

Anexo II

Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

El tratamiento de la hemofilia congénita se basa actualmente en el tratamiento de reposición profiláctico o a demanda con factor VIII (FVIII) de la coagulación. El tratamiento de reposición con FVIII puede clasificarse a grandes rasgos en dos clases generales de productos: FVIII derivado del plasma (FVIII_{dp}) y FVIII recombinante (FVIII_r). En la Unión Europea está autorizada una amplia gama de productos con FVIII_{dp} y FVIII_r.

Una importante complicación del tratamiento con FVIII es la aparición de aloanticuerpos IgG (inhibidores) que neutralizan la actividad del FVIII, lo que provoca la pérdida de control sobre las hemorragias. El tratamiento de los pacientes que han desarrollado inhibidores exige un cuidadoso control individual, ya que estos pacientes pueden ser resistentes al tratamiento.

El tratamiento con FVIII_{dp} y con FVIII_r puede provocar el desarrollo de inhibidores (analizados con el método de Nimega del análisis de Bethesda; valores de $\geq 0,6$ unidades Bethesda (UB) para un «título bajo» de inhibidores y > 5 UB para un «título alto» de inhibidores).

El desarrollo de inhibidores en los pacientes con hemofilia A que reciben productos con FVIII se observa principalmente en los pacientes no tratados previamente (PNTP) o en los pacientes tratados mínimamente (PTM) que se encuentran todavía en los 50 primeros días de exposición (DE) al tratamiento. La presencia de inhibidores es menos probable en los pacientes tratados previamente (PTP).

Los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de inhibidores pueden agruparse en factores relacionados con el paciente y factores relacionados con el tratamiento.

- Los factores de riesgo relacionados con el paciente son el tipo de mutación del gen F8, la gravedad de la hemofilia, la etnia, los antecedentes familiares de desarrollo de inhibidores y, posiblemente, la constitución de HLA-DR (antígeno leucocitario humano-relacionado con el antígeno D).
- Los factores relacionados con el tratamiento incluyen la intensidad de la exposición, el número de días de exposición (DE), el tratamiento a demanda que supone un mayor riesgo que la profilaxis, sobre todo cuando existen señales de peligro, como traumatismo o cirugía, y el riesgo aumenta también con la aplicación del primer tratamiento en la juventud.

Todavía no se sabe a ciencia cierta si existen diferencias importantes en el riesgo de desarrollo de inhibidores entre los diferentes tipos de productos de reposición de FVIII. Es biológicamente verosímil que existan diferencias entre los productos de cada clase de FVIII y, por consiguiente, que el riesgo sea distinto entre los diferentes productos. La clase de FVIII_{dp} está formada por productos con o sin factor de von Willebrand (FVW), y los que contienen FVW presentan diferentes cantidades de FVW. Algunos estudios experimentales han sugerido que el FVW puede ser útil al proteger los epítopos del FVIII del reconocimiento por las células presentadoras de antígenos, lo que reduce la inmunogenia, aunque esto sigue siendo teórico. El FVIII_r no contiene FVW, pero existe una heterogeneidad importante dentro de la clase de FVIII_r debido, por ejemplo, a los diferentes procesos de fabricación empleados, ya que durante los últimos 20 años se han elaborado una enorme variedad de productos de diferentes fabricantes. Estos procesos de fabricación diferentes (incluidas las diferentes líneas celulares utilizadas para fabricar los productos de FVIII_r) pueden, teóricamente, dar lugar a a inmunogenias diferenciadas.

En mayo de 2016, se publicó en el *New England Journal of Medicine* un ensayo abierto, aleatorizado y controlado en el que se abordó la incidencia de los inhibidores entre las dos clases de productos

(FVIIIIdp frente a FVIIIr)¹. Este ensayo, conocido como el estudio SIPPET (*Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers*, Estudio de inhibidores en niños pequeños expuestos a derivados del plasma), se llevó a cabo para evaluar el riesgo relativo de inhibidores en pacientes tratados con FVIIIIdp en comparación con FVIIIr. El estudio constató que los pacientes tratados con productos de FVIIIr tenían una incidencia de todos los inhibidores un 87 % superior a la de los tratados con FVIIIIdp (que contenía FVW) (razón de riesgos instantáneos, 1,87; IC del 95 %, de 1,17 a 2,96).

El 6 de julio de 2016, el Paul-Ehrlich-Institut de Alemania inició un procedimiento de arbitraje conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE motivado por los datos de farmacovigilancia y solicitó al PRAC que evaluase la posible influencia de los resultados del estudio SIPPET en las autorizaciones de comercialización de los productos de FVIII afectados y emitiese una recomendación sobre si se debían mantener, modificar, suspender o revocar estas autorizaciones y sobre si debían aplicarse medidas de minimización de los riesgos. El procedimiento de arbitraje se centra en el riesgo de desarrollo de inhibidores en los PNTP.

Tras la reciente publicación sobre el estudio SIPPET, se solicitó a los TAC que evaluaran las posibles consecuencias de los resultados de este estudio y otros datos de seguridad relevantes sobre el desarrollo de inhibidores en los PNTP para la autorización de comercialización de su producto con FVIII que tuvieran en cuenta las medidas de minimización de riesgos.

Asimismo, se invitó a los autores principales del estudio SIPPET a que respondieran a una lista de preguntas acerca de los métodos y los resultados del estudio y a que presentaran sus conclusiones en la reunión plenaria del PRAC de febrero de 2017. El PRAC también tuvo en cuenta la información presentada por los autores principales del estudio SIPPET durante el procedimiento de arbitraje para llegar a su conclusión.

Discusión clínica

Estudios observacionales publicados

Las respuestas de los TAC hicieron referencia a una serie de estudios observacionales publicados (CANAL, RODIN, FranceCoag y UKHCDO, entre otros) con los que se había intentado evaluar cualquier riesgo diferencial de desarrollo de inhibidores entre las clases de FVIIIIdp y FVIIIr, así como cualquier riesgo diferencial de desarrollo de inhibidores entre productos dentro de la misma clase de FVIIIr.

Estos estudios han proporcionado resultados diferentes y adolecen de las limitaciones propias de los estudios observacionales y, en especial, de posibles sesgos en su selección. El riesgo de desarrollo de inhibidores es multifactorial (aparte de cualquier supuesto riesgo específico del producto) y estos estudios no siempre han sido capaces de recabar información sobre covariables de interés y ajustar los análisis en consecuencia; la confusión residual es inevitablemente una incertidumbre importante. Además, a lo largo del tiempo se han producido cambios en el proceso de fabricación de los productos individuales y cambios en los regímenes de tratamiento entre los centros, de modo que no siempre resulta posible hacer comparaciones directas entre los productos. Estos factores dificultan el control de estos estudios y la interpretación de los resultados.

En el estudio CANAL² no se hallaron indicios de una diferencia entre clases, ni siquiera entre los productos de FVIIIIdp que contenían cantidades considerables de factor de von Willebrand; en el caso

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>

de los inhibidores de «interés clínico», la razón de riesgos instantáneos ajustada fue de 0,7 (IC del 95 %, 0,4-1,1) y en el caso de los títulos altos de inhibidores (≥ 5 UB), de 0,8 (IC del 95 %, 0,4-1,3).

En el estudio RODIN/Pednet³ tampoco se hallaron indicios de una diferencia entre clases, ni siquiera entre todos los FVIIIIdp y todos los FVIIIr; en el caso de los inhibidores de «interés clínico», la razón de riesgos instantáneos ajustada fue de 0,96 (IC del 95 %, 0,62-1,49) y en el caso de los títulos altos de inhibidores (≥ 5 UB), de 0,95 (IC del 95 %, 0,56-1,61). Sin embargo, el estudio encontró indicios de un aumento del riesgo de inhibidores (todos y título alto) con el FVIIIr de la segunda generación octocog alfa (Kogenate FS/Helixate NexGen) en comparación con el FVIIIr de la tercera generación octocog alfa (que se basó únicamente en los datos sobre Advate).

Al igual que el estudio RODIN/Pednet, el UKHCDO encontró un riesgo significativamente mayor de inhibidores (todos y título alto) con Kogenate FS/Helixate NexGen (FVIIIr de la segunda generación) en comparación con Advate (FVIIIr de la tercera generación). No obstante, los resultados dejaron de ser significativos cuando se excluyó a los pacientes del Reino Unido (también incluidos en el estudio RODIN/Pednet). También hubo indicios de un mayor riesgo con Refacto AF (otro FVIIIr de la tercera generación) en comparación con Advate, pero solo para el desarrollo de inhibidores totales. Como sucedió en el estudio UKHCDO, el estudio FranceCoag tampoco encontró un aumento estadísticamente significativo del riesgo con ningún producto de FVIIIr frente a Advate cuando se excluyó a los pacientes franceses (también incluidos en el estudio RODIN/Pednet).

Antes del procedimiento de arbitraje actual, se señaló que el PRAC ya había tenido en cuenta las implicaciones de los estudios RODIN/Pednet, UKHCDO y FranceCoag para las autorizaciones de comercialización de los productos con FVIII en la UE. En 2013, el PRAC había llegado a la conclusión de que los resultados del RODIN/Pednet no eran lo suficientemente sólidos como para respaldar la conclusión de que Kogenate FS/Helixate NexGen estaba asociado a un mayor riesgo de desarrollo de inhibidores del factor VIII en comparación con otros productos. En 2016, el PRAC había valorado los resultados del metanálisis de los tres estudios (RODIN/Pednet, UKHCDO y FranceCoag) y había concluido una vez más que los datos disponibles en esos momentos no confirmaban que Kogenate Bayer/Helixate NexGen estuviera asociado a un mayor riesgo de inhibidores del factor VIII que otros productos con factor VIII recombinante en PNTP.

Estudios patrocinados por TAC

Los TAC presentaron un análisis del desarrollo de títulos bajos y títulos altos de inhibidores en PNTP con hemofilia A grave (FVIII < 1 %) a partir de todos los ensayos clínicos y estudios observacionales realizados con sus productos, junto con una discusión crítica de las limitaciones de estos estudios.

Los datos procedían de una enorme variedad de estudios heterogéneos con diferentes productos a lo largo del tiempo. Muchos eran estudios pequeños y no estaban diseñados específicamente para evaluar el riesgo de inhibidores en PNTP con hemofilia A grave. La mayoría de los estudios eran de un solo grupo y los datos no permiten realizar análisis comparativos (ya sea entre FVIIIIdp y FVIIIr como comparación de clases o dentro de la clase de FVIIIr). No obstante, las estimaciones generales de las tasas de inhibidores obtenidas en estos estudios de productos concretos coinciden en general con los resultados de los grandes estudios observacionales.

En los estudios más amplios y relevantes de productos con FVIIIIdp, las tasas de inhibidores observadas (a menudo no se especificaba si eran títulos altos o bajos) variaron entre el 3,5 y el 33 %, y la mayoría eran del 10-25 %. Sin embargo, en muchos casos los datos sobre los métodos, las poblaciones de pacientes y la naturaleza de los inhibidores eran insuficientes para evaluar la información en el contexto de los datos publicados más recientes. Se dispone de información más

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>

actual y relevante sobre la mayoría de los productos con FVIIIr en PNTP procedente de ensayos clínicos. Las tasas de inhibidores en estos estudios están comprendidas entre el 15 y el 38 % para todos los inhibidores y entre el 9 y el 22,6 % para los títulos altos, es decir, están en la categoría de «muy frecuentes».

El PRAC también tuvo en cuenta los resultados intermedios presentados por los TAC de los estudios en curso realizados por CSL (CRD019_5001) y Bayer (Leopold KIDS, 13400, parte B.).

Además, el PRAC examinó los ensayos clínicos y la bibliografía científica sobre los inhibidores *de novo* en PTP. El análisis demostró que la frecuencia de desarrollo de inhibidores es mucho menor en los PTP que en los PNTP. Los datos disponibles demostraron que en muchos estudios, incluido el registro EUHASS (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵), la frecuencia pudo clasificarse como «poco frecuente».

El estudio SIPPET

El estudio SIPPET fue un ensayo abierto, aleatorizado, multicéntrico y multinacional en el que se investigó la incidencia de aloanticuerpos neutralizantes en pacientes con hemofilia A congénita grave (concentración plasmática de FVIII < 1 %) con el uso de concentrados de FVIII_{dp} o FVIII_r. Se incluyeron pacientes aptos (< 6 años, varones, hemofilia A grave, ausencia de tratamiento previo con concentrados de FVIII o solo tratamiento mínimo con hemoderivados) de 42 centros. Los criterios de valoración principales y secundarios evaluados en el estudio fueron la incidencia de todos los inhibidores ($\geq 0,4$ UB/ml) y la incidencia de títulos altos de inhibidores (≥ 5 UB/ml), respectivamente.

Setenta y seis pacientes desarrollaron inhibidores, 50 de los cuales tenían títulos altos (≥ 5 UB). Aparecieron inhibidores en 29 de los 125 pacientes tratados con FVIII_{dp} (20 pacientes con títulos altos) y en 47 de los 126 tratados con FVIII_r (30 pacientes con títulos altos). La incidencia acumulada de todos los inhibidores fue del 26,8 % (intervalo de confianza [IC] del 95 % de 18,4 a 35,2) con FVIII_{dp} y del 44,5 % (IC del 95 % de 34,7 a 54,3) con FVIII_r; la incidencia acumulada de títulos altos de inhibidores fue del 18,6 % (IC del 95 % de 11,2 a 26,0) y del 28,4 % (IC del 95 % de 19,6 a 37,2), respectivamente. En modelos de regresión de Cox para el criterio de valoración principal de todos los inhibidores, el FVIII_r se asoció a una incidencia superior en un 87 % a la del FVIII_{dp} (razón de riesgos instantáneos, 1,87; IC del 95 % de 1,17 a 2,96). Esta asociación se observó sistemáticamente en el análisis multifactorial. En cuanto a los títulos altos de inhibidores, la razón de riesgos instantáneos fue de 1,69 (IC del 95 % de 0,96 a 2,98).

Reunión del grupo de expertos ad hoc

El PRAC tuvo en cuenta las opiniones expresadas por los expertos durante una reunión *ad hoc*. El grupo de expertos opinó que se habían tenido en cuenta las fuentes de datos disponibles relevantes. El grupo de expertos indicó que se necesitan más datos para determinar si existen diferencias clínicamente relevantes en la frecuencia de desarrollo de inhibidores entre los diferentes productos de factor VIII y que, en principio, estos datos deberían obtenerse por separado para cada producto, ya que será difícil generalizar el grado de inmunogenia entre las clases de productos (es decir, recombinantes frente a derivados del plasma).

Los expertos también coincidieron en que el grado de inmunogenia de los diferentes productos estaba descrito suficientemente en conjunto y que las modificaciones de la ficha técnica propuestas por el

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 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.

PRAC subrayaban la importancia clínica del desarrollo de inhibidores (en concreto, de títulos bajos en comparación con títulos altos), así como la frecuencia de «muy frecuentes» en los PNTP y de «poco frecuentes» en los PTP. Los expertos también propusieron estudios que pudieran caracterizar con mayor detalle las propiedades inmunógenas de los medicamentos con factor VIII (p. ej., estudios observacionales mecanísticos).

Discusión

El PRAC consideró que, al tratarse de un ensayo aleatorizado prospectivo, el estudio SIPPET evitaba muchas de las limitaciones de los estudios observacionales y basados en registros que se habían realizado hasta entonces para evaluar el riesgo de desarrollo de inhibidores en PNTP. Sin embargo, el PRAC considera que existen incertidumbres en cuanto a los resultados del estudio SIPPET que no permiten concluir que existe un mayor riesgo de desarrollo de inhibidores en los PNTP estudiados en este ensayo clínico tratados con productos de FVIIIr en comparación con FVIIIIdp, como se detalla a continuación:

- El análisis del estudio SIPPET no permite extraer conclusiones específicas para cada producto, ya que se refiere únicamente a un pequeño número de productos determinados con FVIII. El estudio no se diseñó y no tenía potencia suficiente para generar suficientes datos específicos de cada producto y, por tanto, no fue posible extraer conclusiones sobre el riesgo de desarrollo de inhibidores con cada producto. En concreto, solo 13 pacientes (10 % del grupo tratado con FVIII) recibieron un producto con FVIIIr de tercera generación. Sin embargo, a pesar de no disponerse de datos sólidos que respalden la existencia de riesgos diferenciales entre los productos con FVIIIr, no se pueden descartar estos riesgos, ya que se trata de una clase de productos heterogénea con diferencias en su composición y formulaciones. Por consiguiente, existe un alto grado de incertidumbre en torno a la extrapolación de los resultados del SIPPET a toda la clase de FVIIIr, en especial, a los productos de FVIIIr autorizados más recientemente que no se incluyeron en el ensayo SIPPET.
- El estudio SIPPET adolece de limitaciones metodológicas, y existen dudas concretas acerca de si el proceso de aleatorización (bloques de 2) pudo haber introducido un sesgo de selección en el estudio.
- También se observaron desviaciones del protocolo final y del plan de análisis estadístico. Las dudas estadísticas incluyen el hecho de que no se ha publicado ningún análisis principal predefinido y el hecho de que el estudio se detuviera de forma prematura tras la publicación del estudio RODIN, cuyos resultados indicaban que Kogenate FS podría asociarse a un mayor riesgo de formación de inhibidores. Aunque esto no pudo ser evitado, la finalización prematura de un ensayo abierto suscita la posibilidad de un sesgo introducido por los investigadores y la inflación de la probabilidad de detectar un efecto que no está presente.
- Las pautas de tratamiento en la UE difieren de las utilizadas en el estudio SIPPET. Por este motivo, se pone en duda el interés para la práctica clínica en la UE (y, por tanto, para los productos sujetos a este procedimiento). No se sabe a ciencia cierta si los resultados del estudio SIPPET pueden extrapolarse al riesgo de inhibidores en los PNTP en la práctica clínica actual en la UE, ya que la modalidad de tratamiento y la intensidad fueron supuestos factores de riesgo para el desarrollo de inhibidores en estudios anteriores. Cabe señalar que los RCP de la UE no incluyen la profilaxis modificada (como se define en el estudio SIPPET) como posología autorizada, y no está claro el efecto que puede tener el desequilibrio aparente en las otras combinaciones de modalidades de tratamiento no especificadas sobre los resultados del SIPPET. Por consiguiente, sigue sin conocerse si el mismo riesgo diferencial de desarrollo de

inhibidores observado en el estudio SIPPET sería aparente en las poblaciones de pacientes tratadas según la asistencia habitual en otros países en los que la modalidad de tratamiento (es decir, profilaxis primaria) es diferente de la empleada en el estudio. Los puntos de clarificación adicionales presentados por los autores del SIPPET no disipan totalmente esta incertidumbre.

Tras examinar los resultados del estudio SIPPET mencionados anteriormente, la bibliografía científica publicada y toda la información presentada por los TAC, así como las opiniones de los expertos vertidas en la reunión de expertos *ad hoc*, el PRAC ha llegado a las siguientes conclusiones:

- El desarrollo de inhibidores es un riesgo identificado con los productos con FVIII_{dp} y FVIII_r. Aunque los estudios clínicos de algunos productos concretos han identificado un número limitado de casos de desarrollo de inhibidores, en general, se trataba de estudios pequeños con limitaciones metodológicas o de estudios que no tenían un diseño adecuado para evaluar este riesgo.
- Los productos con FVIII son heterogéneos y no se puede descartar la verosimilitud de que existan tasas diferentes de desarrollo de inhibidores entre cada producto.
- Los diferentes estudios han identificado que el desarrollo de inhibidores es muy variable entre los productos, pero es dudoso que puedan hacerse comparaciones directas entre los resultados de los estudios debido a la diversidad de los métodos y de las poblaciones de pacientes con el tiempo.
- El estudio SIPPET no se diseñó para evaluar el riesgo de desarrollo de inhibidores con productos concretos e incluyó un reducido número de productos con FVIII. Dada la heterogeneidad entre los productos, existen dudas considerables acerca de la extrapolación de los resultados de estudios que únicamente han evaluado efectos de clase en productos específicos, sobre todo, en productos (algunos de ellos autorizados más recientemente) que no se incluyeron en esos estudios.
- Por último, el PRAC señaló que, hasta el momento, la mayoría de los estudios que evaluaron el riesgo diferencial de desarrollo de inhibidores entre las clases de productos con FVIII adolecen de una diversidad de limitaciones metodológicas potenciales y, basándose en los datos disponibles, consideró que no había pruebas claras y constantes que indicasen diferencias en el riesgo relativo entre las clases de productos con FVIII. En concreto, los resultados del estudio SIPPET, así como los resultados obtenidos en los ensayos clínicos individuales y los estudios observacionales incluidos en las respuestas del TAC, no son suficientes para confirmar diferencias constantes, estadística y clínicamente significativas, en el riesgo de inhibidores entre las clases de productos de FVIII_r y FVIII_{dp}.

Por todo lo expuesto, el PRAC recomendó las siguientes modificaciones de las secciones 4.4, 4.8 y 5.1 del RCP y de las secciones 2 y 4 del prospecto de los productos con FVIII indicados para el tratamiento y la profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (carencia congénita de factor VIII), detalladas a continuación:

- La sección 4.4 de la ficha técnica debe modificarse para incluir una advertencia sobre la importancia clínica que tiene la vigilancia de los pacientes para detectar el desarrollo de inhibidores del FVIII (en especial, advertencia sobre las consecuencias clínicas de títulos bajos, en comparación con títulos altos, de inhibidores).
- Con respecto a las secciones 4.8 y 5.1 del RCP, el PRAC indicó que varios productos con FVIII incluyen actualmente referencias a resultados de estudios que no permiten extraer conclusiones definitivas sobre el riesgo de inhibidores con cada producto concreto. Los datos

científicos indican que todos los productos con FVIII humano comportan un riesgo de desarrollo de inhibidores, por lo que se deberían eliminar estas declaraciones. Los datos disponibles respaldan que la frecuencia de desarrollo de inhibidores de FVIII se encuentra en la categoría de «muy frecuente» en los PNTP y de «poco frecuente» en los PTP; por tanto, el PRAC recomienda que los RCP reflejen estas frecuencias, salvo que los datos específicos de cada producto justifiquen lo contrario. En el caso de los productos cuya ficha técnica contenga la siguiente declaración relativa a los PNTP en la sección 4.2: «*Pacientes no tratados previamente. Aún no se han establecido la seguridad y la eficacia de {nombre (de fantasía)} en pacientes no tratados previamente. No se dispone de datos.* >»), no se debe aplicar la frecuencia anterior en los PNTP. En cuanto a la sección 5.1, deben eliminarse todas las referencias a los estudios sobre el desarrollo de inhibidores en PNTP y en PTP, salvo que los estudios se realizaran de conformidad con un plan de investigación pediátrica o que proporcionen pruebas contundentes de que la frecuencia de inhibidores es inferior a «*muy frecuente*» en los PNTP o es diferente de «*poco frecuente*» en los PTP (como se establece en los anexos del informe de evaluación del PRAC).

Además de la evaluación de la totalidad de las respuestas presentadas por el TAC en relación con susoctocog alfa (Obizur), el PRAC considera que el resultado de este procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 31 no se aplica a este producto, a la vista de la indicación de Obizur (hemofilia A adquirida debido a anticuerpos inhibidores del FVIII endógeno) y a la población destinataria diferente.

Relación riesgo/beneficio

Tras examinar los datos actuales del estudio SIPPET, los datos de los ensayos clínicos individuales y los estudios observacionales incluidos en las respuestas de los TAC y las opiniones vertidas por los expertos que participaron en la reunión de expertos *ad hoc*, el PRAC aceptó que las pruebas actuales no proporcionan pruebas claras y uniformes que demuestren diferencias estadística y clínicamente significativas en el riesgo de inhibidores entre los productos con FVIIIr y FVIII dp. No es posible extraer conclusiones acerca del papel del FVW en la protección frente al desarrollo de inhibidores.

Teniendo en cuenta que estos productos son heterogéneos, esto no impide que algunos productos concretos se asocien a un mayor riesgo de desarrollo de inhibidores en estudios de PNTP en curso o futuros.

Los estudios individuales han identificado una gran variedad de frecuencias de inhibidores en los PNTP entre los productos, y el estudio SIPPET no se diseñó para diferenciar entre los distintos productos de cada clase. Debido a las grandes diferencias en los métodos de estudio y en las poblaciones de pacientes que se han estudiado a lo largo del tiempo, y a los resultados irregulares entre los estudios, el PRAC señaló que la totalidad de las pruebas no respaldan la conclusión de que los medicamentos con factor VIII recombinante, como clase, tengan un mayor riesgo de desarrollo de inhibidores que la clase de medicamentos derivados del plasma.

Por otra parte, el PRAC advirtió que la información sobre el producto de varios medicamentos con FVIII contiene actualmente referencias a resultados de estudios que no permiten extraer conclusiones definitivas sobre el riesgo de inhibidores con cada producto concreto. Según las pruebas existentes, todos los productos con FVIII humano comportan un riesgo de desarrollo de inhibidores, en la categoría de frecuencia de «muy frecuente» en los PNTP y de «poco frecuente» en los PTP, por lo que el PRAC recomienda que los RCP reflejen estas frecuencias, salvo que los datos específicos de cada producto justifiquen lo contrario.

Por los motivos anteriores, el PRAC concluyó que la relación riesgo-beneficio de los productos con factor VIII indicados para el tratamiento y la profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A (carencia congénita de factor VIII) sigue siendo favorable, siempre que se apliquen los cambios acordados en la información sobre el producto (secciones 4.4, 4.8 y 5.1 del RCP).

Procedimiento de revisión

Tras la adopción de la recomendación del PRAC durante su reunión de mayo de 2017, el TAC LFB Biomedicaments expresó su desacuerdo con la recomendación inicial del PRAC.

Dados los motivos detallados expuestos por el TAC, el PRAC llevó a cabo una nueva evaluación de los datos disponibles en el contexto de la revisión.

Comentarios del PRAC sobre los motivos de la revisión

El estudio SIPPET no se diseñó para evaluar el riesgo de desarrollo de inhibidores con productos concretos e incluyó un reducido número de productos con FVIII. Dada la heterogeneidad entre los productos, existen dudas considerables acerca de la extrapolación de los resultados de estudios que únicamente han evaluado efectos de clase en productos específicos, sobre todo, en los productos (algunos de ellos autorizados más recientemente) que no se incluyeron en esos estudios. Los resultados del estudio SIPPET y los resultados obtenidos en los ensayos clínicos individuales y los estudios observacionales no son suficientes para confirmar diferencias constantes, estadística y clínicamente significativas, en el riesgo de inhibidores entre las clases de productos de FVIIIr y FVIII dp.

En general, el PRAC mantiene sus conclusiones de que la información normalizada sobre la frecuencia para los productos con FVIII en PNTP y PTP debe reflejarse en la sección 4.8 del RCP, salvo que se demuestre otra frecuencia para un medicamento concreto en estudios clínicos sólidos, cuyos resultados se resumirían en la sección 5.1.

Consulta a expertos

El PRAC consultó a una reunión de expertos *ad hoc* acerca de algunos de los aspectos que formaban parte de los motivos detallados presentados por LFB Biomedicaments.

El líneas generales, el grupo de expertos respaldó las conclusiones iniciales del PRAC y se mostró de acuerdo en que la información sobre el producto propuesta contenía un nivel de información adecuado para comunicar debidamente el riesgo de desarrollo de inhibidores a los médicos prescriptores y a los pacientes. No se recomendaron comunicaciones adicionales sobre factores de riesgo para el desarrollo de inhibidores al margen de la información sobre el producto ni medidas de minimización de riesgos adicionales.

El grupo también convino en que no debían incluirse en el RCP datos específicos sobre la frecuencia de inhibidores con cada producto, ya que los estudios disponibles no tienen potencia suficiente para extraer conclusiones precisas sobre la frecuencia absoluta para cada producto ni sobre la frecuencia relativa de inhibidores entre los productos.

Los expertos subrayaron que debe alentarse la colaboración entre el mundo académica, la industria y los organismos reguladores para recopilar datos armonizados mediante registros.

Conclusiones del PRAC

En conclusión, tras la evaluación inicial y el procedimiento de revisión, el PRAC mantiene su conclusión de que la relación riesgo-beneficio de los medicamentos que contienen factor VIII de la coagulación

recombinante y derivado del plasma humano sigue siendo favorable, siempre que se introduzcan los cambios acordados en la información sobre el producto (secciones 4.4, 4.8 y 5.1 de la ficha técnica).

El PRAC adoptó una recomendación el 1 de septiembre de 2017 que fue estudiada posteriormente por el CHMP, conforme al Artículo 107k de la Directiva 2001/83/CE.

Resumen general de la evaluación científica del PRAC

Considerando que:

- El PRAC examinó el procedimiento conforme al artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE, motivado por los datos de farmacovigilancia sobre los medicamentos que contienen factor VIII de la coagulación recombinante y derivado del plasma humano (ver Anexo I y Anexo A).
- El PRAC tuvo en cuenta la totalidad de los datos presentados acerca del riesgo de desarrollo de inhibidores con las clases de productos con FVIII recombinante y derivado del plasma en pacientes no tratados previamente (PNTP). Esto incluye la bibliografía científica publicada (estudio SIPPET⁶), los datos generados en ensayos clínicos individuales y en una serie de estudios observacionales presentados por los titulares de las autorizaciones de comercialización, incluidos los datos obtenidos en grandes estudios de cohortes multicéntricos, los datos presentados por las autoridades nacionales competentes de los Estados miembros de la UE, así como las respuestas proporcionadas por los autores del estudio SIPPET. El PRAC también examinó los motivos aducidos por LFB Biomedicaments en los que fundamentó su solicitud de revisión de la recomendación del PRAC y las opiniones de dos reuniones de expertos celebradas el 22 de febrero y el 3 de agosto de 2017.
- El PRAC señaló que el estudio SIPPET no se diseñó para evaluar el riesgo de desarrollo de inhibidores con productos concretos e incluyó un reducido número de productos con FVIII en total. Dada la heterogeneidad entre los productos, existen dudas considerables acerca de la extrapolación de los resultados de estudios que únicamente han evaluado efectos de clase en productos específicos, sobre todo, en los productos que no se incluyeron en esos estudios.
- El PRAC también tuvo en cuenta que los estudios realizados hasta el momento adolecen de diversas limitaciones metodológicas y, en resumidas cuentas, no existen pruebas claras y uniformes basadas en los datos disponibles que sugieran diferencias en los riesgos relativos entre las clases de productos con FVIII. En concreto, los resultados del estudio SIPPET y los resultados obtenidos en los ensayos clínicos individuales y los estudios observacionales incluidos en las respuestas del TAC, no son suficientes para confirmar diferencias constantes, estadística y clínicamente significativas, en el riesgo de inhibidores entre las clases de productos de FVIIIr y FVIII dp. Teniendo en cuenta que estos productos son heterogéneos, ello no impide que algunos productos concretos se asocien a un mayor riesgo de desarrollo de inhibidores en estudios de PNTP en curso o futuros.
- El PRAC indicó que la eficacia y la seguridad de los productos con factor VIII indicados para el tratamiento y la profilaxis de las hemorragias en pacientes con hemofilia A han quedado demostradas. Sobre la base de los datos disponibles, el PRAC consideró que está justificado actualizar la ficha técnica de los productos con FVIII: se debe modificar la sección 4.4 para incluir una advertencia sobre la importancia clínica de la vigilancia de los pacientes para detectar el desarrollo de inhibidores del FVIII. Con respecto a las secciones 4.8 y 5.1, el PRAC indicó que varios productos con FVIII incluyen actualmente referencias a resultados de

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

estudios que no permiten extraer conclusiones definitivas sobre el riesgo de inhibidores para productos concretos. Los resultados de los estudios clínicos que no sean suficientemente sólidos (p. ej., adolecen de limitaciones metodológicas) no deberían reflejarse en la información sobre el producto de los medicamentos con FVIII. El PRAC recomendó modificar en consecuencia la información sobre el producto. Además, según las pruebas existentes, todos los productos con FVIII humano comportan un riesgo de desarrollo de inhibidores, en la categoría de frecuencia de «muy frecuente» en los PNTF y de «poco frecuente» en los PTF, por lo que el PRAC recomendó que la información sobre el producto de estos medicamentos refleje estas frecuencias, salvo que los datos específicos de cada producto justifiquen lo contrario.

Por consiguiente, el PRAC concluyó que la relación riesgo-beneficio de los medicamentos que contienen factor VIII de la coagulación recombinante y derivado del plasma humano sigue siendo favorable y recomendó que se modificasen los términos de las autorizaciones de comercialización.

Dictamen del CHMP

Tras estudiar la recomendación del PRAC, el CHMP mostró su acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los motivos para la recomendación.