

Příloha II
Vědecké závěry

Vědecké závěry

Léčba vrozené hemofilie je v současnosti založena na profylaktické nebo dle potřeby prováděné substituční terapii koagulačním faktorem VIII (FVIII). Substituční terapii faktorem VIII lze obecně rozdělit do dvou širokých tříd přípravků: přípravky s FVIII pocházejícím z plazmy (pdFVIII) a přípravky s rekombinantním FVIII (rFVIII). V Evropské unii je pro použití registrována velká řada jednotlivých přípravků třídy pdFVIII a rFVIII.

Hlavní komplikací terapie faktorem VIII je výskyt aloprotilátek třídy IgG (inhibitorů), které neutralizují aktivitu FVIII, čímž vedou ke ztrátě kontroly při krvácení. Léčba pacientů, u kterých již došlo k rozvoji inhibitorů, vyžaduje pečlivé individuální řízení. Může docházet k rezistenci na léčbu.

Ke vzniku inhibitorů může vést léčba pomocí jak pdFVIII, tak rFVIII (testováno pomocí metody typu Nijmegen s použitím testu Bethesda a definováno jako $\geq 0,6$ jednotek Bethesda (BU) pro inhibitor „s nízkým titrem“ a ≥ 5 BU pro inhibitor „s vysokým titrem“).

K výskytu rozvoje inhibitorů u pacientů s hemofilií A, kteří dostávají přípravky s FVIII, dochází převážně u dosud neléčených pacientů (PUP) nebo minimálně léčených pacientů (MTP), kteří se nacházejí stále v období prvních 50 dní, kdy jsou exponováni léčbě. U dříve již léčených pacientů (PTP) je výskyt inhibitorů méně pravděpodobný.

Známé rizikové faktory rozvoje inhibitorů lze rozdělit na skupinu faktorů souvisejících s pacientem a skupinu faktorů souvisejících s léčbou:

- Mezi faktory související s pacientem patří typ mutace genu F8, závažnost hemofilie, etnická příslušnost, rodinná anamnéza rozvoje inhibitorů a případně konstituce HLA-DR (lidských leukocytárních antigenů DR).
- Mezi faktory související s léčbou patří intenzita expozice, počet dní expozice (ED), léčba dle potřeby, která představuje větší riziko než profylaxe, zejména v kontextu nebezpečných signálů, jako jsou trauma či chirurgický výkon, a mladší věk při prvním podání léčby, představující větší riziko.

Stále není jasné, zda se rizika rozvoje inhibitorů významně liší mezi různými typy přípravků pro substituci FVIII. Rozdíly mezi přípravky v rámci každé třídy FVIII a následně rozdíly v rizicích mezi jednotlivými přípravky jsou biologicky možné. Třída pdFVIII se skládá z přípravků s Von Willebrandovým faktorem (VWF) či bez něj, přičemž přípravky s VWF obsahují různé hladiny VWF. Některé experimentální studie naznačují úlohu VWF při ochraně epitopů FVIII před rozpoznáváním antigen prezentujícími buňkami a tím ve snížení imunogenicity, ale tento názor zůstává zatím v teoretické rovině. Ve třídě rFVIII není VWF přítomen, ale třída rFVIII je významně heterogenní například z důvodu rozdílných použitých výrobních postupů, přičemž během posledních 20 let vytvořila řada výrobců široké spektrum přípravků. Tyto rozdílné výrobní postupy (včetně různých buněčných linií používaných k výrobě přípravků třídy rFVIII) mohou teoreticky vést k různé imunogenitě.

V květnu 2016 bylo v časopise New England Journal of Medicine publikováno otevřené randomizované kontrolované hodnocení zaměřené na zohlednění incidence inhibitorů mezi oběma třídami přípravků (přípravky třídy pdFVIII oproti rFVIII).¹ Toto hodnocení, známé jako studie SIPPET („Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers“), bylo provedeno za účelem hodnocení relativního rizika výskytu inhibitorů u pacientů léčených přípravky třídy pdFVIII ve srovnání s třídou rFVIII. Ve studii bylo zjištěno, že u pacientů léčených přípravky třídy rFVIII byl výskyt veškerých inhibitorů o 87 % vyšší než u pacientů léčených přípravky třídy pdFVIII (které obsahovaly VWF) (poměr rizik 1,87; 95% IS 1,17 až 2,96).

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

Dne 6. července 2016 zahájil Institut Paula Ehrlicha (Paul-Ehrlich-Institut) v Německu na základě údajů z farmakovigilance postup přezkoumání dle článku 31 směrnice 2001/83/ES a požádal výbor PRAC, aby zhodnotil možný vliv výsledků studie SIPPET na rozhodnutí o registraci odpovídajících přípravků s FVIII a aby vydal doporučení ohledně toho, zda mají být rozhodnutí o registraci zachována, pozměněna, pozastavena nebo stažena a zda mají být implementována opatření k minimalizaci rizik. Přezkoumání se zaměřuje na riziko rozvoje inhibitorů u pacientů PUP.

Poté, co byla nedávno publikována studie SIPPET, byli držitelé rozhodnutí o registraci požádáni o zhodnocení možného dopadu výsledků této studie a dalších odpovídajících údajů o bezpečnosti týkajících se rozvoje inhibitorů u pacientů PUP na rozhodnutí o registraci svého přípravku s FVIII, včetně úvahy o opatřeních k minimalizaci rizik.

Vedoucí autoři studie SIPPET byli také přizváni, aby zodpověděli seznam otázek ohledně metod a zjištění studie a aby prezentovali své závěry na plenárním zasedání výboru PRAC v únoru 2017. Výbor PRAC zvážil při svém závěrečném rozhodování i informace předložené vedoucími autory studie SIPPET v průběhu přezkoumání.

Klinická diskuze

Publikované pozorovací studie

Odpovědi držitelů rozhodnutí o registraci odkazovaly na řadu publikovaných pozorovacích studií (mimo jiné studie CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO), které se pokoušely zhodnotit veškeré rozdíly v rizicích rozvoje inhibitorů mezi třídami pdFVIII a rFVIII i rozdíly v rizicích rozvoje inhibitorů mezi přípravky v rámci třídy rFVIII.

Tyto studie poskytly různé výsledky a trpěly omezením pozorovacích studií, zejména případným výběrovým zkreslením. Riziko rozvoje inhibitorů je vícefaktorové (kromě veškerých myšlených rizik specifických pro daný přípravek) a takové studie nebyly vždy schopny shromáždit informace o významných kovariátách a podle toho upravit analýzy; ohledně reziduálního zkreslení tedy nevyhnutelně panuje významná nejistota. Během doby navíc došlo ke změnám ve výrobním procesu jednotlivých přípravků a ke změnám v léčebných režimech mezi centry, proto nejsou odpovídající srovnání mezi přípravky vždy možná. Tyto faktory ztěžují kontrolu takových studií i interpretaci výsledků.

Ve studii CANAL² nebyly nalezeny důkazy o rozdílech mezi třídami včetně přípravků třídy pdFVIII se značným množstvím von Willebrandova faktoru; upravený poměr rizik byl u „klinicky významných“ inhibitorů 0,7 (95% IS 0,4-1,1) a u inhibitorů s vysokým titrem (≥ 5 BU) 0,8 (95% IS 0,4-1,3).

Ve studii RODIN/Pednet³ také nebyly zjištěny důkazy o rozdílném riziku inhibitorů mezi všemi přípravky třídy pdFVIII a všemi přípravky třídy rFVIII; u „klinicky významných“ inhibitorů byl upravený poměr rizik 0,96 (95% IS 0,62-1,49) a u inhibitorů s vysokým titrem (≥ 5 BU/ml) 0,95 (95% IS 0,56-1,61). Ve studii nicméně byly zjištěny důkazy o zvýšeném riziku inhibitorů (všech i inhibitorů s vysokým titrem) u 2. generace přípravků třídy rFVIII s oktokogem alfa (Kogenate FS / Helixate NexGen) ve srovnání s 3. generací přípravků třídy rFVIII s oktokogem alfa (toto pozorování bylo založeno výhradně na údajích pro přípravek Advate).

Podobně jako ve studii RODIN/Pednet bylo i ve studii UKHCDO u přípravků Kogenate FS / Helixate NexGen (2. generace přípravků třídy rFVIII) zjištěno významně zvýšené riziko inhibitorů (všech

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

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>

i inhibitorů s vysokým titrem) ve srovnání s přípravkem Advate (3. generace přípravků třídy rFVIII). Toto pozorování nicméně ztratilo významnost, když byli ze studie vyloučeni pacienti z UK (také zařazení do studie RODIN/Pednet). Objevily se také důkazy o zvýšeném riziku u přípravku Refacto AF (dalšího přípravku 3. generace rFVIII) oproti přípravku Advate, ale pouze na úrovni rozvoje všech inhibitorů. Podobně jako ve studii UKHCDO nebylo ani ve studii FranceCoag zjištěno statisticky významně zvýšené riziko pro jakékoli přípravky třídy rFVIII oproti přípravku Advate, pokud byli ze studie vyloučeni francouzští pacienti (zařazení také do studie RODIN/Pednet).

Je nutné konstatovat, že již před současným procesem přezkoumání výbor PRAC zvážil důsledky studií RODIN/Pednet, UKHCDO a FranceCoag pro rozhodnutí o registraci pro přípravky s FVIII v rámci EU. V roce 2013 dospěl výbor PRAC k závěru, že zjištění ze studie RODIN/Pednet nebyla dostatečně robustní na podporu závěru, že by přípravky Kogenate FS / Helixate NexGen byly ve srovnání s jinými přípravky spojeny se zvýšeným rizikem rozvoje inhibitorů faktoru VIII. V roce 2016 výbor PRAC posoudil zjištění z metaanalýzy všech tří studií (studií RODIN/Pednet, UKHCDO a FranceCoag) a znovu dospěl k závěru, že v současnosti dostupné důkazy nepotvrzují, že by přípravky Kogenate Bayer / Helixate NexGen byly u pacientů PUP spojeny se zvýšeným rizikem rozvoje inhibitorů faktoru VIII ve srovnání s jinými přípravky s rekombinantním faktorem VIII.

Studie sponzorované držiteli rozhodnutí o registraci

Držitelé rozhodnutí o registraci poskytli analýzu rozvoje inhibitorů s nízkým i vysokým titrem u pacientů PUP se závažnou hemofilií A (FVIII < 1 %) na základě všech klinických hodnocení a pozorovacích studií provedených u svých přípravků a předložili i kritickou diskuzi týkající se omezení těchto studií.

Údaje pocházely z velmi širokého spektra heterogenních studií napříč přípravky a časem. V mnoha těchto případech se jednalo o malé studie, které nebyly specificky navrženy k hodnocení rizika inhibitorů u pacientů PUP se závažnou hemofilií A. Studie měly nejčastěji jedno rameno a neposkytovaly údaje pro provedení komparativní analýzy (buď mezi pdFVIII a rFVIII při srovnání tříd, nebo v rámci třídy rFVIII). Celkové odhady míry výskytu inhibitorů z těchto studií u jednotlivých přípravků nicméně v zásadě odpovídají zjištěním z velkých pozorovacích studií.

Ve větších a významnějších studiích pro přípravky třídy pdFVIII se pozorovaná míra výskytu inhibitorů (často nebylo uváděno, zda se jedná o vysoký či nízký titr) pohybovala od 3,5 do 33 %, přičemž ve většině studií se pohybovala kolem 10–25 %. V mnoha případech bylo nicméně poskytnuto málo informací ohledně metod, populací pacientů a povahy inhibitorů, aby bylo možné hodnotit informace v kontextu novějších publikovaných údajů. U většiny přípravků rFVIII jsou k dispozici novější a významnější údaje z klinických hodnocení u pacientů PUP. Míra výskytu inhibitorů se v těchto studiích pohybuje od 15 do 38 % pro všechny inhibitory a od 9 do 22,6 % pro inhibitory s vysokým titrem, tj. v rozmezí „velmi časté“.

Výbor PRAC vzal také v úvahu průběžné výsledky předložené držiteli rozhodnutí o registraci ze stále probíhajících studií společností CSL (CRD019_5001) a Bayer (Leopold KIDS, 13400, část B).

Výbor PRAC navíc prozkoumal klinická hodnocení a vědeckou literaturu pro *de novo* vzniklé inhibitory u pacientů PTP. Analýza prokázala, že frekvence rozvoje inhibitorů je u pacientů PTP mnohem nižší než u pacientů PUP. Dostupné údaje ukázaly, že v mnoha studiích včetně registru EUHASS (Iorio, A., 2017⁴; Fisher, K., 2015⁵) by měla být frekvence klasifikována jako „méně časté“.

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 MEO, Ozdemir N1, Pabinger I, Parra R1, Pasi J, Peerlinck K, Rauch A6, Rousset-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.

Studie SIPPET

Studie SIPPET byla otevřená, randomizovaná, multicentrická, nadnárodní hodnocení zkoumající incidenci neutralizačních aloprotilátek u pacientů se závažnou vrozenou hemofilií A (plazmatickou koncentrací FVIII < 1 %) užívajících koncentráty buď pdFVIII, nebo rFVIII. Vhodní zařazení pacienti (< 6 let, mužské pohlaví, závažná hemofilie A, bez předchozí léčby jakýmkoli koncentrátem FVIII nebo pouze s minimální léčbou krevními komponentami) pocházeli ze 42 pracovišť. Primárním výstupem hodnoceným ve studii byla incidence všech inhibitorů ($\geq 0,4$ BU/ml) a sekundárním výstupem incidence výskytu inhibitorů s vysokým titrem (≥ 5 BU/ml).

Inhibitory se rozvinuly u 76 pacientů, z nichž 50 mělo inhibitory s vysokým titrem (≥ 5 BU). Inhibitory se rozvinuly u 29 ze 125 pacientů léčených pdFVIII (20 pacientů mělo inhibitory s vysokým titrem) a u 47 ze 126 pacientů léčených rFVIII (30 pacientů mělo inhibitory s vysokým titrem). Kumulativní incidence všech inhibitorů byla 26,8 % (95% interval spolehlivosti [IS] 18,4 až 35,2) u pdFVIII a 44,5 % (95% IS 34,7 až 54,3) u rFVIII; kumulativní incidence inhibitorů s vysokým titrem byla 18,6 % (95% IS 11,2 až 26,0), respektive 28,4 % (95% IS 19,6 až 37,2). V rámci Coxových regresních modelů pro primární koncový ukazatel všech inhibitorů byl rFVIII spojen s o 87 % vyšší incidencí než pdFVIII (poměr rizik 1,87; 95% IS 1,17 až 2,96). Tato souvislost byla konzistentně pozorována v rámci analýzy více proměnných. U inhibitorů s vysokým titrem byl poměr rizik 1,69 (95% IS 0,96 až 2,98).

Ad hoc svolané setkání odborníků

Výbor PRAC vzal v úvahu názory vyjádřené odborníky na ad hoc svolaném setkání. Skupina odborníků byla toho názoru, že byly zohledněny významné dostupné zdroje údajů. Skupina odborníků nadnesla, že jsou potřeba další údaje, aby bylo možné stanovit, zda mezi různými přípravky s faktorem VIII existují klinicky významné rozdíly ve frekvenci rozvoje inhibitorů, a že tyto údaje by v zásadě měly být shromažďovány odděleně pro jednotlivé přípravky, protože stupeň imunogenicity lze napříč třídami přípravků (tj. rekombinantních a pocházejících z plazmy) pouze obtížně zobecňovat.

Odborníci se také shodli na tom, že stupeň imunogenicity různých přípravků je celkově dostatečně popsán ve změnách v souhrnech údajů o přípravku navrhovaných výborem PRAC, které zdůrazňují klinický význam rozvoje inhibitorů (zejména inhibitorů s nízkým titrem ve srovnání s inhibitory s vysokým titrem), a odsouhlasili frekvence „velmi časté“ pro pacienty PUP a „méně časté“ pro pacienty PTP. Odborníci také navrhli studie, které by mohly dále charakterizovat imunogenní vlastnosti léčivých přípravků s faktorem VIII (např. mechanistické, pozorovací studie).

Diskuse

Výbor PRAC usoudil, že jakožto prospektivní randomizované hodnocení se studie SIPPET vyhnula mnoha omezením pozorovacích studií a studií na bázi registrů, které byly dosud podniknuty za účelem zhodnocení rizika rozvoje inhibitorů u pacientů PUP. Výbor PRAC je nicméně toho názoru, že ohledně zjištění ze studie SIPPET, která předpokládá závěr, že u pacientů PUP léčených přípravky rFVIII existuje vyšší riziko rozvoje inhibitorů než u přípravků pdFVIII studovaných v tomto klinickém hodnocení, panují níže podrobně popsané nejistoty:

- Analýza ze studie SIPPET neumožňuje odvozovat závěry specifické pro jednotlivé přípravky, jelikož se vztahuje pouze k malému počtu určitých přípravků s FVIII. Studie nebyla navržena tak, aby vytvořila dostatečné množství údajů specifických pro jednotlivé přípravky, a tudíž

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.

nemá sílu k odvození jakýchkoli závěrů ohledně rizika rozvoje inhibitorů u jednotlivých přípravků. Konkrétně pouze 13 pacientů (10 % v rameni FVIII) dostávalo přípravek třídy rFVIII třetí generace. Rozdíly v rizicích mezi přípravky třídy rFVIII nicméně nelze ani přes nedostatečnou robustnost důkazů na podporu rozdílu v rizicích vyloučit, protože se jedná o heterogenní třídu přípravků s rozdílným složením a lékovou formou. Ohledně extrapolace zjištění ze studie SIPPET na celou třídu rFVIII tudíž panuje vysoký stupeň nejistoty, zejména u nedávno registrovaných přípravků třídy rFVIII, které nebyly do studie SIPPET zahrnuty.

- Studie SIPPET má metodická omezení, přičemž panuje zejména nejistota, zda proces randomizace (velikost bloku 2) nemohl do studie vnést výběrové zkreslení.
- Došlo také k odchylkám od konečného protokolu a plánu statistické analýzy. Obavy statistického typu zahrnují skutečnost, že nebyla publikována žádná předem specifikovaná primární analýza, a skutečnost, že studie byla ukončena předčasně po publikaci studie RODIN, která naznačovala, že přípravek Kogenate FS může být spojen se zvýšeným rizikem tvorby inhibitorů. Tomu sice nebylo možné zabránit, avšak předčasné ukončení otevřeného hodnocení vyvolává otázky ohledně možnosti zkreslení ze strany zkoušejících a nadhodnocení pravděpodobnosti detekce účinku, který není přítomen.
- Léčebné režimy v EU jsou odlišné od léčebných režimů ve studii SIPPET. Význam pro klinickou praxi v EU (a tedy pro přípravky podléhající tomuto postupu) je proto pochybný. Není jisté, zda je zjištění ze studie SIPPET možné extrapolovat na riziko inhibitorů u pacientů PUP v současné klinické praxi v EU, protože léčebná modalita i intenzita léčby byly navrženy jako rizikové faktory rozvoje inhibitorů již v předchozích studiích. Důležité je, že souhrny údajů o přípravcích v rámci EU nezahrnují modifikovanou profylaxi (tak, jak byla definována ve studii SIPPET) jako schválený dávkovací režim a že není jasný vliv zjevné nerovnováhy mezi nspecifikovanými dalšími kombinacemi léčebných modalit na zjištění ze studie SIPPET. Zůstává tedy nejasné, zda by stejné rozdíly v riziku rozvoje inhibitorů, jaké byly pozorované ve studii SIPPET, byly zjevné u populací pacientů léčených v rámci rutinní péče v jiných zemích, kde je modalita léčby (tj. primární profylaxe) odlišná od modalit ve studii. Další body v rámci objasnění poskytnutého autory studie SIPPET tuto nejistotu plně neeliminují.

Po zvážení výše uvedených výsledků ze studie SIPPET, publikované literatury a všech informací předložených držiteli rozhodnutí o registraci i názorů vyjádřených odborníky na jejich *ad hoc* svolaném setkání dospěl výbor PRAC k závěru, že:

- Rozvoj inhibitorů je identifikované riziko jak u přípravků třídy pdFVIII, tak u přípravků třídy rFVIII. Ačkoli v klinických studiích u některých jednotlivých přípravků byl zjištěn omezený počet případů rozvoje inhibitorů, jednalo se spíše o malé studie s metodickými omezeními nebo o studie, které nebyly vhodným způsobem navrženy k hodnocení tohoto rizika.
- Přípravky s FVIII jsou heterogenní a nelze tedy vyloučit možnost různé míry výskytu rozvoje inhibitorů mezi jednotlivými přípravky.
- V jednotlivých studiích bylo zjištěno široké rozmezí rozvoje inhibitorů mezi přípravky, ale přímé srovnání výsledků studií je na základě rozdílnosti metod studií a populací pacientů v čase sporné.
- Studie SIPPET nebyla navržena k hodnocení rizika rozvoje inhibitorů u jednotlivých přípravků a zahrnovala omezený počet přípravků s FVIII. Vzhledem k heterogenitě přípravků panuje značná nejistota ohledně extrapolace zjištění ze studií, jež hodnotily pouze účinky třídy, na jednotlivé přípravky, a zejména na přípravky (včetně nedávno registrovaných přípravků), které nebyly v takových studiích zahrnuty.

- Konečně výbor PRAC konstatoval, že většina dosud provedených studií hodnotících rozdíly v riziku rozvoje inhibitorů mezi třídami přípravků s FVIII trpí řadou potenciálních metodických omezení a na základě zvážení dostupných údajů neexistují jasné a konzistentní důkazy naznačující rozdíly relativního rizika mezi různými třídami přípravků s FVIII. Specificky zjištění ze studie SIPPET i zjištění z jednotlivých klinických hodnocení a pozorovacích studií zahrnutých v odpovědích držitelů rozhodnutí o registraci nestačí na potvrzení jakýchkoli konzistentních statisticky i klinicky významných rozdílů v riziku rozvoje inhibitorů mezi přípravky třídy rFVIII a pdFVIII.

S ohledem na výše uvedené skutečnosti doporučil výbor PRAC následující aktualizaci bodů 4.4, 4.8 a 5.1 souhrnu údajů o přípravku i bodů 2 a 4 příbalové informace pro přípravky s FVIII indikované k léčbě a profylaxi krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozeným deficitem faktoru VIII):

- Bod 4.4 souhrnu údajů o přípravku by měl být pozměněn tak, aby zahrnoval upozornění na klinický význam monitorování rozvoje inhibitorů FVIII u pacientů (zejména upozornění ohledně klinických následků inhibitorů s nízkým titrem oproti inhibitorům s vysokým titrem).
- Ohledně bodů 4.8 a 5.1 souhrnu údajů o přípravku výbor PRAC konstatoval, že u několika přípravků s FVIII jsou v současnosti zařazeny odkazy na údaje z výsledků studií, které neumožňují definitivní závěry ohledně rizika vzniku inhibitorů u jednotlivých přípravků. Jelikož důkazy naznačují, že veškeré přípravky s lidským FVIII sebou nesou riziko rozvoje inhibitorů, měla by tato tvrzení být odstraněna. Dostupné údaje dokládají frekvenci rozvoje inhibitorů FVIII jako „velmi častou“ pro pacienty PUP a „méně častou“ pro pacienty PTF, výbor PRAC proto doporučuje, aby byly v souladu s tím sjednoceny frekvence v souhrnech údajů o přípravku, pokud nebudou odůvodněny údaji specifickými pro daný přípravek. Pro výrobky, u kterých bod 4.2 obsahuje následující tvrzení pro pacienty PUP: „< i>Dosud neléčení pacientů. Bezpečnost a účinnost přípravku { (smyšlený) název } u dosud neléčených pacientů nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje. >“, výše uvedená frekvence pro pacienty PUP by neměla být implementována. Co se týče bodu 5.1, veškeré odkazy na studie zkoumající rozvoj inhibitorů u pacientů PUP a PTP by měly být odstraněny do doby, než budou provedeny studie v souladu s plánem pediatrického výzkumu (Paediatric Investigation Plan) nebo než studie neposkytnou robustní důkazy o frekvenci inhibitorů, která bude u pacientů PUP nižší než „velmi časté“ nebo která bude u pacientů PTP odlišná od „méně časté“ (jak je uvedeno v přílohách AR výboru PRAC).

Po zhodnocení veškerých odpovědí předložených držitelem rozhodnutí o registraci pro susoktokog alfa (Obizur) je výbor PRAC toho názoru, že výsledek tohoto postupu přezkoumání podle článku 31 se na tento přípravek nevztahuje vzhledem k indikaci přípravku Obizur (získané hemofilii A z důvodu inhibičních protilátek proti endogennímu faktoru VIII) a vzhledem k odlišné cílové populaci.

Poměr přínosů a rizik

Na základě současných dostupných údajů ze studie SIPPET i údajů z jednotlivých klinických hodnocení a pozorovacích studií zahrnutých do odpovědí držitelů rozhodnutí o registraci i názorů vyjádřených odborníky na *ad hoc* svolaném setkání výbor PRAC souhlasil s názorem, že současné důkazy neposkytují jasné a konzistentní známky statisticky a klinicky významných rozdílů v riziku inhibitorů mezi přípravky třídy rFVIII a pdFVIII. Nelze odvodit žádné závěry o jakékoli roli VWF v ochraně proti rozvoji inhibitorů.

To vzhledem k heterogenosti přípravků nevyklučuje spojení jednotlivých přípravků se zvýšeným rizikem rozvoje inhibitorů v probíhajících nebo budoucích studiích u pacientů PUP.

V jednotlivých studiích bylo u pacientů PUP zjištěno široké rozmezí frekvencí inhibitorů napříč přípravky a studie SIPPET nebyla navržena tak, aby rozlišovala mezi jednotlivými přípravky v každé třídě. Vzhledem k velmi rozdílným metodám ve studiích, vzhledem k tomu, že během času byly sledovány rozdílné populace pacientů a vzhledem k nekonzistentním zjištěním napříč studiemi výbor PRAC shledal, že celkové důkazy nepodporují závěr, že by léčivé přípravky s rekombinantním faktorem VIII jako třída představovaly vyšší riziko rozvoje inhibitorů než třída přípravků pocházejících z plazmy.

Výbor PRAC kromě toho konstatoval, že několik přípravků s FVIII v současnosti zahrnuje ve svých informacích o přípravku odkaz na údaje z výsledků studií, které neumožňují odvodit definitivní závěr ohledně rizika inhibitorů u jednotlivých přípravků. Jelikož důkazy naznačují, že všechny přípravky obsahující lidský FVIII nesou riziko rozvoje inhibitorů, s frekvencí „velmi časté“ u pacientů PUP a „méně časté“ u pacientů PTP, doporučil výbor PRAC, aby byly v souladu s tím sjednoceny frekvence v souhrnech údajů o přípravku, pokud nebudou odůvodněny údaji specifickými pro daný přípravek.

Ve světle výše uvedených skutečností dospěl výbor PRAC k závěru, že poměr přínosů a rizik přípravků s faktorem VIII indikovaných k léčbě a profylaxi krvácení u pacientů s hemofilií A (vrozeným deficitem faktoru VIII) zůstává příznivý za předpokladu, že budou provedeny odsouhlasené změny v informacích o přípravku (bod 4.4, 4.8 a 5.1 souhrnu údajů o přípravku).

Postup přezkoumání

Po přijetí doporučení výboru PRAC během jeho zasedání v květnu 2017 držitel rozhodnutí o registraci LFB Biomedicaments vyjádřil nesouhlas s původním doporučením výboru PRAC.

Vzhledem k podrobným odůvodněním předloženým držitelem rozhodnutí o registraci výbor PRAC znovu posoudil dostupné údaje v rámci opětovného přezkoumání.

Diskuze výboru PRAC týkající se důvodů pro opětovné přezkoumání

Studie SIPPET nebyla navržena k hodnocení rizika rozvoje inhibitorů u jednotlivých přípravků a zahrnovala omezený počet přípravků s FVIII. Vzhledem k heterogenitě přípravků panuje značná nejistota ohledně extrapolace zjištění ze studií, jež hodnotily pouze účinky třídy, na jednotlivé přípravky, a zejména na přípravky (včetně nedávno registrovaných přípravků), které nebyly v takových studiích zahrnuty. Zjištění ze studie SIPPET i zjištění z jednotlivých klinických hodnocení a pozorovacích studií nestačí na potvrzení jakýchkoli konzistentních statisticky i klinicky významných rozdílů v riziku rozvoje inhibitorů mezi přípravky třídy rFVIII a pdFVIII.

Celkově trvá výbor PRAC na svém závěru, že v bodě 4.8 souhrnu údajů o přípravku by pro přípravky s FVIII měly být uvedeny standardizované informace o frekvenci u pacientů PUP a PTP, a to do doby, než bude pro specifický léčivý přípravek robustními klinickými studiemi, jejichž výsledky budou shrnuty v bodě 5.1, prokázáno jiné rozmezí frekvencí.

Konzultace s odborníky

Výbor PRAC konzultoval některé dílčí aspekty podrobného odůvodnění předloženého společností LFB Biomedicaments s ad hoc svolanou skupinou odborníků.

Skupina odborníků celkově podpořila výchozí závěry výboru PRAC a vyjádřila souhlas s tím, že navrhované informace o přípravku poskytují dostatečnou úroveň informací vhodnou pro sdělení rizika rozvoje inhibitorů předepisujícím lékařům a pacientům. Nebyla doporučena žádná další sdělení ohledně rizikových faktorů rozvoje inhibitorů kromě informací o přípravku ani žádná další opatření pro minimalizaci rizik.

Skupina také souhlasila s tím, aby do souhrnu údajů o přípravku nebyly pro každý přípravek zařazovány specifické údaje o frekvenci rozvoje inhibitorů, protože dostupné studie nemají dostatečnou

sílu k odvození přesných závěrů ohledně absolutní frekvence pro každý přípravek nebo ohledně relativní frekvence rozvoje inhibitorů mezi přípravky.

Odborníci zdůraznili, že by měla být podporována spolupráce mezi akademickým světem, průmyslem i regulačními orgány s cílem shromáždit sjednocené údaje prostřednictvím registrů.

Závěry výboru PRAC

Závěrem lze říci, že po výchozím hodnocení i postupu opakovaného přezkoumání trvá výbor PRAC na svém závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících koagulační faktor VIII pocházející z lidské plazmy nebo rekombinantní koagulační faktor VIII zůstává příznivý za předpokladu, že budou provedeny odsouhlasené změny v informacích o přípravku (bod 4.4, 4.8 a 5.1 souhrnu údajů o přípravku).

Výbor PRAC dne 1. září 2017 přijal doporučení, které bylo poté posuzováno výborem CHMP v souladu s článkem 107k směrnice 2001/83/ES.

Celkové shrnutí vědeckého hodnocení provedeného výborem PRAC

Vzhledem k tomu, že

- výbor PRAC zvážil postup podle článku 31 směrnice 2001/83/ES vyplývající z údajů poskytnutých v rámci farmakovigilance pro léčivé přípravky obsahující z lidské plazmy pocházející nebo rekombinantní koagulační faktor VIII (viz příloha I a příloha A),
- výbor PRAC posoudil celkové údaje předložené s ohledem na riziko rozvoje inhibitorů u tříd přípravků s rekombinantním FVIII a s FVIII pocházejícím z plazmy u dosud neléčených pacientů (PUP). Tyto údaje zahrnují publikovanou literaturu (studie SIPPET)⁶, údaje vytvořené v rámci jednotlivých klinických hodnocení a řadě pozorovacích studií předložených držiteli rozhodnutí o registraci včetně údajů vytvořených v rámci velkých multicentrických kohortových studií, údajů předložených vnitrostátními odpovědnými orgány členských států EU i odpovědi poskytnuté autory studie SIPPET. Výbor PRAC také zvážil odůvodnění předložené společností LFB Biomedicaments jako základ pro požadavek na přezkoumání doporučení výboru PRAC a názory dvou setkání odborníků pořádaných 22. února a 3. srpna 2017,
- výbor PRAC konstatoval, že studie SIPPET nebyla navržena k hodnocení rizika rozvoje inhibitorů u jednotlivých přípravků a zahrnovala omezený počet přípravků s FVIII. Vzhledem k heterogenitě přípravků panuje značná nejistota ohledně extrapolace zjištění ze studií, jež hodnotily pouze účinky třídy, na jednotlivé přípravky, a zejména na přípravky, které nebyly v takových studiích zahrnuty,
- výbor PRAC vzal také v úvahu, že dosud provedené studie trpí řadou metodických omezení, a naopak na základě dostupných údajů neexistují jasné a konzistentní důkazy, které by naznačovaly rozdíly v relativních rizicích mezi třídami přípravků s FVIII. Specificky zjištění ze studie SIPPET i zjištění z jednotlivých klinických hodnocení a pozorovacích studií zahrnutých v odpovědích držitelů rozhodnutí o registraci nestačí na potvrzení jakýchkoli konzistentních statisticky i klinicky významných rozdílů v riziku rozvoje inhibitorů mezi přípravky třídy rFVIII a pdFVIII. To vzhledem k heterogenosti přípravků nevyklučuje spojení jednotlivých přípravků se zvýšeným rizikem rozvoje inhibitorů v probíhajících nebo budoucích studiích u pacientů PUP,

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

- výbor PRAC konstatoval, že účinnost i bezpečnost přípravků s FVIII, jak jsou indikovány k léčbě a profylaxi krvácení u pacientů s hemofilii A, byla prokázána. Na základě dostupných údajů výbor PRAC usoudil, že u přípravků s FVIII je nutná aktualizace souhrnu údajů o přípravku: bod 4.4 by měl být pozměněn tak, aby zahrnoval upozornění na klinický význam monitorování rozvoje inhibitorů faktoru VIII u pacientů. Ohledně bodů 4.8 a 5.1 výbor PRAC konstatoval, že u několika přípravků s FVIII jsou v současnosti zařazeny odkazy na údaje z výsledků studií, které neumožňují definitivní závěry ohledně rizika vzniku inhibitorů u jednotlivých přípravků. Výsledky klinických studií, které nebyly dostatečně robustní (např. trpěly metodickými omezeními) by neměly být v informacích o přípravku pro přípravky s FVIII uváděny. Výbor PRAC doporučil odpovídající změny informací o přípravku. Kromě toho, jelikož důkazy naznačují, že všechny přípravky obsahující lidský FVIII nesou riziko rozvoje inhibitorů, s frekvencí „velmi časté“ u pacientů PUP a „méně časté“ u pacientů PTP, doporučil výbor PRAC, aby byly v souladu s tím sjednoceny frekvence v informacích o přípravku pro tyto přípravky, pokud nebudou odůvodněny údaji specifickými pro daný přípravek.

Výbor PRAC proto dospěl k závěru, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících koagulační faktor FVIII pocházející z lidské plazmy nebo rekombinantní koagulační faktor VIII zůstává pozitivní, a doporučil úpravu podmínek rozhodnutí o registraci.

Stanovisko výboru CHMP

Po přezkoumání doporučení výboru PRAC souhlasí Výbor pro humánní léčivé přípravky (CHMP) s celkovými závěry a odůvodněním doporučení.