

Παράρτημα ΙΙ
Επιστημονικά πορίσματα

Επιστημονικά πορίσματα

Η θεραπεία της συγγενούς αιμορροφιλίας βασίζεται επί του παρόντος στην προφυλακτική ή την κατ' επίκληση θεραπεία υποκατάστασης με τον παράγοντα πήξης VIII (FVIII). Τα προϊόντα με τα οποία γίνεται η θεραπεία υποκατάστασης με FVIII μπορούν γενικά να ενταχθούν σε δύο ευρείες κατηγορίες, στους παραγόμενους από το πλάσμα FVIII (pdFVIII) και στους ανασυνδυασμένους FVIII (rFVIII). Στην Ευρωπαϊκή Ένωση έχει δοθεί άδεια κυκλοφορίας σε ένα ευρύ φάσμα προϊόντων pdFVIII και rFVIII.

Μια σημαντική επιπλοκή της θεραπείας με FVIII είναι η εμφάνιση αλλοαντισωμάτων IgG (αναστολέων) που εξουδετερώνουν τη δραστηριότητα του FVIII, προκαλώντας απώλεια ελέγχου των αιμορραγιών. Η θεραπεία των ασθενών που αναπτύσσουν αναστολές απαιτεί προσεκτικό χειρισμό κατά περίπτωση και μπορεί να εμφανίζεται αντίσταση στη θεραπεία.

Η θεραπεία τόσο με pdFVIII όσο και με rFVIII μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη αναστολέων [που ελέγχεται με τη μέθοδο Nijmegen της ανάλυσης Bethesda και ορίζεται ως $\geq 0,6$ μονάδες Bethesda (BU) για αναστολέα «χαμηλού τίτλου» και >5 BU για αναστολέα «υψηλού τίτλου»].

Η εμφάνιση ανάπτυξης αναστολέων σε ασθενείς με αιμορροφιλία A που λαμβάνουν προϊόντα FVIII πραγματοποιείται κυρίως σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία (PUP) ή είχαν λάβει προηγουμένως ελάχιστη θεραπεία (MTP) και οι οποίοι εξακολουθούν να βρίσκονται εντός των πρώτων 50 ημερών έκθεσης (ED) στη θεραπεία. Οι αναστολές είναι λιγότερο πιθανό να εμφανιστούν σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία (PTP).

Οι γνωστοί παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη αναστολέων μπορούν να ομαδοποιηθούν σε παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή και παράγοντες που σχετίζονται με τη θεραπεία:

- Οι παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον ασθενή περιλαμβάνουν τον τύπο της μετάλλαξης του γονιδίου F8, τη σοβαρότητα της αιμορροφιλίας, την εθνικότητα, το οικογενειακό ιστορικό ανάπτυξης αναστολέων και πιθανώς τον σχηματισμό HLA-DR (ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων-σχετιζόμενων με το αντιγόνο D).
- Οι παράγοντες που σχετίζονται με τη θεραπεία περιλαμβάνουν την ένταση της έκθεσης, τον αριθμό των ημερών έκθεσης (ED), την κατ' επίκληση θεραπεία που συνιστά μεγαλύτερο κίνδυνο από την προφύλαξη, ειδικά στο πλαίσιο σημάτων κινδύνου όπως ένα τραύμα ή μια χειρουργική επέμβαση, ενώ η νεαρή ηλικία κατά την πρώτη θεραπεία συνιστά μεγαλύτερο κίνδυνο.

Το αν υπάρχουν σημαντικές διαφορές στον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ των διαφορετικών τύπων προϊόντων υποκατάστασης FVIII παραμένει ασαφές. Οι διαφορές μεταξύ των προϊόντων σε κάθε κατηγορία FVIII και, συνεπώς, οι διαφορετικοί κίνδυνοι μεταξύ των μεμονωμένων προϊόντων, είναι αληθοφανείς από βιολογική άποψη. Η κατηγορία pdFVIII αποτελείται από προϊόντα με ή χωρίς παράγοντα Von Willebrand (VWF) και αυτά με VWF περιέχουν ένα φάσμα επιπέδων VWF. Σε ορισμένες πειραματικές μελέτες έχει προταθεί για τον VWF ένας ρόλος προστασίας των επιτόπων FVIII έναντι της αναγνώρισης από τα κύτταρα παρουσίασης αντιγόνου, με αποτέλεσμα τη μείωση της ανοσογονικότητας, αν και αυτό παραμένει σε θεωρητικό επίπεδο. Ο VWF δεν είναι παρών στον rFVIII, αλλά υπάρχει σημαντική ετερογένεια εντός της κατηγορίας rFVIII, για παράδειγμα λόγω της χρήσης διαφορετικών παρασκευαστικών διαδικασιών, με ένα ευρύ φάσμα προϊόντων από διαφορετικούς παρασκευαστές να παράγονται τα τελευταία 20 έτη. Αυτές οι διαφορετικές παρασκευαστικές διαδικασίες (συμπεριλαμβανομένων των διαφορετικών κυτταρικών σειρών που χρησιμοποιούνται για τον σχεδιασμό των προϊόντων rFVIII) μπορούν θεωρητικά να οδηγήσουν σε διαφορεική ανοσογονικότητα.

Τον Μάιο του 2016, μια ανοικτής επισήμανσης, τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη δοκιμή που είχε ως στόχο τη μελέτη της επίπτωσης των αναστολέων στις δύο κατηγορίες (προϊόντα pdFVIII έναντι προϊόντων

rFVIII) δημοσιεύτηκε στο New England Journal of Medicine¹. Η εν λόγω δοκιμή, γνωστή ως μελέτη SIPPET («Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers») διενεργήθηκε προκειμένου να αξιολογηθεί ο σχετικός κίνδυνος των αναστολέων σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με pdFVIII συγκριτικά με rFVIII. Διαπιστώθηκε ότι οι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με προϊόντα rFVIII είχαν κατά 87% μεγαλύτερη επίπτωση όλων των αναστολέων σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με pdFVIII (που περιείχε VWF) (λόγος κινδύνου, 1,87, ΔΕ 95%, 1,17 έως 2,96).

Στις 6 Ιουλίου 2016, κινήθηκε από το Paul-Ehrlich-Institut στη Γερμανία μια διαδικασία παραπομπής δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK ως αποτέλεσμα των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και ζητήθηκε από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) η αξιολόγηση της πιθανής επίπτωσης των αποτελεσμάτων της μελέτης SIPPET στις άδειες κυκλοφορίας των σχετικών προϊόντων FVIII και η έκδοση σύστασης σχετικά με το αν αυτές θα πρέπει να διατηρηθούν, να μεταβληθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν και αν θα πρέπει να εφαρμοστούν δραστηριότητες ελαχιστοποίησης κινδύνου. Η παραπομπή εστιάζει στον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγουμένως θεραπεία.

Εκτός από την πρόσφατη δημοσίευση σχετικά με τη μελέτη SIPPET, από τους κατόχους αδείας κυκλοφορίας (ΚΑΚ) ζητήθηκε η αξιολόγηση της πιθανής επίπτωσης των αποτελεσμάτων της εν λόγω μελέτης και άλλων σχετικών δεδομένων ασφάλειας αναφορικά με την ανάπτυξη αναστολέων σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία στις άδειες κυκλοφορίας των δικών τους προϊόντων FVIII συμπεριλαμβανομένης της εξέτασης του ενδεχομένου ανάληψης δραστηριοτήτων ελαχιστοποίησης κινδύνου.

Οι κύριοι συγγραφείς της μελέτης SIPPET κλήθηκαν επίσης να απαντήσουν σε μια λίστα ερωτημάτων σχετικά με τις μεθόδους της μελέτης και τα ευρήματα της μελέτης, και να παρουσιάσουν τα συμπεράσματά τους στη συνεδρίαση ολομέλειας της PRAC τον Φεβρουάριο του 2017. Οι πληροφορίες που υποβλήθηκαν από τους κύριους συγγραφείς της μελέτης SIPPET κατά τη διάρκεια της παραπομπής επίσης ελήφθησαν υπόψη από την PRAC για την εξαγωγή των συμπερασμάτων της.

Κλινική συζήτηση

Δημοσιευμένες μελέτες παρατήρησης

Οι αποκρίσεις των ΚΑΚ αναφέρονταν σε μια σειρά δημοσιευμένων μελετών παρατήρησης (μεταξύ άλλων των CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO), οι οποίες επιδίωκαν την αξιολόγηση τυχόν διαφορικών κινδύνων ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ των κατηγοριών των pdFVIII και rFVIII, καθώς και τυχόν διαφορικών κινδύνων ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ των προϊόντων της κατηγορίας rFVIII.

Οι εν λόγω μελέτες έχουν αποδώσει διαφορετικά αποτελέσματα και πάσχουν από τους περιορισμούς των μελετών παρατήρησης και συγκεκριμένα από πιθανό συστηματικό σφάλμα επιλογής. Ο κίνδυνος ανάπτυξης αναστολέων είναι πολυπαραγοντικός (εκτός από οποιονδήποτε υποτιθέμενο ειδικό για το προϊόν κίνδυνο) και τέτοιες μελέτες δεν είχαν πάντα τη δυνατότητα συλλογής πληροφοριών σχετικά με συναφείς συμμεταβλητές και ανάλογης προσαρμογής των αναλύσεων. Η υπολειπόμενη σύγχυση αποτελεί αναπόφευκτα μια σημαντική αβεβαιότητα. Επιπλέον, με την πάροδο του χρόνου έχουν υπάρξει αλλαγές στη διαδικασία παρασκευής μεμονωμένων προϊόντων και αλλαγές στα θεραπευτικά σχήματα μεταξύ των κέντρων των μελετών, ως εκ τούτου η «όμοια» σύγκριση μεταξύ των προϊόντων δεν είναι

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

πάντα δυνατή. Οι παράγοντες αυτοί καθιστούν απαιτητικό τον έλεγχο τέτοιων μελετών καθώς και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Στη μελέτη CANAL² δεν εντοπίστηκαν αποδεικτικά στοιχεία διαφορών κατηγορίας, συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων rdFVIII με σημαντικές ποσότητες παράγοντα Willebrand. Για «κλινικά σχετικούς» αναστολείς, ο προσαρμοσμένος λόγος κινδύνου ήταν 0,7 (ΔΕ 95% 0,4-1,1) και για αναστολείς υψηλού τίτλου (≥ 5 BU) ήταν 0,8 (ΔΕ 95% 0,4-1,3).

Στη μελέτη RODIN/Pednet³ επίσης δεν εντοπίστηκαν αποδεικτικά στοιχεία διαφορών κατηγορίας ως προς τον κίνδυνο αναστολέων μεταξύ όλων των rdFVIII έναντι όλων των rFVIII. Για «κλινικά σχετικούς» αναστολείς, ο προσαρμοσμένος λόγος κινδύνου ήταν 0,96 (ΔΕ 95% 0,62-1,49) και για αναστολείς υψηλού τίτλου (≥ 5 BU/ml) ήταν 0,95 (ΔΕ 95% 0,56-1,61). Ωστόσο, στη μελέτη εντοπίστηκαν αποδεικτικά στοιχεία αυξημένου κινδύνου ανάπτυξης αναστολέων (όλα τα προϊόντα και αυξημένου τίτλου) για τον 2^{ης} γενιάς rFVIII οκτοκόγη άλφα (Kogenate FS/Helixate NexGen) σε σύγκριση με τον 3^{ης} γενιάς rFVIII οκτοκόγη άλφα (βάσει δεδομένων μόνο για το Advate).

Παρόμοια με τη μελέτη RODIN/Pednet, στη μελέτη UKHCDO εντοπίστηκε σημαντικά αυξημένος κίνδυνος αναστολέων (όλα τα προϊόντα και αυξημένου τίτλου) για το Kogenate FS/Helixate NexGen (2^{ης} γενιάς rFVIII) σε σύγκριση με το Advate (3^{ης} γενιάς rFVIII). Αν και αυτό κατέστη μη σημαντικό όταν οι ασθενείς του Ηνωμένου Βασιλείου (οι οποίοι συμπεριλήφθηκαν επίσης στη μελέτη RODIN/Pednet) αποκλείστηκαν. Υπήρξαν επίσης αποδεικτικά στοιχεία για αυξημένο κίνδυνο με το Refacto AF (ένας ακόμη 3^{ης} γενιάς rFVIII) έναντι του Advate, αλλά μόνο για την ανάπτυξη όλων των αναστολέων. Όμοια με τη μελέτη UKHCDO, στη μελέτη FranceCoag επίσης δεν εντοπίστηκε στατιστικά σημαντικός αυξημένος κίνδυνος για οποιαδήποτε από τα προϊόντα rFVIII έναντι του Advate όταν οι Γάλλοι ασθενείς (επίσης συμμετείχαν στη μελέτη RODIN/Pednet) αποκλείστηκαν.

Πριν από την τρέχουσα παραπομπή, σημειώθηκε ότι η PRAC είχε ήδη εξετάσει τις συνέπειες των μελετών RODIN/Pednet, UKHCDO και FranceCoag για τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ των προϊόντων FVIII. Το 2013, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι τα ευρήματα της μελέτης RODIN/Pednet δεν ήταν επαρκώς αξιόπιστα ώστε να υποστηρίξουν το συμπέρασμα ότι το Kogenate FS/Helixate NexGen συσχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων του παράγοντα VIII σε σύγκριση με άλλα προϊόντα. Το 2016, η PRAC εξέτασε τα ευρήματα της μετα-ανάλυσης και των τριών μελετών (RODIN/Pednet, UKHCDO και FranceCoag) και πάλι αποφάνθηκε ότι τα τρέχοντα διαθέσιμα αποδεικτικά στοιχεία δεν επιβεβαιώνουν ότι το Kogenate Bayer/Helixate NexGen συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο αναστολέων του παράγοντα VIII, σε σύγκριση με άλλα προϊόντα ανασυνδυσασμένου παράγοντα VIII σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία.

Μελέτες χρηματοδοτούμενες από τον ΚΑΚ

Οι ΚΑΚ παρείχαν μια ανάλυση ανάπτυξης αναστολέων χαμηλού και υψηλού τίτλου σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με σοβαρή αιμορροφιλία Α (FVIII < 1%) από όλες τις κλινικές δοκιμές και μελέτες παρατήρησης που διεξήχθησαν με τα προϊόντα τους, καθώς και μια κρίσιμη εξέταση των περιορισμών των μελετών αυτών.

Τα δεδομένα προήλθαν από ένα πολύ ευρύ φάσμα ετερογενών μελετών για όλα τα προϊόντα και διαχρονικά. Πολλές από τις εν λόγω μελέτες ήταν μικρές και δεν σχεδιάστηκαν ειδικά για την αξιολόγηση του κινδύνου ανάπτυξης αναστολέων σε ασθενείς με σοβαρή αιμορροφιλία Α, που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία. Οι μελέτες ήταν κυρίως μονού σκέλους και δεν παρέχουν δεδομένα για τη διεξαγωγή συγκριτικής ανάλυσης (είτε μεταξύ των rdFVIII και rFVIII ως σύγκριση κατηγοριών είτε εντός της κατηγορίας rFVIII). Ωστόσο, οι γενικές εκτιμήσεις των ποσοστών αναστολέων από τις μελέτες

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>

αυτές για μεμονωμένα προϊόντα είναι γενικά σύμφωνες με τα ευρήματα από μεγάλες μελέτες παρατήρησης.

Στην περίπτωση των μεγαλύτερων και πιο σχετικών μελετών για τα προϊόντα rdFVIII, τα ποσοστά αναστολών που παρατηρήθηκαν (συχνά χωρίς να αναφέρεται ότι πρόκειται για υψηλού ή χαμηλού τίτλου) κυμαίνονταν από 3,5 έως 33%, με τα περισσότερα γύρω στο 10-25%. Ωστόσο, σε πολλές περιπτώσεις παρασχέθηκαν λίγες πληροφορίες σχετικά με τις μεθόδους, τους πληθυσμούς των ασθενών και τη φύση των αναστολών για την αξιολόγηση των πληροφοριών στο πλαίσιο των πιο πρόσφατων δημοσιευμένων δεδομένων. Για τα περισσότερα προϊόντα rFVIII, διατίθενται πιο πρόσφατες και σχετικότερες πληροφορίες από κλινικές δοκιμές σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία. Τα ποσοστά αναστολών στις εν λόγω μελέτες κυμαίνονται από 15 έως 38% για όλους τους αναστολείς και από 9 έως 22,6% για αναστολείς υψηλού τίτλου, δηλαδή εντός του εύρους συχνότητας «πολύ συχνή».

Η PRAC εξέτασε επίσης τα ενδιάμεσα αποτελέσματα, που υποβλήθηκαν από τους KAK, από εν εξελίξει μελέτες από την CSL (CRD019_5001) και την Bayer (Leopold KIDS, 13400, μέρος B.).

Επιπλέον, η PRAC εξέτασε κλινικές δοκιμές και επιστημονική βιβλιογραφία για *de novo* αναστολείς σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία. Η ανάλυση κατέδειξε ότι η συχνότητα ανάπτυξης αναστολών είναι πολύ χαμηλότερη σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία συγκριτικά με όσους δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία. Τα διαθέσιμα δεδομένα κατέδειξαν ότι σε πολλές μελέτες συμπεριλαμβανομένου του μητρώου EUHASS (European Haemophilia Safety Surveillance System, Ευρωπαϊκό Σύστημα Επιτήρησης Ασφάλειας Ασθενών με Αιμορροφιλία) (Iorio A, 2017⁴, Fischer K, 2015⁵) η συχνότητα θα μπορούσε να κατηγοριοποιηθεί ως «όχι συχνή».

Η μελέτη SIPPET

Η μελέτη SIPPET ήταν μια ανοικτής επισήμανσης, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική, πολυεθνική δοκιμή διερεύνησης της επίπτωσης των εξουδετερωτικών αλλοαντισωμάτων σε ασθενείς με σοβαρή συγγενή αιμορροφιλία A (συγκέντρωση FVIII στο πλάσμα <1%) με χρήση συμπυκνωμάτων rdFVIII ή rFVIII. Οι επιλέξιμοι ασθενείς (ηλικία <6 ετών, άρρενες, σοβαρή αιμορροφιλία A, χωρίς προηγούμενη θεραπεία με οποιοδήποτε συμπύκνωμα FVIII ή μόνο ελάχιστη θεραπεία με συστατικά αίματος) συμπεριλήφθηκαν από 42 κέντρα. Οι κύριες και δευτερεύουσες εκβάσεις που αξιολογήθηκαν στη μελέτη ήταν η επίπτωση όλων των αναστολών ($\geq 0,4$ BU/ml) και η επίπτωση των αναστολών υψηλού τίτλου (≥ 5 BU/ml), αντίστοιχα.

Αναστολείς αναπτύχθηκαν σε 76 ασθενείς, 50 από τους οποίους είχαν αναστολείς υψηλού τίτλου (≥ 5 BU). Αναστολείς αναπτύχθηκαν σε 29 από τους 125 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με rdFVIII (20 ασθενείς είχαν αναστολείς υψηλού τίτλου) και σε 47 από τους 126 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με rFVIII (30 ασθενείς είχαν αναστολείς υψηλού τίτλου). Η αθροιστική επίπτωση όλων των αναστολών ήταν 26,8% [διάστημα εμπιστοσύνης (ΔΕ) 95%, 18,4 έως 35,2] με rdFVIII και 44,5% (ΔΕ 95%, 34,7 έως 54,3) με rFVIII. Η αθροιστική επίπτωση των αναστολών υψηλού τίτλου ήταν 18,6% (ΔΕ 95%, 11,2 έως 26,0) και 28,4% (ΔΕ 95%, 19,6 έως 37,2), αντίστοιχα. Στα μοντέλα παλινδρόμησης Cox για τα πρωτεύοντα τελικά σημεία όλων των αναστολών, ο rFVIII συνδέθηκε με επίπτωση υψηλότερη κατά 87% από τον rdFVIII (λόγος κινδύνου, 1,87, ΔΕ 95%, 1,17 έως 2,96). Η εν λόγω σύνδεση παρατηρήθηκε σταθερά στην πολυκριτηριακή ανάλυση. Για αναστολείς υψηλού τίτλου, ο λόγος κινδύνου ήταν 1,69 (ΔΕ 95%, 0,96 έως 2,98).

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 E, 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.

Ad hoc συνεδρίαση ομάδας εμπειρογνομόνων

Η PRAC εξέτασε τις απόψεις που εξέφρασαν οι εμπειρογνώμονες κατά τη διάρκεια μιας ad hoc συνεδρίασης. Η ομάδα των εμπειρογνομόνων υποστήριξε ότι οι σχετικές διαθέσιμες πηγές δεδομένων είχαν ληφθεί υπόψη. Η ομάδα των εμπειρογνομόνων θεώρησε ότι χρειάζονται περαιτέρω δεδομένα προκειμένου να τεκμηριωθεί εάν υπάρχουν κλινικά σχετικές διαφορές στη συχνότητα ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ διαφορετικών προϊόντων του παράγοντα VIII και ότι, κατ' αρχήν, τέτοια δεδομένα θα πρέπει να συλλέγονται ξεχωριστά για τα μεμονωμένα προϊόντα, καθώς ο βαθμός ανοσογονικότητας θα είναι δύσκολο να γενικευτεί στις κατηγορίες των προϊόντων (δηλαδή, στα ανασυνδυασμένα έναντι των παραγόμενων από το πλάσμα).

Οι εμπειρογνώμονες συμφώνησαν επίσης ότι ο βαθμός ανοσογονικότητας διαφορετικών προϊόντων συνολικά περιγράφηκε με επάρκεια, με τις τροποποιήσεις στην περιλήψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) που προτάθηκαν από την PRAC να υπογραμμίζουν την κλινική συνάφεια της ανάπτυξης αναστολέων (συγκεκριμένα αναστολέων χαμηλού τίτλου συγκριτικά με αναστολείς υψηλού τίτλου), καθώς και την «πολύ συχνή» συχνότητα σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και την «όχι συχνή» σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία. Οι εμπειρογνώμονες επίσης πρότειναν μελέτες που θα μπορούσαν περαιτέρω να χαρακτηρίσουν τις ιδιότητες ανοσογονικότητας των φαρμακευτικών προϊόντων με παράγοντα VIII (π.χ. μηχανιστικές μελέτες, μελέτες παρατήρησης).

Συζήτηση

Η PRAC έκρινε ότι, ως προοπτική, τυχαίοποιημένη μελέτη, η SIPPET απέφυγε πολλούς από τους σχεδιαστικούς περιορισμούς των μελετών παρατήρησης και των μελετών που βασίζονται σε μητρώο και έχουν διεξαχθεί ως τώρα για την αξιολόγηση του κινδύνου ανάπτυξης αναστολέων σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία. Ωστόσο η PRAC εκτιμά ότι υπάρχουν αβεβαιότητες αναφορικά με τα ευρήματα της μελέτης SIPPET, οι οποίες αποκλείουν το συμπέρασμα ότι υπάρχει μεγαλύτερος κίνδυνος ανάπτυξης αναστολέων σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία με προϊόντα rFVIII σε σύγκριση με τα προϊόντα rdFVIII που μελετήθηκαν στην εν λόγω κλινική δοκιμή, όπως περιγράφεται παρακάτω:

- Η ανάλυση SIPPET δεν επιτρέπει την εξαγωγή ειδικών για το προϊόν συμπερασμάτων καθώς σχετίζεται μόνο με έναν μικρό αριθμό συγκεκριμένων προϊόντων FVIII. Η μελέτη δεν σχεδιάστηκε ούτε διέθετε την ισχύ να παράγει επαρκή, ειδικά για το προϊόν δεδομένα και, επομένως, να εξάγει συμπεράσματα σχετικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων για μεμονωμένα προϊόντα. Συγκεκριμένα, μόνο 13 ασθενείς (10% του σκέλους FVIII) έλαβαν ένα προϊόν rFVIII τρίτης γενιάς. Ωστόσο, παρά την έλλειψη αξιόπιστων αποδεικτικών στοιχείων για υποστήριξη των διαφορετικών κινδύνων μεταξύ των προϊόντων rFVIII, οι διαφορετικοί κίνδυνοι δεν μπορούν να αποκλειστούν, καθώς πρόκειται για μια ετερογενή κατηγορία προϊόντων με διαφορές ως προς τη σύσταση και τις μορφοποιήσεις. Συνεπώς, υπάρχει μεγάλος βαθμός αβεβαιότητας γύρω από την επέκταση των ευρημάτων της δοκιμής SIPPET στο σύνολο της κατηγορίας rFVIII, ειδικά για τα προϊόντα rFVIII στα οποία χορηγήθηκε πιο πρόσφατα άδεια κυκλοφορίας και δεν συμπεριλήφθηκαν στη δοκιμή SIPPET.
- Η μελέτη SIPPET εμφανίζει μεθοδολογικούς περιορισμούς, με συγκεκριμένη αβεβαιότητα γύρω από το αν η διαδικασία τυχαίοποίησης (μέγεθος ομάδας 2) μπορεί να έχει εισαγάγει ένα τυπικό σφάλμα επιλογής στη μελέτη.
- Υπήρξαν, επίσης, αποκλίσεις από το τελικό πρωτόκολλο και το σχέδιο στατιστικής ανάλυσης. Από στατιστικής πλευράς, οι ανησυχίες περιλαμβάνουν το γεγονός ότι δεν έχει δημοσιευτεί προκαθορισμένη κύρια ανάλυση και το γεγονός ότι η μελέτη τερματίστηκε πρώιμα μετά τη

δημοσίευση της μελέτης RODIN υποδεικνύοντας ότι το Kogenate FS ενδέχεται να συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σχηματισμού αναστολέων. Αν και αυτό δεν θα μπορούσε να αποτραπεί, ο πρώιμος τερματισμός μιας δοκιμής ανοικτής επισήμανσης αυξάνει την πιθανότητα του τυπικού σφάλματος ερευνητή και υπερβολικής αύξησης της πιθανότητας εντοπισμού μιας επίδρασης που δεν είναι παρούσα.

- Τα θεραπευτικά σχήματα στην ΕΕ διαφέρουν από αυτά της μελέτης SIPPET. Επομένως, η συνάφεια για την κλινική πρακτική στη Ευρωπαϊκή Ένωση (και συνεπώς για τα προϊόντα που υπόκεινται στην εν λόγω διαδικασία) είναι αμφισβητούμενη. Δεν είναι βέβαιο εάν τα ευρήματα της SIPPET μπορούν να επεκταθούν στον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία στην τρέχουσα κλινική πρακτική στην Ευρωπαϊκή Ένωση, καθώς ο τύπος και η ένταση θεραπείας έχουν προταθεί ως παράγοντες κινδύνου για ανάπτυξη αναστολέων σε προηγούμενες μελέτες. Είναι σημαντικό ότι οι ΠΧΠ στην ΕΕ δεν περιλαμβάνουν τροποποιημένη προφύλαξη (όπως ορίζεται στη μελέτη SIPPET) ως εγκεκριμένη δοσολογία και η επίπτωση της εμφανούς ανισορροπίας των μη καθορισμένων άλλων συνδυασμών των τύπων θεραπείας στα ευρήματα της SIPPET είναι ασαφής. Συνεπώς, παραμένει αβέβαιο το αν ο ίδιος διαφορικός κίνδυνος ανάπτυξης αναστολέων που παρατηρείται στη μελέτη SIPPET θα ήταν εμφανής σε πληθυσμούς ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία κατά την ιατρική περίθαλψη ρουτίνας σε άλλες χώρες όπου ο τύπος θεραπείας (δηλαδή η κύρια προφύλαξη) διαφέρει από αυτόν της μελέτης. Τα πρόσθετα διευκρινιστικά σημεία που παρασχέθηκαν από τους συγγραφείς της SIPPET δεν επιλύουν πλήρως αυτήν την αβεβαιότητα.

Έχοντας λάβει υπόψη τα προαναφερόμενα αποτελέσματα της SIPPET, τη δημοσιευμένη βιβλιογραφία και όλες τις πληροφορίες που υποβλήθηκαν από τους ΚΑΚ, καθώς και τις απόψεις των εμπειρογνομόνων, όπως εκφράστηκαν στην *ad-hoc* συνεδρίαση των ειδικών, η PRAC κατέληξε στο εξής συμπέρασμα:

- Η ανάπτυξη αναστολέων αποτελεί αναγνωρισμένο κίνδυνο τόσο για τα προϊόντα rdFVIII όσο και για τα προϊόντα rFVIII. Αν και οι κλινικές μελέτες για ορισμένα μεμονωμένα προϊόντα έχουν αναγνωρίσει περιορισμένους αριθμούς περιπτώσεων ανάπτυξης αναστολέων, αυτές είναι συνήθως μικρές μελέτες με μεθοδολογικούς περιορισμούς ή μελέτες που δεν έχουν σχεδιαστεί επαρκώς για την αξιολόγηση του εν λόγω κινδύνου.
- Τα προϊόντα FVIII είναι ετερογενή και η αληθοφάνεια των διαφορετικών ποσοστών ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ μεμονωμένων προϊόντων δεν μπορεί να αποκλειστεί.
- Μεμονωμένες μελέτες έχουν αναγνωρίσει ένα ευρύ φάσμα ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ των προϊόντων, αλλά η απευθείας συγκρισιμότητα των αποτελεσμάτων των μελετών είναι αμφισβητήσιμη βάσει της ποικιλίας των μεθόδων των μελετών και των πληθυσμών των ασθενών διαχρονικά.
- Η μελέτη SIPPET δεν σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση του κινδύνου ανάπτυξης αναστολέων για μεμονωμένα προϊόντα και συμπεριέλαβε περιορισμένο αριθμό προϊόντων FVIII. Λόγω της ετερογένειας μεταξύ των προϊόντων, υπάρχει σημαντική αβεβαιότητα στην επέκταση των ευρημάτων των μελετών που αξιολόγησαν μόνο τις επιδράσεις της κατηγορίας σε μεμονωμένα προϊόντα και ειδικά σε προϊόντα (συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων στα οποία χορηγήθηκε πιο πρόσφατα άδεια κυκλοφορίας) τα οποία δεν συμπεριλαμβάνονται σε τέτοιες μελέτες.
- Τέλος, η PRAC σημείωσε ότι, μέχρι σήμερα, οι περισσότερες μελέτες αξιολόγησης του διαφορικού κινδύνου ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ των κατηγοριών των προϊόντων FVIII πάσχουν από μια ποικιλία δυνητικών μεθοδολογικών περιορισμών και βάσει των διαθέσιμων δεδομένων που εξετάστηκαν δεν υπάρχουν σαφή και συνεκτικά αποδεικτικά στοιχεία που να υποδεικνύουν διαφορές στον σχετικό κίνδυνο μεταξύ των κατηγοριών των προϊόντων FVIII.

Συγκεκριμένα, τα ευρήματα από τη μελέτη SIPPET, καθώς και αυτά από τις μεμονωμένες κλινικές δοκιμές και τις μελέτες παρατήρησης που συμπεριλήφθηκαν στις αποκρίσεις των ΚΑΚ δεν επαρκούν ώστε να επιβεβαιώσουν οποιοσδήποτε συνεκτικές στατιστικά και κλινικά σημαντικές διαφορές στον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ των κατηγοριών προϊόντων rFVII και pdFVIII.

Βάσει των ανωτέρω, η PRAC συνέστησε τις ακόλουθες επικαιροποιήσεις στις παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.1 της ΠΧΠ καθώς και στις παραγράφους 2 και 4 του φύλλου οδηγιών χρήσης για τα προϊόντα FVIII που ενδείκνυνται για τη θεραπεία και προφύλαξη από την αιμορραγία σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α (συγγενής ανεπάρκεια του παράγοντα VIII):

- Η παράγραφος 4.4 της ΠΧΠ θα πρέπει να τροποποιηθεί ώστε να περιλαμβάνει μια προειδοποίηση σχετικά με την κλινική σημασία της παρακολούθησης ασθενών για ανάπτυξη αναστολέων του FVIII (συγκεκριμένα, μια προειδοποίηση σχετικά με τις κλινικές επιπτώσεις των αναστολέων χαμηλού έναντι υψηλού τίτλου).
- Όσον αφορά τις παραγράφους 4.8 και 5.1 της ΠΧΠ, η PRAC σημείωσε ότι αρκετά προϊόντα FVIII επί του παρόντος περιλαμβάνουν αναφορές σε δεδομένα από αποτελέσματα μελετών που δεν επιτρέπουν την εξαγωγή οριστικού συμπεράσματος σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης αναστολέων για μεμονωμένα προϊόντα. Καθώς τα αποδεικτικά στοιχεία καταδεικνύουν ότι όλα τα προϊόντα ανθρώπινου FVIII ενέχουν έναν κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων, τέτοιες δηλώσεις θα πρέπει να αφαιρεθούν. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποστηρίζουν μια συχνότητα ανάπτυξης αναστολέων FVIII εντός της συχνότητας «πολύ συχνή» και «όχι συχνή» για ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και για ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία, αντίστοιχα, συνεπώς η PRAC συνιστά η ΠΧΠ να ευθυγραμμίζεται με αυτές τις συχνότητες εκτός εάν δικαιολογείται από δεδομένα ειδικά για το προϊόν. Για προϊόντα για τα οποία η παράγραφος 4.2 περιέχει την ακόλουθη δήλωση για τους ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία: «*Ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του {(Εμπορική) ονομασία} σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία δεν έχει ακόμη τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.* >»), η παραπάνω συχνότητα για ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία δεν θα πρέπει να εφαρμοστεί. Σχετικά με την παράγραφο 5.1, οποιαδήποτε αναφορά σε μελέτες ανάπτυξης αναστολέων σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία θα πρέπει να διαγραφεί εκτός εάν οι μελέτες διεξήχθησαν σύμφωνα με το πρόγραμμα παιδιατρικής έρευνας ή οι μελέτες παρέχουν αξιόπιστα αποδεικτικά στοιχεία για συχνότητα αναστολέων στους ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία μικρότερη από «πολύ συχνή» ή για τους ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία, διαφορετική από «όχι συχνή» (όπως περιγράφεται στα συνημμένα των αναφορών αξιολόγησης της PRAC).

Πλέον της αξιολόγησης του συνόλου των αποκρίσεων που υποβλήθηκαν από τον ΚΑΚ για τη σουσοκτοκόγη άλφα (Obizur), η PRAC έκρινε ότι η έκβαση της διαδικασίας παραπομπής βάσει του εν λόγω άρθρου 31 δεν ισχύει για το συγκεκριμένο προϊόν, λαμβάνοντας υπόψιν την ένδειξη του Obizur (επίκτητη αιμορροφιλία Α λόγω ανασταλτικών αντισωμάτων έναντι του ενδογενούς FVIII) και του διαφορετικού πληθυσμού-στόχου.

Σχέση οφέλους–κινδύνου

Βάσει των τρεχόντων αποδεικτικών στοιχείων από τη μελέτη SIPPET, καθώς και των δεδομένων από τις μεμονωμένες κλινικές δοκιμές και μελέτες παρατήρησης που περιλαμβάνονται στις αποκρίσεις των ΚΑΚ, και των απόψεων που εκφράστηκαν από τους εμπειρογνώμονες κατά την *ad hoc* συνεδρίασή τους, η

PRAC συμφώνησε ότι τα τρέχοντα αποδεικτικά στοιχεία δεν παρέχουν σαφή και συνεκτικά στοιχεία οποιωνδήποτε στατιστικά και κλινικά σημαντικών διαφορών ως προς τον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ των προϊόντων rFVIII και pdFVIII. Δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με τον ρόλο του VWF στην προστασία έναντι της ανάπτυξης αναστολέων.

Με δεδομένο το ότι τα εν λόγω προϊόντα είναι ετερογενή, δεν αποκλείεται τα μεμονωμένα προϊόντα να συνδεθούν με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων σε εν εξελίξει ή μελλοντικές μελέτες σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενως θεραπεία.

Στις μεμονωμένες μελέτες, μεταξύ των προϊόντων αναγνωρίστηκε ένα ευρύ φάσμα συχνότητας αναστολέων σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενως θεραπεία και η μελέτη SIPPET δεν σχεδιάστηκε ώστε να κάνει διάκριση μεταξύ των μεμονωμένων προϊόντων σε κάθε κατηγορία. Λόγω των πολύ διαφορετικών μεθόδων μελέτης και πληθυσμών ασθενών που έχουν μελετηθεί διαχρονικά και της ασυμφωνίας των ευρημάτων μεταξύ των μελετών, η PRAC διαπίστωσε ότι το σύνολο των αποδεικτικών στοιχείων δεν υποστηρίζει το συμπέρασμα ότι τα φάρμακα του ανασυνδυσασμένου παράγοντα VIII, ως κατηγορία, ενέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων από την κατηγορία προϊόντων που παράγονται από το πλάσμα.

Εξάλλου, η PRAC σημείωσε ότι αρκετά προϊόντα FVIII επί του παρόντος περιλαμβάνουν στις πληροφορίες προϊόντος αναφορές σε δεδομένα από αποτελέσματα μελετών που δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ενός οριστικού συμπεράσματος σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης αναστολέων για μεμονωμένα προϊόντα. Καθώς τα αποδεικτικά στοιχεία καταδεικνύουν ότι όλα τα προϊόντα του ανθρώπινου παράγοντα FVIII ενέχουν έναν κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων, εντός της συχνότητας «πολύ συχνή» και «όχι συχνή» για ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενως θεραπεία και για ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενως θεραπεία, αντίστοιχα, η PRAC συνιστά η ΠΧΠ να ευθυγραμμίζεται με αυτές τις συχνότητες εκτός εάν δικαιολογείται από δεδομένα ειδικά για το προϊόν.

Λαμβάνοντας υπόψη τα παραπάνω, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των προϊόντων του παράγοντα VIII που ενδείκνυνται για τη θεραπεία και την προφύλαξη από αιμορραγία των ασθενών με αιμορροφιλία A (συγγενής ανεπάρκεια του παράγοντα VIII), παραμένει θετική με την επιφύλαξη των συμφωνηθεισών αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος (παράγραφος 4.4, 4.8 και 5.1 της ΠΧΠ).

Διαδικασία επανεξέτασης

Μετά την έκδοση της σύστασης της PRAC κατά τη διάρκεια της συνεδρίασής της τον Μάιο του 2017, ο KAK, LFB Biomedicaments, εξέφρασε τη διαφωνία του ως προς την αρχική σύσταση της PRAC.

Λαμβάνοντας υπόψη την αναλυτική αιτιολόγηση του KAK, η PRAC διεξήγαγε νέα αξιολόγηση των διαθέσιμων δεδομένων στο πλαίσιο της διαδικασίας επανεξέτασης.

Συζήτηση στους κόλπους της PRAC σχετικά με τους λόγους επανεξέτασης

Η μελέτη SIPPET δεν σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση του κινδύνου ανάπτυξης αναστολέων για μεμονωμένα προϊόντα και συμπεριέλαβε περιορισμένο αριθμό προϊόντων FVIII. Λόγω της ετερογένειας μεταξύ των προϊόντων, υπάρχει σημαντική αβεβαιότητα στην επέκταση των ευρημάτων των μελετών που αξιολόγησαν μόνο τις επιδράσεις της κατηγορίας σε μεμονωμένα προϊόντα και ειδικά σε προϊόντα (συμπεριλαμβανομένων των προϊόντων στα οποία χορηγήθηκε πιο πρόσφατα άδεια κυκλοφορίας) τα οποία δεν συμπεριλαμβάνονται σε τέτοιες μελέτες. Τα ευρήματα από τη μελέτη SIPPET, καθώς και αυτά από τις μεμονωμένες κλινικές δοκιμές και τις μελέτες παρατήρησης δεν επαρκούν ώστε να επιβεβαιώσουν οποιεσδήποτε συνεκτικές στατιστικά και κλινικά σημαντικές διαφορές στον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων μεταξύ των κατηγοριών προϊόντων rFVIII και pdFVIII.

Συνολικά, η PRAC διατηρεί τα συμπεράσματά της ότι οι τυποποιημένες πληροφορίες σχετικά με τη συχνότητα για τα προϊόντα FVIII σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και σε ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία θα πρέπει να αντικατοπτρίζονται στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ, εκτός εάν ένα άλλο εύρος συχνότητας για ένα συγκεκριμένο φαρμακευτικό προϊόν καταδεικνύεται από αξιόπιστες κλινικές μελέτες των οποίων τα αποτελέσματα θα συνοψίζονταν στην παράγραφο 5.1.

Διαβούλευση με εμπειρογνώμονες

Η PRAC διαβουλευτήκε με εμπειρογνώμονες σε μια ad-hoc συνεδρίαση σχετικά με ορισμένες πτυχές της λεπτομερούς αιτιολόγησης που υποβλήθηκε από την LFB Biomedicaments.

Συνολικά, η ομάδα εμπειρογνώμωνων υποστήριξε τα αρχικά συμπεράσματα της PRAC και συμφώνησε ότι οι προτεινόμενες πληροφορίες προϊόντος παρέχουν ένα επαρκές επίπεδο πληροφοριών με σκοπό τη σωστή ενημέρωση των ιατρών που συνταγογραφούν και των ασθενών σχετικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων. Δεν συστήθηκε περαιτέρω ενημέρωση σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης αναστολέων πέραν των πληροφοριών προϊόντος ή τη λήψη τυχόν επιπρόσθετων δραστηριοτήτων ελαχιστοποίησης κινδύνου.

Η ομάδα συμφώνησε επίσης ότι ειδικά δεδομένα σχετικά με τη συχνότητα των αναστολέων για κάθε προϊόν δεν θα πρέπει να περιλαμβάνονται στην ΠΧΠ, καθώς οι διαθέσιμες μελέτες δεν διαθέτουν επαρκή ισχύ ώστε να εξάγουν ακριβή συμπεράσματα σχετικά με την απόλυτη συχνότητα για κάθε προϊόν ή για τη σχετική συχνότητα των αναστολέων μεταξύ των προϊόντων.

Οι εμπειρογνώμονες υπογράμμισαν ότι θα πρέπει να ενθαρρύνεται η συνεργασία μεταξύ ακαδημαϊκής κοινότητας, βιομηχανίας και ρυθμιστικών αρχών προκειμένου να συλλέγονται εναρμονισμένα δεδομένα μέσω των μητρώων.

Συμπεράσματα της PRAC

Συμπερασματικά, επιπλέον της αρχικής αξιολόγησης και της διαδικασίας επανεξέτασης, η PRAC διατηρεί το συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν παραγόμενο από το ανθρώπινο πλάσμα και ανασυνδυασμένο παράγοντα πήξης VIII παραμένει θετική με την επιφύλαξη των συμφωνηθεισών αλλαγών στις πληροφορίες προϊόντος (παράγραφος 4.4, 4.8 και 5.1 της ΠΧΠ).

Την 1^η Σεπτεμβρίου 2017, η PRAC εξέδωσε σύσταση, η οποία στη συνέχεια εξετάστηκε από τη CHMP σύμφωνα με το άρθρο 107 της οδηγίας 2001/83/EK.

Γενική περίληψη της επιστημονικής αξιολόγησης από την PRAC

Εκτιμώντας ότι,

- Η PRAC έλαβε υπόψη τη διαδικασία δυνάμει του άρθρου 31 της οδηγίας 2001/83/EK που είναι αποτέλεσμα δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης, για φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν παραγόμενο από το ανθρώπινο πλάσμα και ανασυνδυασμένο παράγοντα πήξης VIII (βλ. παράρτημα I και παράρτημα A).
- Η PRAC έλαβε υπόψη το σύνολο των δεδομένων που υποβλήθηκαν σχετικά με τον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολέων για τις κατηγορίες των προϊόντων ανασυνδυασμένου και παραγόμενου από το πλάσμα FVIII, σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία (PUP). Στα εν λόγω δεδομένα συμπεριλαμβάνονταν δημοσιευμένη βιβλιογραφία (μελέτη SIPPET⁶), δεδομένα

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

που παρήχθησαν σε μεμονωμένες κλινικές δοκιμές και μια σειρά μελετών παρατήρησης που υποβλήθηκαν από τους κατόχους άδειας κυκλοφορίας, συμπεριλαμβανομένων των δεδομένων που παρήχθησαν σε μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες κούρτης, δεδομένα που υποβλήθηκαν από τις εθνικές αρμόδιες αρχές των κρατών μελών της ΕΕ, καθώς και αποκρίσεις που παρασχέθηκαν από τους συγγραφείς της μελέτης SIPPET. Η PRAC έλαβε επίσης υπόψη την αιτιολόγηση που υποβλήθηκε από την LFB Biomedicaments ως βάση για το αίτημά της για επανεξέταση της σύστασης της PRAC και τις απόψεις που εκφράστηκαν σε δύο συνεδριάσεις εμπειρογνομόνων που έλαβαν χώρα στις 22 Φεβρουαρίου και στις 3 Αυγούστου 2017.

- Η PRAC σημείωσε ότι η μελέτη SIPPET δεν σχεδιάστηκε για την αξιολόγηση του κινδύνου ανάπτυξης αναστολών για μεμονωμένα προϊόντα και συμπεριέλαβε περιορισμένο αριθμό προϊόντων FVIII συνολικά. Λόγω της ετερογένειας μεταξύ των προϊόντων, υπάρχει σημαντική αβεβαιότητα στην επέκταση των ευρημάτων των μελετών που αξιολόγησαν μόνο τις επιδράσεις της κατηγορίας σε μεμονωμένα προϊόντα και ειδικά σε προϊόντα τα οποία δεν συμπεριλαμβάνονται σε τέτοιες μελέτες.
- Η PRAC έλαβε επίσης υπόψη το γεγονός ότι οι μελέτες που διεξήχθησαν μέχρι σήμερα πάσχουν από μια ποικιλία μεθοδολογικών περιορισμών και ότι, συνολικά, βάσει των διαθέσιμων δεδομένων δεν υπάρχουν σαφή και συνεκτικά αποδεικτικά στοιχεία που να υποδεικνύουν διαφορές στους σχετικούς κινδύνους μεταξύ των κατηγοριών των προϊόντων FVIII. Συγκεκριμένα, τα ευρήματα από τη μελέτη SIPPET, καθώς και αυτά από τις μεμονωμένες κλινικές δοκιμές και τις μελέτες παρατήρησης που συμπεριλήφθηκαν στις απαντήσεις του ΚΑΚ δεν επαρκούν ώστε να επιβεβαιώσουν οποιοδήποτε συνεκτικές στατιστικά και κλινικά σημαντικές διαφορές στον κίνδυνο ανάπτυξης αναστολών μεταξύ των κατηγοριών προϊόντων rFVIII και pdFVIII. Με δεδομένο το ότι τα εν λόγω προϊόντα είναι ετερογενή, δεν αποκλείεται τα μεμονωμένα προϊόντα να συνδεθούν με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αναστολών σε εν εξελίξει ή μελλοντικές μελέτες σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία.
- Η PRAC σημείωσε ότι η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα των προϊόντων παράγοντα VIII όπως ενδείκνυνται στη θεραπεία και την προφύλαξη από την αιμορραγία σε ασθενείς με αιμορροφιλία Α έχουν τεκμηριωθεί. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, η PRAC έκρινε ότι οι επικαιροποιήσεις της ΠΧΠ για τα προϊόντα FVIII είναι δικαιολογημένες: η παράγραφος 4.4 θα πρέπει να τροποποιηθεί ώστε να περιλαμβάνει μια προειδοποίηση σχετικά με την κλινική σημασία της παρακολούθησης των ασθενών για ανάπτυξη αναστολών του FVIII. Όσον αφορά τις παραγράφους 4.8 και 5.1, η PRAC σημείωσε ότι αρκετά προϊόντα FVIII επί του παρόντος περιλαμβάνουν αναφορές σε δεδομένα από αποτελέσματα μελετών που δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ενός οριστικού συμπεράσματος σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης αναστολών για μεμονωμένα προϊόντα. Αποτελέσματα κλινικών μελετών που δεν είναι αρκετά αξιόπιστα (π.χ. πάσχουν από μεθοδολογικούς περιορισμούς) δεν θα πρέπει να αντικατοπτρίζονται στις πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων FVIII. Η PRAC συνέστησε ανάλογες αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος. Εξάλλου, καθώς τα αποδεικτικά στοιχεία καταδεικνύουν ότι όλα τα προϊόντα του ανθρώπινου FVIII ενέχουν έναν κίνδυνο ανάπτυξης αναστολών, εντός της συχνότητας «πολύ συχνή» και «όχι συχνή» για ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία και για ασθενείς που είχαν λάβει προηγουμένως θεραπεία, αντίστοιχα, η PRAC συνέστησε οι πληροφορίες προϊόντος των προϊόντων αυτών να ευθυγραμμίζονται με αυτές τις συχνότητες εκτός εάν δικαιολογείται από δεδομένα ειδικά για το προϊόν.

Συνεπώς, η PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν παραγόμενο από το ανθρώπινο πλάσμα και ανασυνδυασμένο παράγοντα πήξης VIII παραμένει θετική και συνέστησε τις μεταβολές στους όρους των αδειών κυκλοφορίας.

Γνώμη της Επιτροπής Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP)

Αφού επανεξέτασε τη σύσταση της PRAC, η Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) συμφωνεί με τα γενικά πορίσματα της PRAC και τους λόγους διατύπωσης συστάσεων.