid aantast bij mannelijke of vrouwelijke patiënten, aangezien de werkzame stof van nature voorkomt in het lichaam.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Als u duizeligheid of andere symptomen ervaart die uw vermogen om zich te concentreren en te reageren beïnvloeden, mag u niet rijden of gebruik maken van machines tot de reactie afneemt.

### **Iblias bevat natrium**

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol (23 mg) natrium per dosis, en wordt dus in wezen beschouwd als 'natriumvrij'.

### **Documentatie**

Het wordt aanbevolen dat elke keer dat u Iblias gebruikt de naam en het partijnummer van het product worden genoteerd.

## **3. Hoe gebruikt u dit middel?**

De behandeling met Iblias zal worden gestart door een arts die ervaring heeft in de behandeling van patiënten met hemofilie A. Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals beschreven in deze bijsluiter of zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

### *Behandeling van een bloeding*

Uw arts zal de dosis van dit middel berekenen en hoe vaak u het moet gebruiken om de benodigde factor VIII-activiteit in uw bloed te verkrijgen. De arts dient de dosis en de toedieningsfrequentie altijd aan te passen aan uw individuele behoefte. Hoeveel Iblias u dient te gebruiken, en hoe vaak u het dient te gebruiken, hangt af van vele factoren, zoals:

- uw gewicht
- de ernst van uw hemofilie
- waar de bloeding zich bevindt en hoe ernstig deze is
- of u remmers heeft en hoe hoog de titer van de remmers is
- het factor VIII-niveau dat nodig is.

### *Preventie van bloedingen*

Wanneer u Iblias gebruikt om een bloeding te voorkómen (profylaxe), zal uw arts de dosis voor u berekenen. Gewoonlijk ligt deze tussen 20 en 40 IE octocog alfa per kg lichaamsgewicht en wordt deze twee- of driemaal per week geïnjecteerd. In sommige gevallen, in het bijzonder bij jongere patiënten, kunnen kortere tussenpozen of hogere doses nodig zijn.

### *Laboratoriumtesten*

Het wordt ten zeerste aanbevolen uw plasma regelmatig met speciaal daarvoor bedoelde laboratoriumtesten te controleren, om er zeker van te zijn dat adequate factor VIII-niveaus worden bereikt en gehandhaafd. Voor grote operaties moet een nauwkeurige controle van de vervangingstherapie door middel van stollingstesten worden uitgevoerd.

### *Gebruik bij kinderen en jongeren tot 18 jaar*

Iblias kan worden gebruikt bij kinderen van alle leeftijden. Bij kinderen onder de 12 jaar kan het nodig zijn hogere doses te geven of vaker te injecteren.

### *Patiënten met remmers*

Wanneer uw arts zegt dat u remmers (neutraliserende antilichamen) tegen factor VIII heeft ontwikkeld, zal u mogelijk een hogere dosis van Iblias moeten gebruiken om bloedingen te stoppen. Wanneer deze dosis uw bloeding niet onder controle krijgt, kan uw arts overwegen om u een ander product te geven. Wanneer u hierover meer informatie wilt, bespreek dit dan met uw arts.

Verhoog nooit zelf de dosis Iblias om een bloeding te stoppen zonder uw arts te raadplegen.

### *Duur van de behandeling*

Uw arts zal u vertellen hoe vaak en met welke tussenpozen dit middel moet worden toegediend. Gewoonlijk zal de behandeling voor hemofilie uw hele leven nodig zijn.

### **Hoe wordt Iblias toegediend?**

Dit middel dient direct in een ader te worden geïnjecteerd gedurende een periode van 2 tot 5 minuten, afhankelijk van het totale volume en wat door u als prettig wordt ervaren en dient binnen 3 uur na bereiding te worden gebruikt.

### *Hoe wordt Iblias bereid voor toediening?*

Gebruik alleen de bij iedere verpakking van dit middel geleverde onderdelen. Als deze onderdelen niet kunnen worden gebruikt, neem dan contact op met uw arts. Als een onderdeel van de verpakking geopend of beschadigd is, mag moet u dat onderdeel niet gebruiken.

U moet het bereide product filtreren voordat u het toedient, om mogelijk in de oplossing aanwezige deeltjes te verwijderen. **U filtert** door de Mix2Vial-adaptor te gebruiken.

Dit middel mag **niet** gemengd worden met andere infusievloeistoffen. Gebruik geen oplossingen die zichtbare deeltjes bevatten of troebel zijn. Volg de aanwijzingen van uw arts nauwkeurig op en gebruik de **gedetailleerde instructies voor reconstitutie en toediening die u vindt aan het einde van deze bijsluiter.**

### **Heeft u te veel van dit middel gebruikt?**

Er zijn geen gevallen van een overdosis met recombinant stollingsfactor VIII gemeld. Als u meer Iblis heeft gebruikt dan u zou mogen, neem dan contact op met uw arts.

### **Bent u vergeten dit middel te gebruiken?**

- Dien onmiddellijk uw volgende dosis toe en ga verder met regelmatige tussenpozen zoals door uw arts is voorgeschreven.
- **Gebruik geen** dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

### **Als u stopt met het gebruik van dit middel**

**Stop niet** met het gebruik van Iblis zonder overleg met uw arts.

Heeft u nog andere vragen over dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

## **4. Mogelijke bijwerkingen**

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De meest **ernstige** bijwerkingen zijn **allergische reacties** of anafylactische shock ( een soms voorkomende ernstige allergische reactie die invloed heeft op de bloeddruk en ademhaling). Indien er allergische of anafylactische reacties optreden, **stop onmiddellijk met injecteren /toedienen en praat meteen met uw arts**. Een van de volgende symptomen **gedurende de injectie/infusie** kan een vroege waarschuwing zijn voor allergische en anafylactische reacties:

- beklemming op de borst/algemeen gevoel van onbehagen
- duizeligheid
- geringe bloeddrukdaling (enigszins verlaagde bloeddruk, waardoor u zich flauw kunt voelen bij het opstaan)
- misselijkheid

Bij patiënten die eerder met factor VIII producten zijn behandeld (meer dan 150 behandeldagen), kunnen soms (minder dan 1 op de 100 patiënten) remmende antilichamen (zie rubriek 2) ontwikkelen. Als dit gebeurt, dan kan het zijn dat de medicijnen niet meer zo goed werken en kunt u een aanhoudende bloeding krijgen. Als dit gebeurt, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

### **Overige mogelijke bijwerkingen:**

**Vaak** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 gebruikers):

- vergrote lymfeklieren (zwellen onder de huid van de hals, oksel of lies)
- hartkloppingen (uw hart hard, snel of onregelmatig voelen kloppen)
- snelle hartslag
- pijn of ongemak in de buik
- spijsverteringsproblemen
- koorts
- pijn of ongemak op de borst
- lokale reacties op de plaats waar u het middel heeft geïnjecteerd (bijvoorbeeld bloeding onder de huid, hevige jeuk, zwelling, branderig gevoel, tijdelijke roodheid).
- hoofdpijn
- duizeligheid
- moeite met in slaap vallen
- uitslag/jeukende huiduitslag

**Soms** (kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 gebruikers):

- allergische reacties waaronder een ernstige, plotselinge, allergische reactie
- dysgeusie (vreemde smaakzin)
- urticaria (jeukende uitslag)
- blozen (rood gezicht)

### **Het melden van bijwerkingen**

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

## **5. Hoe bewaart u dit middel?**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar het geneesmiddel in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

Dit geneesmiddel mag gedurende een beperkte periode van 12 maanden bij kamertemperatuur (tot 25 °C) worden bewaard, wanneer u het in de buitenverpakking bewaart. Als u dit geneesmiddel bij kamertemperatuur bewaart, vervalt het na 12 maanden of op de uiterste houdbaarheidsdatum als deze datum het eerste komt.

U moet de nieuwe vervaldatum op het doosje noteren.

De oplossing **niet** koelen na bereiding. De klaargemaakte oplossing moet binnen 3 uur gebruikt worden. Dit product is slechts voor eenmalig gebruik. Ongebruikte oplossing moet weggegooid worden.

Gebruik dit geneesmiddel **niet** meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket en de doos. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Gebruik dit geneesmiddel **niet** als u merkt dat er zich deeltjes of vertroebeling in de oplossing bevinden.

Spoel geneesmiddelen **niet** door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

## **6. Inhoud van de verpakking en overige informatie**

### **Welke stoffen zitten er in dit middel?**

#### *Poeder*

De **werkzame** stof in dit middel is humane recombinant stollingsfactor VIII (octocog alfa). Elke injectieflacon Iblias bevat nominaal 250, 500, 1000, 2000 of 3000 IE octocog alfa.

De **andere** stoffen in dit middel zijn sucrose, histidine, glycine, natriumchloride, calciumchloride, polysorbaat 80 (zie het einde van rubriek 2).

#### *Oplosmiddel*

Water voor injectie.

**Hoe ziet Iblis eruit en hoeveel zit er in een verpakking?**

Iblis wordt geleverd als poeder en oplosmiddel voor oplossing voor injectie en is een droog, wit tot lichtgeel poeder of 'koekje'. Na reconstitutie is de oplossing helder.

Onderdelen voor reconstitutie en toediening worden meegeleverd bij elke verpakking van dit geneesmiddel.

**Houder van de vergunning voor het in de handel brengen**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Duitsland

**Fabrikant**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

**België/Belgique/Belgien**

CSL Behring N.V.  
Tél/Tel: +32-(0) 15 28 89 20

**България**

Novimed Ltd.  
Тел. + 359 2 850 86 17

**Česká republika**

CSL Behring s.r.o.  
Tel: + 420 702 137 233

**Danmark**

CSL Behring AB  
Tlf: +46-(0)8-54496670

**Deutschland**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49-(0)69-30584437

**Eesti**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49-(0)69-30584437

**Ελλάδα**

CSL Behring ΕΠΕ,  
Τηλ: +30-210 7255 660

**España**

CSL Behring, S. A.  
Tel: +34 93 367 1870

**France**

CSL Behring S.A.  
Tél: +33-(0)1-53585400

**Hrvatska**

PharmaSwiss d.o.o.  
Tel: +385 (1) 631-1833

**Ireland**

CSL Behring UK Limited  
Tel: +44 (0)1444 447405

**Ísland**

CSL Behring AB  
Simi: +46-(0)8-54496670

**Italia**

CSL Behring S.p.A.  
Tel: +39-02-34964200

**Κύπρος**

CSL Behring ΕΠΕ,  
Τηλ: +30-210 7255 660

**Latvija**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49-(0)69-30584437

**Lietuva**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49-(0)69-30584437

**Luxembourg/Luxemburg**

CSL Behring N.V.  
Tél/Tel: +32-(0) 15 28 89 20

**Magyarország**

CSL Behring KFT  
Tel: +36-1-213 4290

**Malta**

AM Mangion Ltd.  
Tel: +356 2397 6333

**Nederland**

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

**Norge**

CSL Behring AB  
Tlf: +46-(0)8-54496670

**Österreich**

CSL Behring GmbH  
Tel: +43-(0)1-80101-2463

**Polska**

CSL Behring sp. z o.o.  
Tel. +48 22 213 22 65

**Portugal**

CSL Behring, Lda.  
Tel. +351-21-7826230

**România**

Prisum International Trading srl  
Tel. +40 21 322 01 71

**Slovenija**

MediSanus d.o.o.  
Tel: +386 1 25 71 496

**Slovenská republika**

CSL Behring s.r.o.  
Tel: +421 911 653 862

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

CSL Behring AB  
Tel: +46-(0)8-54496670

**United Kingdom**

CSL Behring UK Limited  
Tel: +44 (0)1444 447405


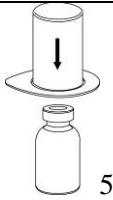





**Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {MM/JJJJ}.**

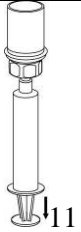

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

---



**Gedetailleerde instructies voor reconstitutie en toediening van Iblis met behulp van de Mix2Vial adapter:**

1.	Was uw handen goed met zeep en warm water.	
2.	Verwarm beide ongeopende injectieflacons in uw handen tot een prettig aanvoelende temperatuur (niet boven de 37 °C).	
3.	Zorg ervoor dat de beschermkapjes van de injectieflacons met product en met oplosmiddel zijn verwijderd en dat de stoppen met een ontsmettingsoplossing zijn behandeld en weer droog zijn voordat u de verpakking van de Mix2Vial-set opent.	
4.	Open de verpakking van de Mix2Vial-set door de folie eraf te trekken. Neem de Mix2Vial-set <b>niet</b> uit de blisterverpakking!	
5.	Plaats de <b>injectieflacon met oplosmiddel</b> op een vlak, schoon oppervlak en houd het goed vast. Pak de Mix2Vial-set samen met de blisterverpakking vast en duw de punt van het <b>blauwe</b> uiteinde van de adapter <b>recht naar beneden</b> door de stop van de injectieflacon met oplosmiddel.	
6.	Verwijder voorzichtig de blisterverpakking van de Mix2Vial-set door hem bij de rand vast te houden en <b>recht</b> omhoog te trekken. Zorg ervoor dat u alleen de blisterverpakking verwijdert en niet de Mix2Vial-set.	
7.	Plaats de <b>injectieflacon met product</b> op een vlak en stevig oppervlak. Draai de injectieflacon met oplosmiddel, met de Mix2Vial-set daaraan vast, om en duw de punt van het <b>doorzichtige</b> uiteinde van de adapter <b>recht naar beneden</b> door de stop van de injectieflacon met product. Het oplosmiddel stroomt dan automatisch in de injectieflacon met product.	
8.	Houd met één hand de productkant van de Mix2Vial-set vast, pak met de andere hand de oplosmiddelkant en schroef de set voorzichtig linksom in twee delen uit elkaar. Gooi de injectieflacon van het oplosmiddel, met de blauwe Mix2Vial-adapter daaraan vast, weg.	
9.	Draai de injectieflacon met product, met de doorzichtige adapter eraan vast, voorzichtig rond totdat het product volledig is opgelost. Niet schudden. Controleer de oplossing vóór toediening door te kijken of er geen deeltjes in aanwezig zijn en of het niet verkleurd is. Gebruik geen oplossingen waarin deeltjes zichtbaar zijn of die troebel zijn.	
10.	Zuig lucht op in een lege, steriele spuit. Houd de injectieflacon met product rechtop en bevestig de spuit aan de Luer Lock-aansluiting van de Mix2Vial-set door rechtsom te draaien. Spuit lucht in de injectieflacon met product.	

<p>11. Draai het hele systeem om terwijl de zuiger van de spuit ingedrukt blijft en zuig de oplossing op in de spuit door zachtjes aan de zuiger te trekken.</p>	
<p>12. Pak, nu de oplossing in de spuit is overgebracht, de cilinder van de spuit (met de zuiger naar beneden) stevig vast en schroef de doorzichtige adapter van de Mix2Vial-set los van de spuit door hem linksom te draaien. Houd de spuit rechtop en druk de zuiger in totdat er geen lucht meer in de spuit zit.</p>	
<p>13. Leg de stuwband (= tourniquet) om uw arm aan.</p>	
<p>14. Kies de plaats van injectie en maak de huid schoon met een alcoholdepper.</p>	
<p>15. Prik de ader aan en plak de vlindernaald (= aderpunctieset) vast met een pleister.</p>	
<p>16. Laat bloed terugstromen naar het open uiteinde van de vlindernaald (= aderpunctieset) en maak daarna de spuit met de oplossing vast. Zorg ervoor dat er geen bloed in de spuit komt.</p>	
<p>17. Maak de stuwband (= tourniquet) los.</p>	
<p>18. Spuit de oplossing over een periode van 2 tot 5 minuten in een ader; let daarbij op de positie van de naald. De snelheid waarmee u het middel toedient, moet zo zijn dat het voor u goed voelt, maar u mag niet sneller inspuiten dan met 2 ml per minuut.</p>	
<p>19. Indien hierna nog een dosis nodig is, gebruik dan een nieuwe spuit met product dat is opgelost zoals hierboven is beschreven.</p>	
<p>20. Indien geen nieuwe dosis hoeft te worden toegediend, verwijder dan de vlindernaald (= aderpunctieset) en spuit. Druk een gaasje stevig op de injectieplaats gedurende ongeveer 2 minuten, terwijl de arm gestrekt wordt gehouden. Plak de injectieplaats ten slotte af met een klein drukverband en beoordeel of een pleister nodig is.</p>	

## **BIJLAGE IV**

### **Wetenschappelijke conclusies**

## Wetenschappelijke conclusies

De behandeling van congenitale hemofilie is momenteel gebaseerd op profylactische of on-demand (naar behoefte) substitutietherapie met stollingsfactor VIII (FVIII). De FVIII-substitutietherapie kan globaal worden ingedeeld in twee brede productklassen: van plasma afgeleide (pdFVIII) en recombinante (rFVIII) FVIII. Een breed scala aan individuele pdFVIII- en rFVIII-middelen is goedgekeurd voor gebruik in de Europese Unie.

Een belangrijke complicatie van FVIII-therapie is de vorming van IgG-allo-antilichamen (remmers) die de FVIII-activiteit neutraliseren, met als gevolg dat bloedingen minder goed onder controle te krijgen zijn. Patiënten die remmers hebben ontwikkeld moeten een zorgvuldige individuele behandeling krijgen en zij kunnen resistent tegen de behandeling zijn.

Zowel de behandeling met pdFVIII als met rFVIII kan leiden tot de vorming van remmers (getest met de Bethesda-test volgens de Nijmegen-methode en gedefinieerd als  $\geq 0,6$  Bethesda-eenheden (BE) voor een remmer "in een lage titer" en  $>5$  BE voor een remmer "in een hoge titer").

De vorming van remmers bij patiënten met hemofilie A die FVIII-middelen krijgen toegediend treedt het vaakst op bij niet eerder behandelde patiënten (PUP's) of minimaal behandelde patiënten (MTP's) die zich nog bevinden in de eerste 50 blootstellingsdagen van de behandeling. De kans dat remmers worden gevormd is geringer bij eerder behandelde patiënten (PTP's).

De bekende risicofactoren voor de vorming van remmers kunnen worden ingedeeld in patiënt- en behandelingsgerelateerde factoren:

- Patiëntgerelateerde risicofactoren zijn onder andere het type F8-genmutatie, de ernst van de hemofilie, etniciteit, familiale voorgeschiedenis van de vorming van remmers en mogelijk HLA-DR-constitutie (humaan leukocytenantigeen - D-antigeen-gerelateerde constitutie).
- Behandelingsgerelateerde factoren zijn onder andere de intensiteit van de blootstelling, het aantal blootstellingsdagen, het feit dat on-demand (naar behoefte) behandeling een groter risico vormt dan profylaxe, vooral in de context van gevaarsignalen zoals trauma of chirurgische ingreep, en het feit dat een eerste behandeling op jonge leeftijd een hoger risico vormt.

Of er significante verschillen zijn in het risico op de vorming van remmers tussen de verschillende typen FVIII-substitutiemiddelen blijft onzeker. Verschillen tussen middelen in iedere FVIII-klasse en dientengevolge differentiële risico's tussen individuele middelen, zijn biologisch plausibel. De pdFVIII-klasse bestaat uit middelen met of zonder von Willebrand-factor (vWF) en de middelen met vWF bevatten uiteenlopende concentraties vWF. Uit sommige experimentele onderzoeken komt naar voren dat vWF mogelijk een rol speelt bij de bescherming van FVIII-epitopen tegen herkenning door de antigeen-presenterende cellen en zo de immunogeniciteit vermindert, hoewel dit nog steeds theoretisch is. VWF is niet aanwezig in rFVIII, maar er is significante heterogeniteit binnen de rFVIII-klasse, onder andere door het gebruik van verschillende productieprocessen, waarbij de afgelopen 20 jaar een breed scala aan middelen van verschillende fabrikanten werd geproduceerd. Deze verschillende productieprocessen (waaronder de verschillende cellijnen die worden gebruikt om de rFVIII-middelen te creëren) kunnen in theorie tot differentiële immunogeniciteit leiden.

In mei 2016 werd een open-label, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek naar de vorming van remmers bij gebruik van de twee klassen (pdFVIII-middelen ten opzichte van rFVIII-middelen) gepubliceerd in het New England Journal of Medicine<sup>1</sup>. Dit onderzoek, aangeduid als het SIPPET-onderzoek ("Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers", onderzoek naar remmers

---

<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

bij aan plasmaproducten blootgestelde peuters), werd uitgevoerd om het relatieve risico op remmers te beoordelen bij patiënten die met pdFVIII werden behandeld ten opzichte van patiënten die met rFVIII werden behandeld. Uit het onderzoek bleek dat bij patiënten die met rFVIII-middelen werden behandeld de vorming van alle remmers 87% hoger was dan bij patiënten die werden behandeld met pdFVIII (met vWF) (hazard ratio 1,87; 95% betrouwbaarheidsinterval [BI], 1,17-2,96).

Paul-Ehrlich-Institut in Duitsland zette op 6 juli 2016 naar aanleiding van gegevens over geneesmiddelenbewaking een verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang en verzocht de PRAC de potentiële gevolgen van de resultaten van het SIPPET-onderzoek voor de vergunningen voor het in de handel brengen van relevante FVIII-middelen te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of deze moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken en of er risicobeperkende maatregelen dienen te worden toegepast. De verwijzing is gericht op het risico van de vorming van remmers bij PUP's.

Naar aanleiding van de recente publicatie over het SIPPET-onderzoek werd de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen verzocht het potentiële effect van de resultaten van dit onderzoek en andere relevante veiligheidsgegevens over de vorming van remmers bij PUP's op de handelsvergunning van hun FVIII-middel te beoordelen met inbegrip van een beoordeling van de risicobeperkende maatregelen.

De hoofdauteurs van het SIPPET-onderzoek werden ook gevraagd om vragen te beantwoorden over de onderzoeksmethoden en -resultaten en hun conclusies te presenteren tijdens de plenaire bijeenkomst van de PRAC in februari 2017. Bij het vaststellen van de conclusie nam de PRAC ook de informatie in aanmerking die de hoofdauteurs van het SIPPET-onderzoek gedurende de verwijzing hadden ingediend.

## ***Klinische discussie***

### *Gepubliceerde observationele onderzoeken*

De antwoorden van de vergunninghouders hadden betrekking op een reeks gepubliceerde observationele onderzoeken (o.a. CANAL, RODIN, FranceCoag en UKHCDO) die erop gericht waren differentiële risico's op de vorming van remmers tussen de pdFVIII-klasse en de rFVIII-klasse te beoordelen alsook het differentiële risico op de vorming van remmers tussen middelen binnen de rFVIII-klasse te beoordelen.

Deze onderzoeken leverden verschillende resultaten op en hebben te kampen met de beperkingen van observationele onderzoeken en met name met mogelijke selectiebias. Het risico op de vorming van remmers is multifactorieel (afgezien van vermoedelijke productspecifieke risico's) en het lukte bij dergelijke onderzoeken niet altijd om informatie over relevante co-variabelen te verzamelen en de analyses dienovereenkomstig aan te passen; resterende interfererende factoren vormen een onvermijdelijke significante onzekerheid. Verder hebben er in de loop van de tijd veranderingen plaatsgevonden in het productieproces van individuele middelen en in behandelingsregimes tussen centra. "Like-for-like"-vergelijkingen tussen middelen zijn daarom niet altijd mogelijk. Deze factoren bemoeilijken de controle van dergelijke onderzoeken en de interpretatie van de resultaten.

In het CANAL-onderzoek<sup>2</sup> werd geen bewijs gevonden voor een klasseverschil, ook niet voor pdFVIII-middelen met aanzienlijke hoeveelheden von Willebrand-factor; voor 'klinisch relevante'

---

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

remmers was de gecorrigeerde hazard ratio 0,7 (95% BI 0,4-1,1) en voor remmers in een hoge titer ( $\geq 5$  BE) 0,8 (95% BI 0,4-1,3).

In het RODIN/Pednet-onderzoek<sup>3</sup> werd ook geen bewijs gevonden voor een klasseverschil in het risico op remmers tussen alle pdFVIII-middelen ten opzichte van alle rFVIII-middelen; voor 'klinisch relevante' remmers was de gecorrigeerde hazard ratio 0,96 (95% BI 0,62-1,49) en voor remmers in een hoge titer ( $\geq 5$  BE/ml) 0,95 (95% BI 0,56-1,61). In het onderzoek werd echter wel bewijs gevonden voor een verhoogd risico op remmers (alle remmers en remmers in hoge titer) voor tweede-generatie rFVIII-octocog alfa (Kogenate FS/Helixate NexGen) ten opzichte van derde-generatie rFVIII-octocog alfa (dat uitsluitend gebaseerd was op gegevens voor Advate).

Net als in RODIN/Pednet werd in het UKHCDO-onderzoek een significant verhoogd risico op remmers (alle en in hoge titer) gevonden voor Kogenate FS/Helixate NexGen (tweede-generatie rFVIII) ten opzichte van Advate (derde-generatie rFVIII). Hoewel dit niet-significant werd toen Britse patiënten die ook bij het RODIN/Pednet-onderzoek betrokken waren, werden uitgesloten. Er was ook bewijs voor een verhoogd risico bij Refacto AF (een andere derde-generatie rFVIII) ten opzichte van Advate, maar alleen voor de vorming van alle remmers. Net als in het UKHCDO-onderzoek werd in het FranceCoag-onderzoek geen statistisch significant verhoogd risico gevonden voor rFVIII-middelen ten opzichte van Advate wanneer Franse patiënten die ook bij het RODIN/Pednet-onderzoek betrokken waren, werden uitgesloten.

Voorafgaand aan de huidige verwijzing werd opgemerkt dat de PRAC de gevolgen van de onderzoeken RODIN/Pednet, UKHCDO en FranceCoag voor de EU-handelsvergunningen voor FVIII-middelen al in aanmerking had genomen. In 2013 had de PRAC geconcludeerd dat de resultaten van RODIN/Pednet niet robuust genoeg waren om de conclusie te ondersteunen dat Kogenate FS/Helixate NexGen ten opzichte van andere middelen was geassocieerd met een verhoogd risico op de vorming van factor VIII-remmers. In 2016 had de PRAC de resultaten van een meta-analyse van alle drie de onderzoeken (RODIN/Pednet, UKHCDO en FranceCoag) beoordeeld en opnieuw geconcludeerd dat het momenteel beschikbare bewijs niet bevestigt dat Kogenate Bayer/Helixate NexGen geassocieerd wordt met een verhoogd risico op factor VIII-remmers ten opzichte van andere recombinante factor VIII-middelen bij PUP's.

#### *Door de vergunninghouders gesponsorde onderzoeken*

De vergunninghouders overlegden een analyse van de vorming van remmers in lage en hoge titer bij PUP's met ernstige hemofilie A (FVIII <1%) van alle klinische studies en observationele onderzoeken die met hun producten zijn uitgevoerd, in combinatie met een kritische discussie over de beperkingen van deze onderzoeken.

De gegevens waren afkomstig van een breed scala aan heterogene onderzoeken van diverse middelen en verspreid over de tijd. Veel van deze onderzoeken waren kleinschalig en niet specifiek opgezet om het risico op remmers te beoordelen bij PUP's met ernstige hemofilie A. De onderzoeken waren voor het merendeel eenarmig en bieden geen gegevens voor de uitvoering van een vergelijkende analyse (noch tussen de pdFVIII- en rFVIII-klassen, noch binnen de rFVIII-klasse). De algemene schattingen van de incidentie van remmers uit deze onderzoeken voor individuele middelen komen echter grotendeels overeen met de resultaten van grote observationele onderzoeken.

Van de grotere en relevantere onderzoeken voor pdFVIII-middelen varieerde de waargenomen incidentie van remmers (vaak zonder dat werd aangegeven of sprake was van een hoge of lage titer) van 3,5 tot 33%, waarbij een incidentie van 10-25% het meest voorkwam. In veel gevallen werd echter weinig informatie verstrekt over de methoden, patiëntenpopulaties en de aard van de remmers om de informatie te kunnen beoordelen in de context van recentere gepubliceerde

<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>

gegevens. Voor de meeste rFVIII-middelen is nieuwere en relevantere informatie van klinische studies bij PUP's beschikbaar. De incidentie van remmers in deze onderzoeken varieert van 15 tot 38% voor alle remmers en van 9 tot 22,6% voor remmers in een hoge titer; d.w.z. binnen het bereik van 'zeer vaak'.

De PRAC beoordeelde ook door de vergunninghouders ingediende tussentijdse resultaten afkomstig van lopende onderzoeken van CSL (CRD019\_5001) en Bayer (Leopold KIDS, 13400, deel B.).

Verder onderzocht de PRAC klinische studies en de wetenschappelijke literatuur voor *de novo*-remmers bij PTP's. Uit de analyse bleek dat de frequentie van de vorming van remmers veel lager is bij PTP's dan bij PUP's. De beschikbare gegevens wezen uit dat in veel onderzoeken, waaronder het EUHASS-register (Iorio A, 2017<sup>4</sup>; Fischer K, 2015<sup>5</sup>), de frequentie kon worden geclassificeerd als "soms".

#### *Het SIPPET-onderzoek*

Het SIPPET-onderzoek was een open-label, gerandomiseerde, multicentrische, multinationale studie waarin de incidentie van neutraliserende allo-antilichamen werd onderzocht bij patiënten met ernstige congenitale hemofilie A (plasmaconcentratie FVIII <1%) bij gebruik van pdFVIII- of rFVIII-concentraten. Er waren geschikte patiënten (<6 jaar, mannelijk, ernstige hemofilie A, geen eerdere behandeling met FVIII-concentraten of slechts minimale behandeling met bloedbestanddelen) van 42 centra bij het onderzoek betrokken. De in het onderzoek beoordeelde primaire en secundaire uitkomsten waren respectievelijk de incidentie van alle remmers ( $\geq 0,4$  BE/ml) en de incidentie van remmers in een hoge titer ( $\geq 5$  BE/ml).

Bij 76 patiënten werden remmers gevormd; 50 van hen hadden remmers in een hoge titer ( $\geq 5$  BE). Er werden remmers gevormd bij 29 van de 125 patiënten die met pdFVIII werden behandeld (20 patiënten hadden remmers in een hoge titer) en bij 47 van de 126 patiënten die met rFVIII werden behandeld (30 patiënten hadden remmers in een hoge titer). De cumulatieve incidentie van alle remmers was 26,8% (95% betrouwbaarheidsinterval [BI], 18,4-35,2) bij pdFVIII en 44,5% (95% BI, 34,7-54,3) bij rFVIII; de cumulatieve incidentie van remmers in een hoge titer was respectievelijk 18,6% (95% BI, 11,2-26,0) en 28,4% (95% BI, 19,6-37,2). In Cox-regressiemodellen voor het primaire eindpunt van alle remmers werd rFVIII geassocieerd met een 87% hogere incidentie dan pdFVIII (hazard ratio 1,87; 95% BI, 1,17-2,96). Dit verband werd in multivariabele analyses consistent waargenomen. De hazard ratio voor remmers in een hoge titer was 1,69 (95% BI, 0,96-2,98).

#### *Bijeenkomst van een ad-hocgroep van deskundigen*

De PRAC nam de tijdens een bijeenkomst van een ad-hocgroep van deskundigen geuite standpunten in overweging. De groep van deskundigen was van mening dat de relevante beschikbare gegevensbronnen in overweging waren genomen. De groep van deskundigen stelde dat er verdere gegevens nodig zijn om vast te stellen of er sprake is van klinisch relevante verschillen in de frequentie van de vorming van remmers tussen verschillende factor VIII-middelen en dat dergelijke gegevens voor individuele middelen in principe gescheiden moeten worden verzameld, aangezien de mate van immunogeniciteit moeilijk te generaliseren is voor de gecombineerde productklassen (d.w.z. de recombinante klasse ten opzichte van de van plasma afgeleide klasse).

---

<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.

De deskundigen waren het er ook over eens dat de mate van immunogeniciteit van verschillende middelen over het geheel genomen op afdoende wijze was beschreven met de door de PRAC 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 bijsluiters 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 ermee 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-onderzoek<sup>6</sup>), 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.

---

<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

- 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 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.