

Приложение II
Научни заключения

Научни заключения

Понастоящем лечението на вродена хемофилия се базира на профилактична терапия или заместителна терапия с коагулационен фактор VIII (FVIII) при необходимост. Заместителната терапия с FVIII може основно да се категоризира в два обширни класа продукти: извлечени от плазма (pdFVIII) и рекомбинантни (rFVIII) FVIII. В Европейския съюз са издадени разрешения за употреба на голямо разнообразие от отделни продукти, съдържащи pdFVIII и rFVIII.

Основното усложнение на терапията с FVIII е възникването на алоантитела на IgG (инхибитори), които неутрализират активността на FVIII, причинявайки загуба на контрол върху кръвенето. Лечението на пациенти, които са развили инхибитори, налага внимателно индивидуално управление, като може да се наблюдава резистентност към терапията.

Лечението с pdFVIII, както и с rFVIII може да доведе до развитие на инхибитори (измерени по метода „Наймеген“ на анализа по Бетезда и дефинирани като $\geq 0,6$ Бетезда единици (BU) за инхибитори с „нисък титър“ и >5 BU за инхибитори с „висок титър“).

Развитие на инхибитори при пациенти с хемофилия А, приемащи продукти с FVIII, се наблюдава предимно при нелекувани преди това пациенти (НПП) или минимално лекувани пациенти (МЛП), които са все още в рамките на първите 50 дни на експозиция (ДЕ) на лечението. При лекувани преди това пациенти (ЛПП) е по-малко вероятно да възникнат инхибитори.

Известните рискови фактори за развитие на инхибитори могат да се групират на фактори, свързани с пациента, и фактори, свързани с лечението:

- Рисковите фактори, свързани с пациента, включват вид мутация на ген F8, тежест на хемофилията, етническа принадлежност, фамилна анамнеза за развитие на инхибитори и вероятно състава на HLA-DR (човешки левкоцитен антиген - антиген D свързан).
- Факторите, свързани с лечението, включват интензивност на експозицията, брой дни на експозиция (ДЕ), лечение по необходимост, представляващо по-голям риск от профилактика, особено в контекста на сигнали за опасност като травма или операция, както и младата възраст при първо лечение, представляваща по-висок риск.

Все още не е установено дали има значителни разлики при риска от развитие на инхибитори между различните видове заместителни продукти, съдържащи FVIII. Различията между продуктите във всеки клас FVIII, а оттам и в диференциалните рискове между отделните продукти, са биологично правдоподобни. Класът pdFVIII се състои от продукти със или без фактор на фон Вилебранд (VWF), като тези с VWF съдържат различни нива на VWF. Някои експериментални проучвания предлагат роля за VWF, състояща се в предпазване на FVIII епитопи от разпознаване от антиген-представящите клетки, като по този начин се намалява имуногенността, макар че това остава само на теория. VWF не присъства в rFVIII, но е налице значителна хетерогенност в рамките на класа rFVIII, например поради различните прилагани производствени процеси с широка гама продукти от различни производители, произведени през последните 20 години. Тези различни производствени процеси (включително различните клетъчни линии, използвани за проектиране на продукти с rFVIII), могат на теория да доведат до диференциална имуногенност.

През май 2016 г. в *New England Journal of Medicine* е публикувано открито, рандомизирано, контролирано изпитване, целящо да изследва честотата на поява на инхибитори между двата класа (продукти с pdFVIII спрямо продукти с rFVIII)¹. Това изпитване, известно като проучването SIPPET („Изследване на инхибитори при малки деца, изложени на плазмени продукти“), е

¹ F. Peyvandi et al. "A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A" *N Engl J Med.* 2016 May 26; 374(21):2054-64

проведено, за да оцени относителния риск на инхибиторите при пациенти, лекувани с pdFVIII в сравнение с rFVIII. То установява, че при пациентите, лекувани с продукти, съдържащи rFVIII, има 87% по-висока честота на поява на всички инхибитори в сравнение с пациентите, лекувани с pdFVIII (който съдържа VWF) (коефициент на риска, 1,87; 95% ДИ, 1,17 до 2,96).

На 6 юли 2016 г. Paul-Ehrlich-Institut Germany иницира сезиране, по силата на член 31 на Директива 2001/83/ЕО, произтичащо от данните за фармакологична бдителност, и поиска от Комитета за оценка на риска при проследяване на лекарствената безопасност (PRAC) да извърши оценка на потенциалното въздействие на резултатите от проучването SIPPET върху разрешените за употреба на съответните продукти, съдържащи FVIII, както и да издаде препоръка относно това дали те трябва да бъдат запазени, изменени, временно преустановени или отменени и дали трябва да се въведат мерки за намаляване на риска. Сезирането акцентира върху риска от развитие на инхибитори при НПП.

В допълнение към скорошната публикация за проучването SIPPET, притежателите на разрешения за употреба (ПРУ) бяха помолени да представят оценка на потенциалното въздействие на резултатите от това проучване, както и други съответни данни за безопасност по отношение на развитието на инхибитори при НПП, върху разрешените за употреба на техните продукти, съдържащи FVIII, включително обмисляне на мерки за намаляване на риска.

Водещите автори на проучването SIPPET също бяха поканени да отговорят на списък от въпроси, касаещи методите и резултатите от проучването, както и да представят своите заключения на пленарната среща на PRAC през февруари 2017 г. Информацията, предоставена от водещите автори на проучването SIPPET по време на процеса на сезиране, също е взета предвид от PRAC при изготвяне на заключението.

Клинично обсъждане

Публикувани обсервационни проучвания

Отговорите на ПРУ се позовават на редица публикувани обсервационни проучвания (CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO и други), чиято цел е била да оценят диференциалните рискове от развитие на инхибитори между класовете pdFVIII и rFVIII, както и какъвто и да било диференциален риск от развитие на инхибитори между продуктите в рамките на класа rFVIII.

Тези проучвания дават различни резултати и страдат от ограниченията на обсервационните проучвания, по-специално от възможна систематична грешка, свързана с подбора. Рискът от развитие на инхибитори е многофакторен (освен всеки предполагаем риск, свързан с продукта) и такива проучвания невинаги са в състояние да съберат информация за съответните ковариати и да приспособят анализите по съответния начин; остатъчното объркване неизбежно представлява значителна неопределеност. Освен това с течение на времето са настъпили промени в производствения процес на отделните продукти, както и промени в режимите на лечение между центровете, поради което невинаги са възможни „успоредни“ сравнения между продуктите. Тези фактори затрудняват и усложняват регулирането на подобни проучвания и тълкуването на резултатите.

Проучването CANAL² не открива данни за разлика между класовете, включително продукти с pdFVIII със значително количество фактор на фон Вилебранд; за „клинично значими“ инхибитори

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

коригираният коефициент на риска е 0,7 (95% ДИ 0,4-1,1), а за инхибитори с висок титър (≥ 5 BU) е 0,8 (95% ДИ 0,4-1,3).

Проучването RODIN/Pednet³ също не открива данни за различие между класовете относно риска от инхибитори между всички продукти с pdFVIII спрямо всички продукти с rFVIII; за „клинично значими“ инхибитори коригираният коефициент на риска е 0,96 (95% ДИ 0,62-1,49), а за инхибитори с висок титър (≥ 5 BU/ml) е 0,95 (95% ДИ 0,56-1,61). Това проучване обаче открива данни за повишен риск от инхибитори (всички и с висок титър) за 2^{po} поколение rFVIII октоког алфа (Kogenate FS/Helixate NexGen) в сравнение с 3^{to} поколение rFVIII актоког алфа (което е установено единствено от данни за Advate).

Подобно на RODIN/Pednet, проучването UKHCDO установява значителен повишен риск от инхибитори (всички и с висок титър) за Kogenate FS/Helixate NexGen (2^{po} поколение rFVIII) в сравнение с Advate (3^{to} поколение rFVIII). Това обаче става незначително при изключване на пациентите от Обединеното кралство (включени също в проучването RODIN/Pednet). Налице са и данни за повишен риск при Refacto AF (друг 3^{to} поколение rFVIII) спрямо Advate, но само за развитие на всички инхибитори. Подобно на проучването UKHCDO, проучването FranceCoag също не установява значителен повишен риск за който и да е от продуктите с rFVIII спрямо Advate при изключване на пациентите от Франция (също в проучването RODIN/Pednet).

Преди настоящото сезиране се отбелязва, че PRAC вече е взел предвид заключенията от проучванията RODIN/Pednet, UKHCDO и FranceCoag за разрешенията за употреба в ЕС на продукти, съдържащи FVIII. През 2013 г. PRAC излезе със заключение, че резултатите от RODIN/Pednet не са достатъчно надеждни да подкрепят заключението, че Kogenate FS/Helixate NexGen се свързва с повишен риск от развитие на инхибитори на фактор VIII в сравнение с други продукти. През 2016 г. PRAC взе под внимание резултатите от мета-анализа на всичките три проучвания (RODIN/Pednet, UKHCDO и FranceCoag studies) и отново стигна до заключение, че наличните към момента данни не потвърждават, че Kogenate Bayer/Helixate NexGen се свързва с повишен риск от инхибитори на фактор VIII в сравнение с други продукти, съдържащи рекомбинантен фактор VIII, при НПП.

Спонсирани от ПРУ проучвания

ПРУ предоставиха анализ на развитието на инхибитори с нисък и с висок титър при НПП с тежка хемофилия А (FVIII < 1%) от всички клинични изпитвания и обсервационни проучвания, проведени с техни продукти, заедно с критично обсъждане на ограниченията на тези проучвания.

Данните са взети от много широк обхват от хетерогенни проучвания на различни продукти и в различни периоди. Много от тези проучвания са в малък мащаб и не са конкретно проектирани да оценят риска от инхибитори при НПП с хемофилия А. Тези проучвания са предимно с едно рамо и не предоставят данни за извършване на сравнителен анализ (между pdFVIII rFVIII като сравнение на класове или в рамките на класа rFVIII). Все пак общите оценки за честотата на развитие на инхибитори от тези проучвания за отделни продукти в общи линии съответстват на резултатите от обсервационни проучвания в голям мащаб.

При по-мощните и по-значими проучвания на продукти с pdFVIII наблюдаваната честота на развитие на инхибитори (често без да се посочва нисък или висок титър) варира от 3,5 до 33%, като в повечето случаи е около 10-25%. В много случаи обаче е предоставена малко информация относно методите, пациентските популации и естеството на инхибиторите, за да се оцени информацията в контекста на по-скорошни публикувани данни. За повечето продукти, съдържащи rFVIII, е налична по-нова и по-уместна информация от клинични изпитвания при НПП.

³ Gouw SC et al. PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. N Engl J Med 2013; 368: 231-9. - <http://www.bloodjournal.org/content/121/20/4046.full.pdf>

Честотата на развитие на инхибитори в тези проучвания варира от 15 до 38% за всички инхибитори и от 9 до 22,6% за инхибитори с висок титър, т.е. в рамките на „много честа“.

PRAC също взе предвид междинните резултати, предоставени от ПРУ от текущи проучвания на CSL (CRD019_5001) и Bayer (Leopold KIDS, 13400, част B.).

Освен това PRAC разгледа клинични изпитвания и научната литература за *de novo* инхибитори при ЛПП. Анализът показва, че честотата на развитие на инхибитори е много по-ниска при ЛПП в сравнение с НПП. Наличните данни показват, че при много проучвания, включително регистъра EUHASS (Европейска система за наблюдение на безопасността при хемофилия) (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵) честотата може да бъде класифицирана като „нечеста“.

Проучването SIPPET

Проучването SIPPET е открито, рандомизирано, многоцентрово, многонационално изпитване, изследващо честотата на възникване на неутрализиращи алоантитела при пациенти с тежка вродена хемофилия А (концентрация на FVIII в плазма < 1%) при употреба на концентрат рdFVIII или концентрат rFVIII. Допустими за участие пациенти (възраст < 6 години, мъжки пол, тежка хемофилия А, без предходно лечение с какъвто и да е концентрат FVIII или само минимално лечение с кръвни компоненти) са включени от 42 центъра. Първичните и вторичните резултати, оценени в проучването, са съответно честотата на възникване на всички инхибитори ($\geq 0,4$ BU/ml) и честотата на възникване на инхибитори с висок титър (≥ 5 BU/ml).

Инхибитори развиват 76 пациенти, от които 50 имат инхибитори с висок титър (≥ 5 BU). Инхибитори развиват 29 от общо 125 пациенти, лекувани с рdFVIII (20 пациенти развиват инхибитори с висок титър), и 47 от общо 126 пациенти, лекувани с rFVIII (30 пациенти развиват инхибитори с висок титър). Кумулативната честота на възникване на всички инхибитори е 26,8% (95% доверителен интервал [ДИ], 18,4 до 35,2) с рdFVIII и 44,5% (95% ДИ, 34,7 до 54,3) с rFVIII; кумулативната честота на възникване на инхибитори с висок титър е съответно 18,6% (95% ДИ, 11,2 до 26,0) и 28,4% (95% ДИ, 19,6 до 37,2). При регресионните модели на Cox за първичната крайна точка на всички инхибитори rFVIII се свързва с 87% по-висока честота, отколкото рdFVIII (коефициент на риска 1,87; 95% ДИ, 1,17 до 2,96). Тази връзка се наблюдава последователно при многовариантен анализ. За инхибиторите с висок титър коефициентът на риска е 1,69 (95% ДИ, 0,96 до 2,98).

Ad hoc среща на експертна група

PRAC разгледа становищата, изразени от експерти, по време на ad hoc среща. Експертната група е на мнение, че са взети под внимание съответните налични източници на данни. Експертната група изразява предположение, че са необходими допълнителни данни, за да се установи дали са налице клинично значими разлики в честотата на развитие на инхибитори между различните продукти с фактор VIII, както и че по принцип подобни данни следва да се събират отделно за отделните продукти, тъй като степента на имуногенност е трудно да се обобщи при различните класове продукти (напр. рекомбинантни спрямо извлечени от плазма).

Експертите също се съгласяват, че степента на имуногенност на различните продукти е като цяло адекватно представена чрез измененията на КХП, предложени от PRAC, изтъквайки клиничната

⁴ Iorio A, Barbara AM, Makris M, Fischer K, Castaman G, Catarino C, Gilman E, Kavakli K, Lambert T, Lassila R, Lissitchkov I, Mauser-Bunschoten E, Mingot-Castellano ME, Ozdemir N1, Pabinger I, Parra R1, Pasi J, Peerlinck K, Rauch A6, Roussel-Robert V, Serban M, Tagliaferri A, Windyga J, Zanon E: Natural history and clinical characteristics of inhibitors in previously treated haemophilia A patients: a case series. *Haemophilia*. 2017 Mar; 23(2): 255-263. doi: 10.1111/hae.13167. Epub 2017 Feb 15.

⁵ Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, Calizzani G, Gatt A, Lambert T, Windyga J, Iorio A, Gilman E, Makris M: EUHASS participants. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European Haemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost*. 2015 May; 113(5): 968-75. doi: 10.1160/TH14-10-0826. Epub 2015 Jan 8.

значимост на развитието на инхибитори (в частност инхибитори с нисък титър спрямо такива с висок титър), както и степента, определена като „много честа“ при НПП и „нечеста“ при ЛПП. Експертите предлагат също да се проведат проучвания, които биха могли допълнително да определят имуногенните свойства на лекарствените продукти, съдържащи фактор VIII (напр. механистични, обсервационни проучвания).

Обсъждане

PRAC счита, че, като проспективно рандомизирано изпитване, проучването SIPPET избягва много от ограниченията на дизайна на проведените до момента обсервационни и базирани на регистър проучвания за оценка на риска от развитие на инхибитори при НПП. Все пак PRAC е на мнение, че съществуват неясноти по отношение на заключенията от проучването SIPPET, които не допускат извода, че е налице по-висок риск от развитие на инхибитори при НПП, лекувани с продукти, съдържащи rFVIII, в сравнение с продукти, съдържащи rdFVIII, изследвани в това клинично изпитване, както е подробно представено по-долу:

- Анализът на SIPPET не позволява да се направят конкретни за продукта заключения, тъй като проучването се отнася само за малък брой определени продукти, съдържащи FVIII. Проучването не е проектирано и не разполага с възможността да генерира достатъчно данни, специфични за продукта, а оттам и да достигне до каквито и да било заключения относно риска от развитие на инхибитори за отделни продукти. По-конкретно, само 13 пациенти (10% от рамото с FVIII) са получили трето поколение продукт с rFVIII. Все пак, въпреки липсата на солидни данни в подкрепа на диференциалните рискове между продуктите с rFVIII, диференциалните рискове не могат да бъдат изключени, тъй като това е хетерогенен клас продукти с различия в състава и формата. Поради тази причина има висока степен на несигурност около екстраполирането на резултатите от SIPPET към целия клас rFVIII, особено за наскоро разрешени продукти с rFVIII, които не са включени в проучването SIPPET.
- Проучването SIPPET има методологични ограничения, с особена несигурност относно това дали процесът на рандомизация (размер на блока 2) може да е допринесъл за наличие в проучването на систематична грешка, свързана с подбора.
- Наблюдават се и отклонения от окончателния протокол и плана за статистически анализ. Опасенията от статистическа гледна точка включват факта, че не е публикуван предварително определен първичен анализ, и факта, че проучването е спряно преждевременно след публикуване на проучването RODIN, което показва, че Kogenate FS може да е свързан с повишен риск от образуване на инхибитори. Макар че това не би могло да бъде предотвратено, ранното прекратяване на открито проучване поражда възможността от систематична грешка, свързана с изследователя, както и повишаване на вероятността от откриване на ефект, който не е налице.
- Режимите на лечение в ЕС са различни от тези в проучването SIPPET. Значимостта за клиничната практика в ЕС (и съответно за продуктите, предмет на тази процедура) е следователно под въпрос. Не е сигурно дали резултатите от SIPPET могат да бъдат екстраполирани към риска от инхибитори при НПП в настоящата клинична практика в ЕС, тъй като модалността и интензитета на лечението са предложени като рискови фактори за развитие на инхибитори в предишни проучвания. Преди всичко КХП за ЕС не включва изменена профилактика (както е определена в проучването SIPPET) като разрешена дозировка, а въздействието на очевидния дисбаланс в неуточнените други комбинации на модалност на лечението върху резултатите от SIPPET е неизвестно. По тази причина

остава неясно дали същият диференциален риск от развитие на инхибитори, наблюдаван в проучването SIPPET, би бил очевиден при пациентски популации, лекувани чрез рутинни грижи в други държави, където модалността на лечението (т.е. първична профилактика) се различава от тази в проучването. Допълнителните пояснения, предоставени от авторите на SIPPET, не разсейват напълно тази неяснота.

След като разгледа посочените по-горе резултати от SIPPET, публикуваната литература и всичката информация, предоставена от ПРУ, както и възгледите, изразени от експертите по време на извънредната експертна среща, PRAC стигна до заключението, че:

- Развитието на инхибитори е идентифициран риск и при продуктите с рdFVIII, и при тези с rFVIII. Въпреки че клиничните проучвания за някои отделни продукти установяват ограничен брой случаи на развитие на инхибитори, това са по-скоро проучвания в малък мащаб и с методологични ограничения или такива, които не са подходящо проектирани за оценка на този риск.
- Продуктите с FVIII са хетерогенни и не може да се изключи вероятността за различна честота на развитие на инхибитори между отделните продукти.
- Отделни проучвания идентифицират широк обхват от развитие на инхибитори при различни продукти, но директната сравнимост на резултатите от проучванията е ненадеждна поради разнообразието от методи на изследване и пациентските популации с течение на времето.
- Проучването SIPPET не е проектирано да оцени риска от развитие на инхибитори за отделни продукти и включва ограничен брой продукти, съдържащи FVIII. Поради хетерогеността на различните продукти съществува значителна несигурност при екстраполиране на резултатите от проучвания, които оценяват само ефекти на класа, към отделни продукти, и особено към продукти (включително наскоро разрешени продукти), които не са включени в тези проучвания.
- В заключение PRAC отбелязва, че към днешна дата повечето проучвания, оценяващи диференциалния риск от развитие на инхибитори между класове продукти с FVIII, страдат от редица потенциални методологични ограничения и въз основа на разгледаните налични данни няма ясни и последователни доказателства, за да се предположат различия в относителния риск между класовете продукти с FVIII. По-конкретно, резултатите от проучването SIPPET, както и тези от отделните клинични изпитвания и обсервационните проучвания, включени от отговорите на ПРУ, не са достатъчни, за да се потвърдят каквито и да били последователни, статистически и клинични значими разлики в риска от инхибитори между класовете продукти с rFVIII и с рdFVIII.

С оглед на гореизложеното PRAC препоръчва следните актуализации на точки 4.4, 4.8 и 5.1 от КХП, както и точки 2 и 4 от листовката за продуктите, съдържащи FVIII, показани за лечение и профилактика на кървене при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII), както следва:

- Точка 4.4 от КХП следва да се измени, така че да включва предупреждение относно клиничната значимост на наблюдението на пациентите за развитие на инхибитори на FVIII (по-конкретно предупреждение за клиничните последствия от инхибитори с нисък титър в сравнение с инхибитори с висок титър).
- По отношение на точки 4.8 и 5.1 от КХП PRAC отбелязва, че няколко продукта, съдържащи FVIII, понастоящем включват позоваване на данни от резултати от проучвания, които не позволяват да се направи категорично заключение относно риска от инхибитори за

отделни продукти. Тъй като данните предполагат, че всички продукти, съдържащи човешки FVIII, носят риск от развитие на инхибитори, подобни изложения следва да бъдат премахнати. Наличните данни са в подкрепа на честота на развитие на инхибитори на FVIII в рамките на „много честа“ и „нечеста“ съответно за НПП и ЛПП, поради което PRAC препоръчва КХП да бъде коригирана в съответствие с тези честоти, освен ако не е обосновано по друг начин от специфични данни за продукта. За продукти, за които точка 4.2 съдържа следното твърдение за НПП: „<Нелекувани преди това пациенти. Безопасността и ефикасността на {(свободно избрано) име} при нелекувани преди това пациенти все още не са установени. Липсват данни. >“, горепосочената честота за НПП не трябва да се прилага. По отношение на точка 5.1 всяко позоваване на проучвания за развитие на инхибитори при НПП и ЛПП следва да се премахне, освен ако проучванията не са проведени в съответствие с план за педиатрично изследване или ако проучванията предоставят солидни доказателства за честота на инхибитори при НПП, която е по-малка от „много честа“, или за ЛПП, която е различна от „нечеста“ (както е изложено в приложенията към оценъчния доклад на PRAC).

В допълнение към оценката на съвкупността на отговорите, предоставени от ПРУ за сузоктоког алфа (Obizur), PRAC е на мнение, че резултатът от тази процедура по сезиране по член 31 не се отнася за този продукт предвид показанието на Obizur (придобита хемофилия А в резултат на инхибиторни антители срещу ендогенен FVIII) и различната целева популация.

Съотношение полза/риск

Въз основа на текущите данни от проучването SIPPET, както и данни от отделни клинични изпитвания и обсервационни проучвания, включени в отговорите на ПРУ, и становищата, изразени от експертите по време на извънредната експертна среща, PRAC се съгласява, че настоящите данни не предоставят ясни и последователни доказателства за каквито и да било статистически и клинично значими разлики за риска от инхибитори между продуктите, съдържащи rFVIII, и тези, съдържащи rdFVIII. Не могат да се направят никакви заключения за ролята на VWF за предпазване от развитие на инхибитори.

Предвид факта, че това са хетерогенни продукти, това не изключва отделни продукти да бъдат свързани с повишен риск от развитие на инхибитори в текущи или бъдещи проучвания при НПП.

Отделни проучвания са идентифицирали широк обхват от честота на развитие на инхибитори при НПП при различни продукти, а проучването SIPPET не е проектирано да направи разграничение между отделните продукти във всеки клас. Поради много различни методи на изследване и пациентски популации, които са проучвани в течение на времето, както и непоследователни резултати от различните проучвания, PRAC установява, че съвкупността от всички данни не подкрепя заключението, че като клас лекарствата, съдържащи рекомбинантен фактор VIII, представляват по-голям риск от развитие на инхибитори в сравнение с класа продукти, извлечени от плазма.

Освен това PRAC отбелязва, че няколко продукта, съдържащи FVIII, понастоящем включват в своята информация за продукта позоваване на данни от резултати от проучвания, които не допускат категорично заключение относно риска от развитие на инхибитори за отделни продукти. Тъй като данните предполагат, че всички продукти, съдържащи човешки FVIII, носят риск от развитие на инхибитори, в рамките на честотите „много честа“ и „нечеста“ съответно за НПП и ЛПП, PRAC препоръчва КХП да бъде коригирана в съответствие с тези честоти, освен ако не е обосновано по друг начин от специфични данни за продукта.

С оглед на гореизложеното PRAC заключава, че съотношението полза/риск на продуктите, съдържащи фактор VIII, показани за лечение и профилактика на кървене при пациенти с хемофилия А (вроден дефицит на фактор VIII) остава благоприятно при спазване на съгласуваните промени в информацията за продукта (точка 4.4, 4.8 и 5.1 от КХП).

Процедура по преразглеждане

След приемането на препоръката на PRAC на заседанието на PRAC през май 2017 г. притежателят на разрешение за употреба (ПРУ) LFB Biomedicaments изрази несъгласие с първоначалната препоръка на PRAC.

Предвид подробните основания, предоставени от ПРУ, PRAC извърши нова оценка на наличните данни в контекста на преразглеждането.

Обсъждане на PRAC относно основанията за преразглеждане

Проучването SIPPET не е проектирано да оцени риска от развитие на инхибитори за отделни продукти и включва ограничен брой продукти, съдържащи FVIII. Поради хетерогеността на различните продукти съществува значителна несигурност при екстраполиране на резултатите от проучвания, които оценяват само ефекти на класа, към отделни продукти, и особено към продукти (включително наскоро разрешени продукти), които не са включени в тези проучвания. Резултатите от проучването SIPPET, както и тези от отделните клинични изпитвания и обсервационните проучвания, не са достатъчни, за да се потвърдят каквито и да били последователни, статистически и клинични значими разлики в риска от инхибитори между класовете продукти с rFVIII и с pdFVIII.

Като цяло PRAC поддържа своите заключения, че стандартизираната информация за честотата при продуктите, съдържащи FVIII, при НПП и ЛПП следва да бъде отразена в точка 4.8 от КНР, освен ако друг обхват на честота за конкретен лекарствен продукт не е демонстриран от солидни клинични проучвания, чиито резултати следва да бъдат обобщени в точка 5.1.

Експертна консултация

PRAC проведе консултация с експертна група по време на ад-хок среща по някои аспекти от подробните основания, предоставени от LFB Biomedicaments.

Като цяло експертната група подкрепя първоначалните заключения на PRAC и приема, че предложената информация за продукта осигурява адекватно ниво на подходящо информиране на предписващите лекари и пациентите относно риска от развитие на инхибитори. Не се препоръчват допълнителни съобщения относно рисковите фактори за развитие на инхибитори извън информацията за продукта и допълнителни мерки за намаляване на риска.

Групата също така приема, че в КХП не следва да бъдат включени конкретни данни относно честотата на развитие на инхибитори за всеки продукт, тъй като наличните проучвания не се достатъчно обосновани, за да се направят точни изводи за абсолютната честота за всеки продукт или за относителната честота на възникване на инхибитори между различните продукти.

Експертите подчертават, че сътрудничеството между академичните среди, индустрията и регулаторните органи трябва да се поощрява, за да могат да се събират хармонизирани данни чрез регистри.

Заключения на PRAC

В заключение, освен първоначалната оценка и процедурата по преразглеждане, PRAC поддържа своето заключение, че съотношението полза/риск при лекарствените продукти, съдържащи

извлечен от човешка плазма фактор VIII, и тези, съдържащи рекомбинантен коагулационен фактор VIII, остава благоприятно при спазване на съгласуваните промени в информацията за продукта (точка 4.4, 4.8 и 5.1 от КХП).

PRAC приема препоръка на 01 септември 2017 г., която след това е разгледана от CHMP в съответствие с член 107к от Директива 2001/83/ЕО.

Общо резюме на научната оценка на PRAC

Като се има предвид, че:

- PRAC разгледа процедурата по член 31 от Директива 2001/83/ЕО, произтичаща от данните за фармакологична бдителност, за лекарствени продукти, съдържащи извлечен от човешка плазма фактор VIII, и такива, съдържащи рекомбинантен коагулационен фактор VIII (вж. Приложение I и Приложение A).
- PRAC разгледа съвкупността от данни, предоставени по отношение на риска от развитие на инхибитори за класовете продукти, съдържащи рекомбинантен FVIII, и тези, съдържащи извлечен от човешка плазма FVIII, при нелекувани преди това пациенти (НПП). Това включва публикувана литература (проучването SIPPET⁶), данни, генерирани от отделни клинични изпитвания и редица наблюдателни проучвания, предоставени от притежателите на разрешения за употреба, включително данните, генерирани при големи многоцентрови кохортни проучвания, данните, предоставени от националните компетентни органи на държавите членки на ЕС, както и отговорите, предоставени от авторите на проучването SIPPET. PRAC също така разгледа основанията, представени от LFB Biomedicaments като основа за тяхната молба за преразглеждане на препоръката на PRAC, както и становищата, изразени по време на две експертни срещи, проведени на 22 февруари и 3 август 2017 г.
- PRAC отбелязва, че проучването SIPPET не е проектирано да оцени риска от развитие на инхибитори за отделни продукти и като цяло включва ограничен брой продукти, съдържащи FVIII. Поради хетерогеността на различните продукти съществува значителна несигурност при екстраполиране на резултатите от проучвания, които оценяват само ефекти на класа, към отделни продукти, и особено към продукти, които не са включени в тези проучвания.
- PRAC също счита, че проучванията, проведени до днешна дата, страдат от редица методологични ограничения и в крайна сметка липсват ясни и последователни данни, които да предположат различия в относителния риск между класовете продукти, съдържащи FVIII, въз основа на наличните данни. По-конкретно, резултатите от проучването SIPPET, както и тези от отделните клинични изпитвания и наблюдателните проучвания, включени от отговорите на ПРУ, не са достатъчни, за да се потвърдят каквито и да били последователни, статистически и клинични значими разлики в риска от инхибитори между класовете продукти с rFVIII и с pdFVIII. Предвид факта, че това са хетерогенни продукти, това не изключва отделни продукти да бъдат свързани с повишен риск от развитие на инхибитори в текущи или бъдещи проучвания при НПП.
- PRAC отбелязва, че ефикасността и безопасността на продукти, съдържащи фактор VIII, както са показани за лечение и профилактика на кръвене при пациенти с хемофилия А, са установени. Въз основа на наличните данни PRAC счита, че се налага актуализиране на

⁶ Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. The New England Journal of medicine 2016 May 26;374(21):2054-64

КХП за продуктите, съдържащи FVIII: точка 4.4 следва да се измени, така че да включва предупреждение относно клиничната значимост на наблюдението на пациентите за развитие на инхибитори на FVIII. По отношение на точки 4.8 и 5.1 PRAC отбелязва, че няколко продукта, съдържащи FVIII, понастоящем включват позоваване на данни от резултати от прочувания, които не позволяват да се направи категорично заключение относно риска от инхибитори за отделни продукти. Резултати от клинични проучвания, които не са достатъчно надеждни (напр. страдат от методологични ограничения), не трябва да бъдат отразени в информацията за продукта за продукти, съдържащи FVIII. PRAC препоръчва информацията за продукта да бъде изменена по подходящ начин. Освен това, тъй като данните предполагат, че всички продукти, съдържащи човешки FVIII, носят риск от развитие на инхибитори, в рамките на честотите „много честа“ и „нечеста“ съответно за НПП и ЛПП, PRAC препоръчва информацията за продукта за тези продукти да бъде коригирана в съответствие с тези честоти, освен ако не е обосновано по друг начин от специфични данни за продукта.

Ето защо PRAC заключава, че съотношението полза/риск при лекарствени продукти, съдържащи извлечен от човешка плазма фактор VIII, и такива, съдържащи рекомбинантен коагуляционен фактор VIII, остава благоприятно, като препоръчва изменения на условията на разрешенията за употреба.

Становище на СМНР

След като преразгледа препоръката на PRAC, СМНР се съгласява с цялостните заключения и основания за препоръката на PRAC.