

Anhang II

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Die Behandlung der angeborenen Hämophilie stützt sich derzeit auf eine prophylaktische oder bedarfsbezogene Substitutionstherapie mit Gerinnungsfaktor VIII (FVIII). Bei der FVIII-Substitutionstherapie kommen generell zwei allgemeine Klassen von Präparaten zum Einsatz: aus Plasma gewonnener FVIII (pdFVIII) und rekombinanter FVIII (rFVIII). Ein breites Spektrum verschiedener pdFVIII- und rFVIII-Präparate ist zur Anwendung in der Europäischen Union zugelassen.

Eine wesentliche Komplikation der FVIII-Therapie stellt das Auftreten von IgG-Alloantikörpern (Inhibitoren, Hemmkörpern) dar, welche die Wirkung von FVIII neutralisieren und damit zu einem Verlust der Blutungskontrolle führen. Die Behandlung von Patienten, die Hemmkörper entwickelt haben, erfordert ein sorgfältiges individuelles Management, und es kann zu einer Therapieresistenz kommen.

Bei der Behandlung sowohl mit pdFVIII als auch mit rFVIII kann es zur Entwicklung von hemmenden Antikörpern (Hemmkörpern, Inhibitoren) kommen (gemessen mithilfe der Nijmegen-Modifikation des Bethesda-Tests und definiert als $\geq 0,6$ BU (Bethesda-Einheiten) für „niedrigtitrige“ Inhibitoren und > 5 BU für „hochtitrige“ Inhibitoren).

Zur Entwicklung von Hemmkörpern bei Patienten mit Hämophilie A, die FVIII-Präparate erhalten, kommt es meist bei nicht vorbehandelten Patienten (*previously untreated patients*, PUP) oder minimal behandelten Patienten (*minimally treated patients*, MTP) innerhalb der ersten 50 Tage der Exposition (*days of exposure*, ED) gegenüber der Behandlung. Die Wahrscheinlichkeit einer Entwicklung von Hemmkörpern ist bei vorbehandelten Patienten (*previously-treated patients*, PTP) weit geringer.

Die bekannten Risikofaktoren für die Entwicklung von Hemmkörpern lassen sich in patienten- und behandlungsbezogene Faktoren einteilen:

- Patientenbezogene Risikofaktoren sind u. a. der Typ der F8-Genmutation, der Schweregrad der Hämophilie, die ethnische Herkunft, die familiäre Vorgeschichte in Bezug auf eine Entwicklung von Hemmkörpern und möglicherweise die HLA-DR-Konstitution (Konstitution in Bezug auf humanes Leukozytenantigen - Antigen D).
- Zu den behandlungsbezogenen Faktoren zählen die Intensität der Exposition und die Anzahl der Expositionstage (ED). Das Risiko bei einer Bedarfsbehandlung ist höher als bei einer Prophylaxe, insbesondere im Zusammenhang mit Gefahrensignalen wie einem Trauma oder chirurgischen Eingriff; zudem steigt das Risiko mit einer Erstbehandlung im frühen Lebensalter.

Weiterhin ungeklärt ist, ob sich das Risiko für eine Entwicklung hemmender Antikörper zwischen unterschiedlichen Arten von FVIII-Substitutionstherapien signifikant unterscheidet. Unterschiede zwischen Präparaten in jeder FVIII-Klasse und somit Unterschiede bezüglich der Risiken zwischen einzelnen Präparaten sind biologisch plausibel. Zur pdFVIII-Klasse gehören Präparate mit oder ohne Von-Willebrand-Faktor (VWF), wobei jene mit VWF diesen in unterschiedlicher Menge enthalten. Einige experimentelle Untersuchungen legen eine Rolle des VWF beim Schutz der FVIII-Epitope vor einer Erkennung durch Antigen-präsentierende Zellen und damit einer Verminderung der Immunogenität nahe; dies bleibt jedoch im Bereich der Theorie. rFVIII enthält keinen VWF. Die Klasse der rFVIII weist jedoch eine erhebliche Heterogenität auf, etwa aufgrund unterschiedlicher Herstellungsverfahren, und das Spektrum der von den verschiedenen Herstellern im Verlauf der letzten beiden Jahrzehnte produzierten Präparate ist äußerst vielfältig. Die unterschiedlichen Herstellungsverfahren (u. a. die verschiedenen Zelllinien, die zur Produktion der rFVIII-Präparate verwendet werden) können theoretisch zu Unterschieden bezüglich der Immunogenität führen.

Im Mai 2016 wurde eine offene, randomisierte, kontrollierte Studie zur Untersuchung der Inzidenz von Hemmkörpern in beiden Klassen (pdFVIII- bzw. rFVIII-Präparate) im New England Journal of Medicine

veröffentlicht¹. Ziel dieser als SIPPET-Studie („*Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers*“) bezeichneten Untersuchung war die Beurteilung des relativen Risikos durch Hemmkörper bei mit pdFVIII bzw. mit rFVIII behandelten Patienten. Es wurde festgestellt, dass die Inzidenz aller Hemmkörper bei mit rFVIII behandelten Patienten um 87 % höher lag als bei Patienten, die mit (VWF-haltigen) pdFVIII behandelt wurden (Hazard Ratio 1,87; 95 %-KI 1,17–2,96).

Am 6. Juli 2016 leitete das Paul-Ehrlich-Institut in Deutschland aufgrund von Pharmakovigilanzdaten ein Befassungsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG ein. Es ersuchte den PRAC, die möglichen Auswirkungen der Ergebnisse der SIPPET-Studie auf die Genehmigungen für das Inverkehrbringen der relevanten FVIII-Präparate zu beurteilen und eine Empfehlung zu der Frage auszusprechen, ob diese aufrecht erhalten, geändert, ausgesetzt oder widerrufen werden sollen und ob etwaige Maßnahmen zur Risikominimierung ergriffen werden sollen. Im Mittelpunkt des Verfahrens steht das Risiko einer Entwicklung hemmender Antikörper bei nicht vorbehandelten Patienten (PUP).

Auf die jüngste Publikation über die SIPPET-Studie hin wurden die Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen ersucht, mögliche Auswirkungen der Ergebnisse dieser Studie und anderer einschlägiger Sicherheitsdaten über die Entwicklung von Hemmkörpern bei PUP auf die Genehmigung für das Inverkehrbringen für ihr FVIII-Präparat zu beurteilen und dabei etwaige Maßnahmen zur Risikominimierung zu prüfen.

Außerdem wurden die führenden Autoren der SIPPET-Studie gebeten, eine Liste von Fragen in Bezug auf die Methoden und Erkenntnisse der Studie zu beantworten und ihre Schlussfolgerungen bei der Plenarsitzung des PRAC im Februar 2017 vorzustellen. Um zu seiner Schlussfolgerung zu gelangen, berücksichtigte der PRAC ebenfalls Angaben, die von den führenden Autoren der SIPPET-Studie während des Verfahrens vorgelegt wurden.

Klinische Diskussion

Veröffentlichte Beobachtungsstudien

Die Zulassungsinhaber bezogen sich in ihren Antworten auf mehrere veröffentlichte Beobachtungsstudien (u. A. die Studien CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO), deren Ziel darin bestand, Unterschiede bezüglich des Risikos für eine Entwicklung von Hemmkörpern zwischen den Klassen der pdFVIII- und rFVIII-Präparate sowie etwaige Unterschiede bezüglich des Risikos für eine Hemmkörperentwicklung unter Präparaten der rFVIII-Klasse zu beurteilen.

Die Studien kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen und unterliegen den Beschränkungen von Beobachtungsstudien, insbesondere aufgrund einer möglichen Selektionsverzerrung. Das Risiko für eine Hemmkörperentwicklung ist – abgesehen von einem mutmaßlichen produktspezifischen Risiko – multifaktoriell, und in derartigen Studien gelingt es nicht immer, Daten über relevante Kovariaten zu erheben und die Auswertungen entsprechend anzupassen. Ein verbleibendes Confounding stellt unvermeidbar einen erheblichen Unsicherheitsfaktor dar. Darüber hinaus waren die Herstellungsverfahren einzelner Präparate und die Behandlungsregimes in den einzelnen Zentren Änderungen unterworfen, sodass ein Eins-zu-eins-Vergleich zwischen Präparaten nicht immer möglich ist. Diese Faktoren erschweren die Kontrolle solcher Studien und die Auswertung der Ergebnisse.

In der CANAL-Studie² fand sich kein Nachweis eines Klassenunterschieds, einschließlich pdFVIII-Präparaten mit Von-Willebrand-Faktor mit erheblichen Titern. Für „klinisch relevante“ Inhibitoren

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

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

betrug das adjustierte Hazard Ratio 0,7 (95 %-KI 0,4–1,1), für hochtitrige Inhibitoren (≥ 5 BU) 0,8 (95 %-KI 0,4–1,3).

Auch in der RODIN/Pednet-Studie³ fand sich bei den pdFVIII-Präparaten insgesamt gegenüber den rFVIII-Präparaten insgesamt kein Nachweis eines Klassenunterschieds. Für „klinisch relevante“ Inhibitoren betrug das adjustierte Hazard Ratio 0,96 (95 %-KI 0,62–1,49), für hochtitrige Inhibitoren (≥ 5 BU/ml) 0,95 (95 %-KI 0,56–1,61). Allerdings ergab die Studie für rFVIII octocog alfa der 2. Generation (Kogenate FS/Helixate NexGen) im Vergleich zu rFVIII octocog alfa der 3. Generation (für alle und hochtitrige Präparate) ein erhöhtes Hemmkörperrisiko (das einzig durch Daten für Advate bedingt war).

Ebenso wie in der RODIN/Pednet-Studie wurde auch in der Studie UKHCDO ein signifikant erhöhtes Hemmkörperrisiko (alle und hochtitrige Präparate) für Kogenate FS/Helixate NexGen (rFVIII der 2. Generation) im Vergleich zu Advate (rFVIII der 3. Generation) festgestellt. Dieses Ergebnis unterschritt jedoch bei Ausschluss der Patienten im Vereinigten Königreich (die auch in die RODIN/Pednet-Studie eingeschlossen wurden) die Signifikanzschwelle. Außerdem fanden sich im Vergleich zu Advate Nachweise für ein erhöhtes Risiko bei Refacto AF (ein weiterer rFVIII der 3. Generation), allerdings nur im Hinblick auf jegliche Entwicklung hemmende Antikörper. Ebenso wie in der UKHCDO-Studie zeigte sich auch in der FranceCoag-Studie für keines der rFVIII-Präparate ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko im Vergleich zu Advate, wenn die französischen Patienten (die auch an der RODIN/Pednet-Studie teilnahmen) ausgeschlossen wurden.

Es wurde darauf hingewiesen, dass der PRAC im Vorfeld des aktuellen Verfahrens bereits die Konsequenzen der Studien RODIN/Pednet, UKHCDO und FranceCoag im Hinblick auf die Genehmigungen für das Inverkehrbringen von FVIII-Präparaten in der EU untersucht hat. Im Jahr 2013 folgerte der PRAC, dass die Ergebnisse der RODIN/Pednet-Studie aufgrund ihrer unzureichenden Belastbarkeit die Schlussfolgerung, Kogenate FS/Helixate NexGen seien im Vergleich zu anderen Präparaten mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Faktor-VIII-Hemmkörpern assoziiert, nicht stützten. 2016 war der PRAC nach Prüfung der Ergebnisse einer Metaanalyse aller drei Studien (RODIN/Pednet, UKHCDO und FranceCoag) erneut zu dem Schluss gelangt, dass Kogenate Bayer/Helixate NexGen nach aktueller Datenlage im Vergleich zu anderen rFaktor-VIII-Präparaten bei nicht vorbehandelten Patienten (PUP) nicht mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Faktor-VIII-Hemmkörpern assoziiert sind.

Vom Zulassungsinhaber finanzierte Studien

Die Zulassungsinhaber legten eine Auswertung aller mit ihren Präparaten durchgeführten klinischen Prüfungen und Beobachtungsstudien bezüglich der Entwicklung niedrig- und hochtitriger Hemmkörper bei nicht vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A (FVIII < 1 %) vor sowie eine kritische Diskussion über die Beschränkungen dieser Studien.

Die Daten stützten sich auf ein sehr breites Spektrum von Studien, die in Bezug auf Präparate und über die Zeit eine hohe Heterogenität aufwiesen. Viele dieser Studien waren klein und nicht konkret auf die Beurteilung des Hemmkörperrisikos bei nicht vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A ausgelegt. Die Studien waren überwiegend einarmig, und die erhobenen Daten erlauben keine vergleichende Analyse (entweder zwischen pdFVIII und rFVIII als Klassenvergleich oder innerhalb der rFVIII-Klasse). Allerdings stimmen die allgemeinen Einschätzungen bezüglich der Hemmkörperraten aus diesen Studien für einzelne Präparate weitgehend mit den Erkenntnissen großer Beobachtungsstudien überein.

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>

Bei den größeren und bedeutenderen Studien mit pdFVIII-Präparaten betrug die beobachteten Hemmkörperraten zwischen 3,5 % und 33 %, die meisten lagen etwa bei 10 %–25 % (wobei oftmals keine Angaben über die Höhe des Titers vorliegen). In vielen Fällen liegen allerdings nur wenige Angaben über die Methoden, die Patientenpopulationen und die Art der Hemmkörper vor, um die Daten im Kontext aktueller Veröffentlichungen zu beurteilen. Für die meisten rFVIII-Präparate liegen neuere und relevantere Daten aus klinischen Studien mit nicht vorbehandelten Patienten vor. Die Hemmkörperraten in diesen Studien liegen zwischen 15 % und 38 % für alle Inhibitoren und zwischen 9 % und 22,6 % für hochtitrige Inhibitoren, d. h. im Bereich von „sehr häufig“.

Der PRAC berücksichtigte darüber hinaus von den Zulassungsinhabern vorgelegte Zwischenergebnisse der laufenden Studien von CSL (CRD019_5001) und Bayer (Leopold KIDS, 13400, Teil B).

Ferner prüfte der PRAC klinische Studien und die wissenschaftliche Literatur für De-novo-Inhibitoren bei vorbehandelten Patienten (PTP). Die Auswertung ergab, dass sich Hemmkörper bei vorbehandelten Patienten sehr viel seltener entwickeln als bei nicht vorbehandelten Patienten. Die vorliegenden Daten zeigten, dass die Häufigkeit in zahlreichen Studien einschließlich des EUHASS-Registers (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵) als „gelegentlich“ eingestuft werden konnte.

Die SIPPET-Studie

Bei der SIPPET-Studie handelte es sich um eine offene, randomisierte, multinationale Multicenterstudie zur Untersuchung der Inzidenz neutralisierender Alloantikörper bei Patienten mit schwerer angeborener Hämophilie A (FVIII-Plasmaspiegel < 1 %) unter Anwendung von entweder pdFVIII- oder rFVIII-Konzentraten. Für eine Teilnahme geeignete Patienten (< 6 Jahre, männlich, schwere Hämophilie A, keine Vorbehandlung mit FVIII-Konzentrat bzw. nur minimale Behandlung mit Blutbestandteilen) aus 42 Zentren wurden eingeschlossen. Als primäre und sekundäre Ergebnisse der Studie wurden die Inzidenz aller Inhibitoren ($\geq 0,4$ BU/ml) und die Inzidenz hochtitriger Inhibitoren (≥ 5 BU/ml) beurteilt.

Insgesamt entwickelten 76 Patienten Hemmkörper, 50 von ihnen hochtitrige Hemmkörper (≥ 5 BU). Hemmkörper entwickelten 29 der 125 mit pdFVIII behandelten Patienten (20 Patienten hatten hochtitrige Hemmkörper) sowie 47 der 126 mit rFVIII behandelten Patienten (30 Patienten hatten hochtitrige Hemmkörper). Die kumulative Inzidenz aller Hemmkörper betrug für pdFVIII 26,8 % (95 %-Konfidenzintervall [KI] 18,4–35,2) und für rFVIII 44,5 % (95 %-KI 34,7–54,3); die kumulative Inzidenz hochtitriger Hemmkörper 18,6 % (95 %-KI 11,2–26,0) bzw. 28,4 % (95 %-KI 19,6–37,2). In Cox-Regressionsmodellen für den primären Endpunkt „Alle Hemmkörper“ war rFVIII mit einer um 87 % höheren Inzidenz assoziiert als pdFVIII (Hazard Ratio 1,87; 95 %-KI 1,17–2,96). Dieser Zusammenhang wurde in der multivariaten Analyse durchgängig beobachtet. Für hochtitrige Hemmkörper betrug das Hazard Ratio 1,69 (95 %-KI 0,96–2,98).

Sitzung der Ad-hoc-Expertengruppe

Der PRAC berücksichtigte die während einer Ad-hoc-Sitzung von Experten geäußerten Ansichten. Die Expertengruppe vertrat die Auffassung, dass die verfügbaren einschlägigen Datenquellen Berücksichtigung gefunden haben. Nach Auffassung der Expertengruppe seien weitere Daten erforderlich um zu klären, ob zwischen unterschiedlichen Faktor-VIII-Präparaten klinisch relevante

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, 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.

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.

Unterschiede bezüglich der Häufigkeit einer Hemmkörperentwicklung vorliegen. Außerdem sollten diese Daten prinzipiell für jedes einzelne Präparat separat erhoben werden, da es schwierig sei, den Grad der Immunogenität pauschal für eine Präparatklasse insgesamt (d. h. rekombinante im Vergleich zu aus Plasma gewonnene FVIII-Präparate) zu bestimmen.

Die Experten stimmten ebenfalls darin überein, dass der Grad der Immunogenität unterschiedlicher Präparate mit den vom PRAC vorgeschlagenen Änderungen der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) durch Hervorhebung der klinischen Bedeutung der Hemmkörperentwicklung (besonders niedrig im Vergleich zu hochtitrigen Inhibitoren) sowie durch die Häufigkeitsangabe „sehr häufig“ bei nicht vorbehandelten Patienten und „gelegentlich“ bei vorbehandelten Patienten insgesamt angemessen beschrieben sei. Des Weiteren regten die Experten Untersuchungen zur näheren Beschreibung der immunogenen Eigenschaften der Faktor-VIII-Arzneimittel (z. B. mechanistische Beobachtungsstudien) an.

Diskussion

Nach Auffassung des PRAC lassen sich durch eine randomisierte Prospektivstudie wie die SIPPET-Studie viele der designbedingten Defizite der Beobachtungs- und Registerstudien, die bislang zur Beurteilung des Risikos für eine Entwicklung hemmender Antikörper bei nicht vorbehandelten Patienten durchgeführt wurden, vermeiden. Dennoch weisen die Ergebnisse der SIPPET-Studie nach Ansicht des PRAC Unsicherheiten auf, welche die Schlussfolgerung eines höheren Risikos für eine Hemmkörperentwicklung bei in dieser Studie untersuchten PUP unter rFVIII-Präparaten gegenüber PUP unter pdFVIII-Präparaten ausschließen. Im Einzelnen handele es sich um folgende Punkte:

- Die SIPPET-Analyse erlaubt keine produktspezifischen Schlussfolgerungen, da sie sich lediglich auf eine geringe Zahl bestimmter FVIII-Präparate bezieht. Die Studie verfügt weder über das Design noch die Teststärke, um produktspezifische Daten in ausreichender Menge zu generieren und so Schlussfolgerungen bezüglich des Risikos für eine Hemmkörperentwicklung für einzelne Präparate ziehen zu können. Insbesondere erhielten lediglich 13 Patienten (10 % des FVIII-Arms) ein rFVIII-Präparat der 3. Generation. Trotz fehlender fundierter Nachweise, die Unterschiede in den Risiken zwischen rFVIII-Präparaten stützen, lassen sich unterschiedlich hohe Risiken jedoch nicht ausschließen, da es sich um eine heterogene Wirkstoffklasse mit Unterschieden bezüglich Zusammensetzung und Formulierung handelt. Daher ist eine Extrapolierung der SIPPET-Ergebnisse auf die rFVIII-Klasse als Ganzes mit einem hohen Maß an Unwägbarkeiten verbunden, insbesondere im Hinblick auf kürzlich zugelassene rFVIII-Präparate, die nicht Gegenstand der SIPPET-Studie waren.
- Die SIPPET-Studie weist methodische Defizite auf mit besonderen Unwägbarkeiten im Zusammenhang mit der Frage, inwieweit durch das Randomisierungsverfahren (Blockgröße 2) möglicherweise eine Selektionsverzerrung in die Studie eingebracht wurde.
- Darüber hinaus fanden sich Abweichungen vom endgültigen Prüfplan und vom statistischen Analyseplan. Die Bedenken in Bezug auf die statistische Auswertung beziehen sich u. a. darauf, dass keine vorgegebene primäre Analyse publiziert wurde, sowie auf den Umstand, dass die Studie nach Veröffentlichung der RODIN-Studie vorzeitig beendet wurde. Die Veröffentlichung hatte nahe gelegt, dass Kogenate FS unter Umständen mit einem erhöhten Risiko für eine Hemmkörperentwicklung assoziiert sein könnte. Auch wenn dies nicht zu vermeiden gewesen war, birgt die vorzeitige Beendigung einer offenen Studie die Möglichkeit eines Prüfarzt-Bias und erhöht die Wahrscheinlichkeit, eine Wirkung festzustellen, die tatsächlich nicht vorliegt.
- Die Behandlungsregimes in der EU unterscheiden sich von jenen in der SIPPET-Studie. Die Bedeutung für die klinische Praxis in der EU (und damit für die Arzneimittel, die Gegenstand

dieses Verfahrens sind) ist daher zweifelhaft. Es ist unklar, ob sich die Ergebnisse der SIPPET-Studie in Bezug auf die Risiken von Hemmkörpern bei nicht vorbehandelten Patienten auf die aktuelle klinische Praxis in der EU übertragen lassen, da Behandlungsmodalität und -intensität laut früheren Untersuchungen als Risikofaktoren für die Hemmkörperentwicklung vermutet werden. Es ist von Bedeutung, dass die SmPCs in der EU im Rahmen der zugelassenen Dosierungen keine modifizierte Prophylaxe (wie in der SIPPET-Studie definiert) beinhalten, und die Auswirkung des offensichtlichen Ungleichgewichts in Bezug auf die nicht näher angegebenen anderen Kombinationen von Behandlungsmodalitäten auf die Ergebnisse der SIPPET-Studie ist ungeklärt. Daher ist nach wie vor ungewiss, inwieweit sich der in der SIPPET-Studie beobachtete Unterschied bezüglich der Hemmkörperentwicklung ebenso bei Patientengruppen zeigen würde, die im Rahmen der Routineversorgung in anderen Ländern behandelt würden, in denen sich die Behandlungsmodalität (d. h. die Primärprophylaxe) von derjenigen in der Studie unterscheidet. Durch die zusätzlichen Klarstellungen seitens der SIPPET-Autoren wird diese Unsicherheit nicht vollständig beseitigt.

Nach Prüfung der oben aufgeführten Ergebnisse der SIPPET-Studie, der veröffentlichten Literatur und aller von den Zulassungsinhabern vorgelegten Informationen sowie der bei der Ad-hoc-Expertensitzung vorgetragenen Ansichten der Experten zog der PRAC folgende Schlüsse:

- Die Entwicklung von Hemmkörpern ist als Risiko sowohl bei pdFVIII- als auch bei rFVIII-Präparaten nachgewiesen. Auch wenn in klinischen Studien für einige einzelne Präparate in einer begrenzten Zahl von Fällen eine Hemmkörperentwicklung ermittelt wurde, handelt es sich bei diesen Untersuchungen eher um kleine Studien mit methodischen Defiziten oder aber um Studien, die für eine Beurteilung dieses Risikos nicht entsprechend ausgelegt sind.
- Die FVIII-Präparate sind heterogen, und unterschiedliche Raten der Hemmkörperentwicklung zwischen den einzelnen Arzneimitteln sind durchaus plausibel.
- In einzelnen Studien wurde erhebliche Unterschiede bezüglich der Hemmkörperentwicklung zwischen den Präparaten ermittelt; eine direkte Vergleichbarkeit der Studienergebnisse über die Zeit ist aufgrund der Diversität der Untersuchungsmethoden und Patientengruppen allerdings fraglich.
- Die SIPPET-Studie war nicht dafür ausgelegt, das Risiko einer Hemmkörperentwicklung bei einzelnen Präparaten zu beurteilen, und die Anzahl der untersuchten FVIII-Präparate war beschränkt. Aufgrund der Heterogenität der Präparate besteht eine erhebliche Ungewissheit in Bezug auf die Übertragung der Ergebnisse von Studien, in deren Rahmen nur Klasseneffekte untersucht wurden, auf einzelne Präparate – insbesondere auf Präparate (einschließlich erst kürzlich zugelassener Präparate), die nicht Gegenstand dieser Studien waren.
- Und schließlich stellte der PRAC fest, dass die meisten bislang durchgeführten Studien zur Beurteilung von Unterschieden bezüglich des Risikos einer Hemmkörperentwicklung bei verschiedenen Klassen von FVIII-Präparaten eine Vielzahl potenzieller methodischer Defizite aufweisen. In Anbetracht der vorliegenden Daten gibt es nach Auffassung des PRAC keine eindeutigen und konsistenten Belege, die auf ein unterschiedliches relatives Risiko zwischen den verschiedenen Klassen von FVIII-Präparaten hindeuten. Insbesondere die Ergebnisse der SIPPET-Studie sowie diejenigen der einzelnen klinischen Prüfungen und Beobachtungsstudien, auf die die Zulassungsinhaber in ihren Antworten eingingen, sind nicht ausreichend, um durchgängige, statistisch und klinisch bedeutsame Unterschiede bezüglich des Hemmkörperrisikos zwischen den Produktklassen der rFVIII und pdFVIII-Präparate zu bestätigen.

Vor dem Hintergrund der oben genannten Punkte empfahl der PRAC die folgenden Aktualisierungen der Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SmPC) sowie der Abschnitte 2 und 4 der Packungsbeilage für die zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) angezeigten FVIII-Präparate:

- Abschnitt 4.4 der SmPC sollte so geändert werden, dass er einen Warnhinweis zur klinischen Bedeutung einer Überwachung von Patienten auf die Entwicklung von FVIII-Hemmkörpern (insbesondere einen Warnhinweis zu den klinischen Folgen niedrig- im Vergleich zu hochtitrigen Inhibitoren) enthält.
- In Bezug auf die Abschnitte 4.8 und 5.1 der SmPC stellte der PRAC fest, dass mehrere FVIII-Präparate derzeit auf Studiendaten verweisen, die keine eindeutige Schlussfolgerung bezüglich des Risikos für eine Hemmkörperentwicklung einzelner Präparate erlauben. Da die Belege darauf hindeuten, dass bei sämtlichen Präparaten mit humanem FVIII das Risiko einer Hemmkörperentwicklung besteht, sollten derartige Angaben gestrichen werden. Die vorliegenden Daten stützen eine Häufigkeit der FVIII-Hemmkörperentwicklung innerhalb des Häufigkeitsbereichs „sehr häufig“ für nicht vorbehandelte Patienten bzw. „gelegentlich“ für vorbehandelte Patienten. Daher empfiehlt der PRAC, diese Häufigkeitsangaben in die jeweiligen SmPCs zu übernehmen, sofern die dortigen Angaben nicht durch produktspezifische Daten gerechtfertigt sind. Für Präparate, bei denen Abschnitt 4.2 die folgende Angabe für nicht vorbehandelte Patienten enthält: *“<Nicht vorbehandelte Patienten. Die Sicherheit und Wirksamkeit von { (Phantasie-)Bezeichnung} bei nicht vorbehandelten Patienten sind bislang nicht nachgewiesen. Es liegen keine Daten vor. >)* sollte die oben genannte Häufigkeitsangabe für nicht vorbehandelte Patienten nicht umgesetzt werden. In Bezug auf Abschnitt 5.1 sollte jeglicher Verweis auf Studien zur Hemmkörperentwicklung bei nicht vorbehandelten und vorbehandelten Patienten gestrichen werden, sofern die Untersuchungen nicht gemäß einem pädiatrischen Prüfkonzept durchgeführt wurden oder belastbare Belege für folgende Häufigkeiten von Hemmkörpern liefern: seltener als „sehr häufig“ bei nicht vorbehandelten Patienten bzw. eine andere Häufigkeitsangabe als „gelegentlich“ bei vorbehandelten Patienten (wie in den Anlagen zum PRAC-Beurteilungsbericht dargelegt).

Neben der Beurteilung sämtlicher Antworten der Zulassungsinhaber in Bezug auf Susoctocog alfa (Obizur) vertritt der PRAC die Ansicht, dass der Ausgang des Verfahrens nach Artikel 31 in Anbetracht der Indikation von Obizur (erworbene Hämophilie A, die durch Antikörper gegen den Faktor VIII verursacht wird) und der unterschiedlichen Zielgruppe für dieses Präparat keine Gültigkeit hat.

Nutzen-Risiko-Verhältnis

Gestützt auf die aktuellen Nachweise aus der SIPPET-Studie, die Daten aus den in den Antworten der Zulassungsinhaber aufgeführten einzelnen klinischen Prüfungen und Beobachtungsstudien sowie den bei der Ad-hoc-Expertensitzung vorgetragenen Ansichten der Experten stimmt der PRAC darin überein, dass aufgrund der aktuellen Evidenzlage keine eindeutigen und konsistenten Nachweise für statistisch und klinisch bedeutsame Unterschiede bezüglich des Hemmkörperrisikos zwischen rFVIII- und pdFVIII-Präparaten vorliegen. Hinsichtlich der Frage, welche Rolle der VWF als Schutzfaktor gegen die Entwicklung hemmender Antikörper spielt, lassen sich keine Schlüsse ziehen.

Da es sich um eine Gruppe heterogener Präparate handelt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass laufende oder künftige Studien mit nicht vorbehandelten Patienten für einzelne Präparate ein erhöhtes Risiko für eine Hemmkörperentwicklung ergeben werden.

In verschiedenen Studien wurden für die unterschiedlichen Präparate erhebliche Unterschiede bezüglich der Häufigkeit hemmender Antikörper bei nicht vorbehandelten Patienten festgestellt, und

die SIPPET-Studie war für eine Differenzierung zwischen einzelnen Präparaten in jeder Klasse nicht ausgelegt. Aufgrund äußerst unterschiedlicher Studienmethoden und Patientenpopulationen, die im Lauf der Zeit untersucht wurden, sowie der inkonsistenten Ergebnisse aus den Studien stützen die Nachweise nach Ansicht des PRAC insgesamt nicht die Schlussfolgerung, dass rekombinanter-Faktor-VIII-Präparate als Klasse mit einem höheren Risiko für die Entwicklung hemmender Antikörper verbunden sind als die Klasse der aus Plasma gewonnenen Faktor-VIII-Präparate.

Außerdem stellte der PRAC fest, dass in der Produktinformation mehrerer FVIII-Präparate derzeit auf Studiendaten verwiesen wird, die keine definitive Schlussfolgerung auf das Inhibitorrisiko einzelner Arzneimittel erlauben. Da die Evidenzdaten darauf hindeuten, dass bei allen Präparaten mit humanem FVIII ein Risiko für die Entwicklung hemmender Antikörper besteht, und zwar mit der Häufigkeit „sehr häufig“ für nicht vorbehandelte Patienten bzw. „gelegentlich“ für vorbehandelte Patienten, empfiehlt der PRAC, diese Häufigkeitsangaben in die jeweiligen SmPCs zu übernehmen, sofern die dortigen Angaben nicht durch produktspezifische Daten gerechtfertigt sind.

Vor dem Hintergrund der oben genannten Punkte gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Faktor-VIII-Präparaten zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A (angeborenem Faktor-VIII-Mangel) vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformation (Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1 der SmPC) günstig ist.

Überprüfungsverfahren

Nach Annahme der PRAC-Empfehlungen bei der PRAC-Sitzung im Mai 2017 äußerte der Zulassungsinhaber LFB Biomedicaments sein Nichteinverständnis mit der ursprünglichen PRAC-Empfehlung.

In Anbetracht der von dem Zulassungsinhaber vorgelegten ausführlichen Begründung führte der PRAC im Rahmen des Überprüfungsverfahrens eine erneute Bewertung der verfügbaren Daten durch.

Diskussion des PRAC über die Begründung für die Überprüfung

Die SIPPET-Studie war nicht dafür ausgelegt, das Risiko einer Hemmkörperentwicklung bei einzelnen Präparaten zu beurteilen, und die Anzahl der untersuchten FVIII-Präparate war beschränkt. Aufgrund der Heterogenität der Präparate besteht eine erhebliche Ungewissheit in Bezug auf die Übertragung der Ergebnisse von Studien, in deren Rahmen nur Klasseneffekte untersucht wurden, auf einzelne Präparate – insbesondere auf Präparate (einschließlich erst kürzlich zugelassener Präparate), die nicht Gegenstand dieser Studien waren. Die Ergebnisse der SIPPET-Studie sowie die der einzelnen klinischen Prüfungen und Beobachtungsstudien sind nicht ausreichend, um konsistente, statistisch und klinisch bedeutsame Unterschiede bezüglich des Inhibitorrisikos zwischen den Produktklassen der rFVIII und pdFVIII-Präparate zu bestätigen.

Insgesamt blieb der PRAC bei seinen Schlussfolgerungen, dass sich standardisierte Angaben über die Häufigkeit für FVIII-Präparate bei nicht vorbehandelten und vorbehandelten Patienten in Abschnitt 4.8 der SmPC wiederfinden sollten, sofern für ein bestimmtes Arzneimittel kein anderer Häufigkeitsbereich durch aussagekräftige klinische Studien nachgewiesen ist. Die Ergebnisse dieser Studien sind in Abschnitt 5.1 zusammen zu fassen.

Expertenkonsultation

Der PRAC konsultierte eine Ad-hoc-Expertensitzung in Bezug auf einige der Aspekte, die Bestandteil der von LFB Biomedicaments vorgelegten ausführlichen Begründung waren.

Insgesamt folgte die Expertengruppe den ursprünglichen Schlussfolgerungen des PRAC und stimmte zu, dass die vorgeschlagene Produktinformation ausreichende Angaben enthält, um die

verschreibenden Ärzte und die Patienten angemessen über das Risiko für eine Entwicklung hemmender Antikörper zu informieren. Es wurden weder weitere Mitteilungen über Risikofaktoren für eine Entwicklung hemmender Antikörper über die Produktinformation hinaus, noch zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung empfohlen.

Die Gruppe stimmte ebenfalls darin überein, dass keine konkreten Angaben zur Häufigkeit von Inhibitoren einzelner Präparate in die SmPC aufgenommen werden sollten, da die vorliegenden Studien nicht über die entsprechende Teststärke verfügten, um exakte Schlüsse über die absolute Häufigkeit für ein einzelnes Präparat oder über die relative Inhibitorhäufigkeit zwischen den Präparaten zu ziehen.

Die Experten betonten, Hochschulen, Industrie und Regulierungsstellen sollten zur Zusammenarbeit bei der Erhebung harmonisierten Daten in Form von Registern angehalten werden.

Schlussfolgerungen des PRAC

Bezug nehmend auf die ursprüngliche Beurteilung und das Überprüfungsverfahren bleibt der PRAC abschließend bei seiner Schlussfolgerung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Arzneimitteln, die humanen, aus Plasma gewonnenen Gerinnungsfaktor VIII bzw. rekombinanten Faktor VIII enthalten, vorbehaltlich der vereinbarten Änderungen der Produktinformation (Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1 der SmPC) günstig ist.

Der PRAC verabschiedete am 1. September 2017 eine Empfehlung, die anschließend vom CHMP gemäß Artikel 107 Buchstabe k der Richtlinie 2001/83/EG berücksichtigt wurde.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des PRAC

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der PRAC prüfte das Verfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EG aufgrund von Pharmakovigilanzdaten für Arzneimittel, die humanen, aus Plasma gewonnenen Gerinnungsfaktor VIII bzw. rekombinanten FVIII enthalten (siehe Anhang I und Anhang A).
- Der PRAC berücksichtigte die gesamten Daten, die in Bezug auf das Risiko einer Entwicklung hemmender Antikörper für die Klassen der Präparate mit rekombinantem FVIII und der Präparate mit aus Plasma gewonnenem FVIII bei nicht vorbehandelten Patienten (PUP) vorgelegt worden waren. Diese umfassten veröffentlichte Literatur (SIPPET-Studie⁶), von den Zulassungsinhabern vorgelegte, in einzelnen klinischen Prüfungen und einer Reihe von Beobachtungsstudien erhobene Daten, u. a. die Daten großer multizentrischer Kohortenstudien, von den nationalen zuständigen Behörden der EU-Mitgliedstaaten vorgelegte Daten sowie die von den Autoren der SIPPET-Studie eingereichten Antworten. Der PRAC berücksichtigte außerdem die von LFB Biomedicaments als Basis für dessen Ersuchen um Überprüfung der PRAC-Empfehlung vorgelegte Begründung und die bei zwei Expertensitzungen am 22. Februar und 3. August 2017 geäußerten Ansichten.
- Der PRAC stellte fest, dass die SIPPET-Studie nicht dafür ausgelegt gewesen sei, das Risiko einer Hemmkörperentwicklung bei einzelnen Präparaten zu beurteilen, und dass die Anzahl der untersuchten FVIII-Präparate begrenzt gewesen sei. Aufgrund der Heterogenität der Präparate bestehe eine erhebliche Ungewissheit bei einer Übertragung der Ergebnisse von Studien, in deren Rahmen nur Klasseneffekte untersucht wurden, auf einzelne Präparate – insbesondere auf jene Präparate, die nicht Gegenstand dieser Studien waren.

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

- Des Weiteren war der PRAC der Auffassung, dass die bislang durchgeführten Studien eine Vielzahl methodischer Defizite aufweisen und dass letztlich keine eindeutigen und konsistenten Belege vorliegen, die gestützt auf die verfügbaren Daten Unterschiede bezüglich des relativen Risikos zwischen FVIII-Präparaten nahe legen. Insbesondere die Ergebnisse der SIPPET-Studie sowie die der einzelnen klinischen Prüfungen und Beobachtungsstudien, auf die die Zulassungsinhaber in ihren Antworten eingingen, sind nicht ausreichend, um konsistente, statistisch und klinisch bedeutsame Unterschiede bezüglich des Hemmkörperrisikos zwischen den Produktklassen der rFVIII- und pdFVIII-Präparate zu bestätigen. Da es sich um eine Gruppe heterogener Präparate handelt, kann nicht ausgeschlossen werden, dass laufende oder künftige Studien mit nicht vorbehandelten Patienten für einzelne Präparate ein erhöhtes Risiko für eine Hemmkörperentwicklung ergeben werden.
- Der PRAC stellte fest, dass die Wirksamkeit und Sicherheit von Faktor-VIII-Präparaten zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A nachgewiesen sind. Aufgrund der vorliegenden Daten vertrat der PRAC die Auffassung, dass eine Aktualisierung der SmPCs für die FVIII-Präparate gerechtfertigt sei: Abschnitt 4.4 sollte so geändert werden, dass er einen Warnhinweis zur klinischen Bedeutung einer Überwachung von Patienten auf die Entwicklung von FVIII-Hemmkörpern enthält. In Bezug auf die Abschnitte 4.8 und 5.1 stellte der PRAC fest, dass mehrere FVIII-Präparate derzeit auf Studiendaten verweisen, die keine eindeutige Schlussfolgerung bezüglich des Risikos für eine Hemmkörperentwicklung einzelner Präparate erlauben. Die Ergebnisse aus klinischen Studien, die nicht ausreichend belastbar sind (die z. B. methodische Defizite aufweisen), sollten nicht in die Produktinformation von FVIII-Präparaten aufgenommen werden. Der PRAC empfahl, die Produktinformation entsprechend zu ändern. Da die Evidenzdaten darauf hindeuten, dass bei allen Präparaten mit humanem FVIII ein Risiko für die Entwicklung hemmender Antikörper besteht, und zwar mit der Häufigkeit „sehr häufig“ für nicht vorbehandelte Patienten bzw. „gelegentlich“ für vorbehandelte Patienten, empfahl der PRAC außerdem, diese Häufigkeitsangaben in die jeweiligen Produktinformationen zu übernehmen, sofern die dortigen Angaben nicht durch produktspezifische Daten gerechtfertigt sind.

Daher gelangte der PRAC zu dem Schluss, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die humanen, aus Plasma gewonnenen bzw. rekombinanten Gerinnungsfaktor VIII enthalten, weiterhin günstig ist und empfahl die Änderung der Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen.

Gutachten des CHMP

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt der CHMP den Gesamtschlussfolgerungen und der Begründung für die Empfehlung des PRAC zu.