

**Prilog II.**

**Znanstveni zaključci**

## Znanstveni zaključci

Liječenje prirodne hemofilije trenutačno se temelji na preventivnoj ili prema potrebi, na zamjenskoj terapiji koagulacijskim faktorom VIII (FVIII). Zamjenska terapija faktorom VIII može se općenito razvrstati na dva velika razreda lijekova, one s faktorom VIII dobivenim iz plazme (pdFVIII) i s rekombinantnim faktorom VIII (rFVIII). U Europskoj uniji odobrena je primjena širokog raspona lijekova s faktorom VIII dobivenim iz plazme i s rekombinantnim faktorom VIII.

Glavna komplikacija u terapiji faktorom VIII je stvaranje IgG aloprotutijela (inhibitora) koja neutraliziraju aktivnost faktora VIII te uzrokuju gubitak kontrole nad krvarenjem. Liječenje bolesnika koji su razvili inhibitore potrebno je pažljivo prilagoditi pojedincu te je moguća rezistencija na terapiju.

Terapija faktorom VIII dobivenim iz plazme i rekombinantnim faktorom VIII može dovesti do razvoja inhibitora (ispitano metodom Nijmegen testa Bethesda i određeno kao  $\geq 0,6$  Bethesda jedinica (BU) za „nizak titar“ inhibitora i  $\geq 5$  BU za „visok titar“ inhibitora).

Do razvoja inhibitora u bolesnika s hemofilijom A koji dobivaju lijekove s faktorom VIII uglavnom dolazi u prethodno neliječenih bolesnika (PUP-ovi) ili minimalno liječenih bolesnika (MTP-ovi) tijekom prvih 50 dana izlaganja (ED) liječenju. Manja je vjerojatnost nastanka inhibitora u prethodno liječenih bolesnika (PTP-ovi).

Poznati čimbenici rizika za razvoj inhibitora mogu se grupirati prema čimbenicima povezanim s bolesnicima i s liječenjem:

- Čimbenici rizika povezani s bolesnicima uključuju mutaciju gena F8, težinu hemofilije, etnicitet, obiteljsku povijest razvoja inhibitora i možda građu HLA DR-a (ljudski leukocitni antigen DR).
- Čimbenici povezani s liječenjem uključuju intenzitet izloženosti, broj dana izlaganja liječenju, veću rizičnost liječenja prema potrebi u odnosu na profilaksu, osobito u kontekstu signala opasnosti kao što je trauma ili kirurški zahvat, a prvo liječenje u mlađoj životnoj dobi predstavlja veći rizik.

I dalje nije sigurno postoje li značajne razlike u pogledu rizika od razvoja inhibitora između različitih vrsta lijekova za zamjensku terapiju faktorom VIII. Biološki je vjerojatno da postoje različitosti između lijekova u svakom razredu lijekova s faktorom VIII te slijedom toga i razlike u rizicima između pojedinih lijekova. Razred lijekova s faktorom VIII dobivenim iz plazme sastoji se od lijekova s von Willebrandovim faktorom (VWF) ili bez njega, a oni s VWF-om sadržavaju različite razine VWF-a. Neka eksperimentalna ispitivanja ukazala su na ulogu VWF-a u sprječavanju antigen prezentirajućih stanica u prepoznavanju epitopa faktora VIII, čime se smanjuje imunogenost, iako je to i dalje spekulativno. Von Willebrandov faktor ne nalazi se u rekombinantnom faktoru VIII, ali postoji znatna heterogenost unutar razreda lijekova s rekombinantnim faktorom VIII, na primjer zbog različitih proizvodnih procesa i širokog raspona lijekova koje su različiti proizvođači proizveli tijekom posljednjih 20 godina. Ti različiti proizvodni procesi (uključujući korištenje različitih staničnih linija za izrađivanje lijekova s rekombinantnim faktorom VIII) može teoretski dovesti do razlika u imunogenosti.

U svibnju 2016. u časopisu *New England Journal of Medicine*<sup>1</sup> objavljeno je otvoreno randomizirano kontrolirano ispitivanje koje se bavilo incidencijom inhibitora u dvama razredima lijekova (s faktorom VIII dobivenim iz plazme u odnosu na lijekove s rekombinantnim faktorom VIII). Ovo ispitivanje, poznato kao SIPPET ispitivanje (Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers – ispitivanje inhibitora u male djece izložene lijekovima proizvedenima iz plazme), provedeno je kako bi se ocijenio relativni rizik od inhibitora u bolesnika liječenih faktorom VIII dobivenim iz plazme u odnosu na bolesnike liječene rekombinantnim faktorom VIII. Ispitivanje je pokazalo da je incidencija svih

<sup>1</sup> 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

inhibitora bila veća za 87 % u bolesnika liječenih lijekovima s rekombinantnim faktorom VIII u odnosu na one liječene lijekovima s faktorom VIII dobivenim iz plazme (koji su sadržavali VWF) (omjer rizika 1,87; 95 % CI, 1,17 do 2,96).

Njemački institut Paul-Ehrlich-pokrenuo je 6. srpnja 2016. postupak upućivanja na temelju članka 31. Direktive 2001/83/EZ na temelju farmakovigilancijskih podataka te zatražio od PRAC-a da ocijeni mogući utjecaj ispitivanja SIPPET na odobrenja za stavljanje u promet odgovarajućih lijekova s faktorom VIII te da izda preporuku o tome treba li ih zadržati, izmijeniti, obustaviti ili opozvati i treba li provesti mjere za smanjivanje rizika. Upućivanje je usmjereno na rizik od razvoja inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika.

Nastavno na nedavnu objavu ispitivanja SIPPET, od nositelja odobrenja za stavljanje u promet zatraženo je da ocijene mogući učinak rezultata ovog ispitivanja i druge relevantne sigurnosne podatke o razvoju inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika na odobrenja za stavljanje u promet njihovih lijekova s faktorom VIII, uključujući razmatranja o mjerama za smanjivanje rizika.

Vodeći autori ispitivanja SIPPET također su pozvani da odgovore na popis pitanja o metodama i nalazima ispitivanja te da svoje zaključke iznesu na plenarnoj sjednici PRAC-a u veljači 2017. PRAC je u donošenju zaključka također uzeo u obzir informacije koje su vodeći autori ispitivanja SIPPET dostavili tijekom upućivanja.

## **Klinička rasprava**

### *Objavljena opservacijska ispitivanja*

Nositelji odobrenja za stavljanje u promet pozivali su se u odgovorima na niz objavljenih opservacijskih ispitivanja (između ostalih, CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO) koja su nastojala ocijeniti sve razlike u pogledu rizika od razvoja inhibitora između razreda lijekova s faktorom VIII dobivenim iz plazme i s rekombinantnim faktorom VIII, kao i sve razlike u pogledu rizika od razvoja inhibitora između lijekova unutar razreda lijekova s rekombinantnim faktorom VIII.

Ta su ispitivanja imala različite rezultate te podliježu ograničenjima opservacijskih ispitivanja, osobito mogućoj pristranosti u odabiru. Rizik od razvoja inhibitora ovisi o više uzroka (pored mogućih specifičnih rizika lijeka), a takva ispitivanja nisu uvijek bila uspješna u prikupljanju informacija o relevantnim kovarijablama i odgovarajućoj prilagodbi analize. Rezidualni zbunjujući učinci neizbježno su doveli do znatne nesigurnosti. Nadalje, tijekom vremena došlo je do promjena u proizvodnim procesima pojedinih lijekova i promjena u režimima liječenja između centara, stoga isti uvjeti usporedbe lijekova nisu uvijek mogući. Ti čimbenici stvaraju poteškoće u kontroli takvih ispitivanja i tumačenju rezultata.

U ispitivanju CANAL<sup>2</sup> nisu utvrđeni dokazi o različitosti razreda, uključujući lijekove s faktorom VIII dobivenim iz plazme koji su sadržavali znatne količine von Willebrandova faktora; za „klinički relevantne“ inhibitore prilagođeni omjer rizika bio je 0,7 (95 % CI 0,4 do 1,1), a za inhibitore visokog titra ( $\geq 5$  BU) bio je 0,8 (95 % CI 0,4 do 1,3).

U ispitivanju RODIN/Pednet<sup>3</sup> također nisu utvrđeni dokazi o različitosti razreda u pogledu rizika od inhibitora između svih lijekova s faktorom VIII dobivenim iz plazme i s rekombinantnim faktorom VIII. Za „klinički relevantne“ inhibitore prilagođeni omjer rizika bio je 0,96 (95% CI 0,62 do 1,49), a za inhibitore visokog titra ( $\geq 5$  BU/ml) bio je 0,95 (95 % CI 0,56 do 1,61). Međutim, u ispitivanju su

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

<sup>3</sup> 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>

utvrđeni dokazi povećanog rizika od inhibitora (svih i visokog titra) kod druge generacije rekombinantnog faktora VIII oktokog alfa (lijekovi Kogenate FS / Helixate NexGen) u usporedbi s trećom generacijom rekombinantnog faktora VIII oktokog alfa (isključivo prema podacima za lijek Advate).

Slično ispitivanju RODIN/Pednet, u ispitivanju UKHCDO utvrđen je znatno povećan rizik od inhibitora (svih i visokog titra) za lijekove Kogenate FS / Helixate NexGen (druga generacija rekombinantnog faktora VIII) u usporedbi s lijekom Advate (treća generacija rekombinantnog faktora VIII). No to je postalo beznačajno nakon što su isključeni bolesnici iz Ujedinjene Kraljevine (također obuhvaćeni ispitivanjem RODIN/Pednet). Također su utvrđeni dokazi povećanog rizika povezanog s lijekom Refacto AF (još jedna treća generacija rekombinantnog faktora VIII) u usporedbi s lijekom Advate, ali samo za razvoj svih inhibitora. Kao i ispitivanje UKHCDO, ispitivanje FranceCoag također nije utvrdilo statistički značajan povećan rizik povezan s bilo kojim lijekom s rekombinantnim faktorom VIII u usporedbi s lijekom Advate nakon što su isključeni bolesnici iz Francuske (također obuhvaćeni ispitivanjem RODIN/Pednet).

Prije trenutačnog upućivanja zabilježeno je da je PRAC već razmatrao implikacije ispitivanja RODIN/Pednet, UKHCDO i FranceCoag za odobrenja za stavljanje u promet lijekova s faktorom VIII u EU-u. PRAC je 2013. zaključio da nalazi ispitivanja RODIN/Pednet nisu bili dostatno pouzdani da bi se mogao donijeti zaključak da su, u usporedbi s drugim lijekovima, lijekovi Kogenate FS / Helixate NexGen povezani s povećanim rizikom od razvoja inhibitora faktora VIII. PRAC je 2016. razmotrio nalaze meta-analize svih triju ispitivanja (ispitivanja RODIN/Pednet, UKHCDO i FranceCoag) te je ponovno zaključio da trenutačno dostupni dokazi ne potvrđuju da su lijekovi Kogenate Bayer / Helixate NexGen povezani s povećanim rizikom od razvoja inhibitora faktora VIII u usporedbi s drugim lijekovima s rekombinantnim faktorom VIII u prethodno neliječenih bolesnika.

#### *Ispitivanja koja su proveli nositelji odobrenja za stavljanje u promet*

Nositelji odobrenja za stavljanje u promet dostavili su analizu razvoja inhibitora niskog i visokog titra u prethodno neliječenih bolesnika s teškom hemofilijom A (faktor VIII < 1 %) iz svih kliničkih i opservacijskih ispitivanja njihovih lijekova, zajedno s kritičkom raspravom o ograničenjima tih ispitivanja.

Podatci su prikupljeni iz vrlo širokog raspona heterogenih ispitivanja različitih lijekova provedenih tijekom vremena. Većina je tih ispitivanja bila mala i nisu bila posebno osmišljena za procjenu rizika od razvoja inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika s teškom hemofilijom A. Ispitivanja su imala uglavnom jednu skupinu te ne pružaju podatke potrebne za provođenje komparativne analize (između lijekova s faktorom VIII dobivenim iz plazme i lijekova s rekombinantnim faktorom VIII u obliku usporedbe razreda ili unutar razreda lijekova s rekombinantnim faktorom VIII). Međutim, opće procjene stopa pojave inhibitora iz tih ispitivanja pojedinačnih lijekova uglavnom su u skladu s nalazima velikih opservacijskih ispitivanja.

U većim i relevantnijim ispitivanjima lijekova s faktorom VIII dobivenim iz plazme, zabilježene stope pojave inhibitora (često nije navedeno jesu li niskog ili visokog titra) bile su u rasponu od 3,5 % do 33 %, s većim dijelom u rasponu od 10 % do 25 %. Međutim, u mnogo slučajeva dostavljene su nedostatne informacije o metodama, populacijama bolesnika i prirodi inhibitora da bi se informacije mogle ocijeniti u kontekstu podataka objavljenih u skorije vrijeme. Za većinu lijekova s rekombinantnim faktorom VIII dostupne su novije i relevantnije informacije iz kliničkih ispitivanja na prethodno neliječenim bolesnicima. Raspon stopa pojave inhibitora u tim ispitivanjima kreće se od 15 % do 38 % za sve inhibitore te od 9 % do 22,6 % za inhibitore visokog titra, tj. u rasponu učestalosti „vrlo često“.

PRAC je također razmotrio privremene rezultate koje su nositelji odobrenja za stavljanje u promet dostavili iz ispitivanja u tijeku koja provode CSL (CRD019\_5001) i Bayer (Leopold KIDS, 13400, part B.).

Nadalje, PRAC je pregledao klinička ispitivanja i znanstvenu literaturu o *de novo* inhibitorima u prethodno liječenih bolesnika. Analiza je pokazala da je učestalost razvoja inhibitora u prethodno liječenih bolesnika znatno niža u odnosu na prethodno neliječene bolesnike. Dostupni podatci pokazali su da se u brojnim ispitivanjima, uključujući registar EUHASS (Iorio A, 2017<sup>4</sup>; Fischer K, 2015<sup>5</sup>), učestalost može razvrstati kao „manje česta“.

#### *Ispitivanje SIPPET*

Ispitivanje SIPPET bilo je otvoreno, randomizirano, multicentrično, multinacionalno ispitivanje koje je istraživalo incidenciju neutralizirajućih alo-protutijela u bolesnika s teškom prirođenom hemofilijom A (koncentracija faktora VIII u plazmi < 1 %) pri primjeni koncentrata faktora VIII dobivenog iz plazme ili rekombinantnog faktora VIII. Obuhvaćeni su bolesnici sa 42 lokacije koji su ispunjavali uvjete (< šest godina, muški, teška hemofilija A, prethodno neliječeni bilo kojim koncentratom faktora VIII ili samo minimalno liječeni komponentama krvi). Primarni i sekundarni ishodi procjenjivani u ispitivanju bili su incidencija svih inhibitora ( $\geq 0,4$  BU/ml), odnosno incidencija inhibitora visokog titra ( $\geq 5$  BU/ml).

Inhibitori su se razvili u 76 bolesnika, od kojih je 50 imalo inhibitor visokog titra ( $\geq 5$  BU). Inhibitori su se razvili u 29 od 125 bolesnika liječenih faktorom VIII dobivenim iz plazme (20 bolesnika imalo je inhibitor visokog titra) i u 47 od 126 bolesnika liječenih rekombinantnim faktorom VIII (30 bolesnika imalo je inhibitor visokog titra). Kumulativna incidencija svih inhibitora bila je 26,8 % (interval pouzdanosti od 95 % [CI], 18,4 do 35,2) za faktor VIII dobiven iz plazme i 44,5 % (95 % CI, 34,7 do 54,3) za rekombinantni faktor VIII; kumulativna incidencija inhibitora visokog titra bila je 18,6 % (95 % CI, 11,2 do 26,0) odnosno 28,4 % (95 % CI, 19,6 do 37,2). U modelima Coxove regresije za primarni ishod svih inhibitora rekombinantni faktor VIII bio je povezan s 87 % većom incidencijom u odnosu na faktor VIII dobiven iz plazme (omjer rizika 1,87; 95 % CI, 1,17 do 2,96). Ta je povezanost dosljedno zabilježena u multivarijabilnoj analizi. Za inhibitor visokog titra omjer rizika iznosio je 1,69 (95 % CI, 0,96 do 2,98).

#### *Ad hoc sastanak stručne skupine*

PRAC je tijekom *ad hoc* sastanka razmotrio stajališta stručnjaka. Mišljenje stručne skupine bilo je da su razmotreni relevantni i dostupni izvori podataka. Stručna je skupina navela da su potrebni dodatni podatci kako bi se ustanovilo postoje li klinički relevantne različitosti u učestalosti razvoja inhibitora između različitih lijekova s faktorom VIII te da bi takve podatke u načelu trebalo prikupljati za svaki lijek zasebno jer će biti teško donijeti općenite zaključke o stupnju imunogenosti na temelju različitih razreda lijekova (rekombinantni i dobiveni iz plazme).

Stručnjaci su također smatrali da je stupanj imunogenosti različitih lijekova u cijelosti primjereno opisan uz izmjene u sažetku opisa svojstava lijeka koje je PRAC predložio, u kojima je istaknuta klinička relevantnost razvoja inhibitora (osobito inhibitora niskog titra u odnosu na inhibitor visokog titra), kao i raspon učestalosti „vrlo često“ u prethodno neliječenih bolesnika i „manje često“ u

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> 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.

prethodno liječenih bolesnika. Stručnjaci su također predložili ispitivanja kojima bi se dodatno opisala imunogena svojstva lijekova s faktorom VIII (npr. mehanistička, opservacijska ispitivanja).

## **Rasprava**

PRAC je zaključio da je ispitivanje SIPPET, kao prospektivno randomizirano ispitivanje, izbjeglo mnoga ograničenja izvedbe opservacijskih ispitivanja i ispitivanja na temelju registra koja su do danas provedena radi procjene rizika od razvoja inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika. Međutim, PRAC smatra da u nalazima ispitivanja SIPPET postoje nejasnoće koje onemogućuju donošenje zaključka da postoji veći rizik od razvoja inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika koji su liječeni lijekovima s rekombinantnim faktorom VIII u odnosu na lijekove s faktorom VIII dobivenim iz plazme koji su ispitivani u ovom kliničkom ispitivanju, kako je objašnjeno u nastavku:

- Analiza ispitivanja SIPPET ne omogućuje donošenje specifičnih zaključaka o lijeku jer se odnosi samo na mali broj određenih lijekova s faktorom VIII. Izvedba i snaga ispitivanja nisu omogućili stvaranje dostatnih podataka specifičnih za lijek te stoga ni donošenje zaključaka o riziku od razvoja inhibitora za pojedine lijekove. Konkretno, samo je 13 bolesnika (10 % od skupine koja je primila faktor VIII) primilo treću generaciju lijeka s rekombinantnim faktorom VIII. Međutim, unatoč nedostatku pouzdanih dokaza koji podupiru razlike u pogledu rizika između lijekova s rekombinantnim faktorom VIII, ne mogu se isključiti razlike u rizicima jer je riječ o heterogenom razredu lijekova različitih sastava i formulacija. Stoga je prisutan visok stupanj nesigurnosti u pogledu ekstrapolacije nalaza ispitivanja SIPPET na cijeli razred lijekova s rekombinantnim faktorom VIII, osobito na lijekove s rekombinantnim faktorom VIII koji su nedavno odobreni i nisu obuhvaćeni ispitivanjem SIPPET.
- Ispitivanje SIPPET ima metodološka ograničenja, a posebno je nesigurno je li postupak randomizacije (veličina bloka = 2) doveo do pristranosti u odabiru.
- Također su postojala odstupanja od završnog protokola i plana statističke analize. Nedoumice u pogledu statistike odnose se na činjenicu da nije objavljena prethodno specificirana primarna analiza i činjenicu da je ispitivanje prekinuto u ranoj fazi nakon objave ispitivanja RODIN u kojem je navedeno da bi lijek Kogenate FS mogao biti povezan s povećanim rizikom od stvaranja inhibitora. Iako se to nije moglo spriječiti, prekid otvorenog ispitivanja u ranoj fazi ukazuje na mogućnost pristranosti ispitivača i povećanu vjerojatnost da se utvrdi nepostojeći učinak.
- Režimi liječenja u EU-u razlikuju se od onih u ispitivanju SIPPET. Stoga je upitna relevantnost za kliničku praksu u EU-u (prema tome i za lijekove koji podliježu tom postupku). Nije sigurno mogu li se nalazi ispitivanja SIPPET ekstrapolirati na rizik od inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika u trenutačnoj kliničkoj praksi u EU-u jer su modalitet i intenzitet liječenja u prethodnim ispitivanjima navedeni kao mogući čimbenici rizika za razvoj inhibitora. Važno je napomenuti da sažetci opisa svojstava lijekova u EU-u ne uključuju izmijenjenu profilaksu (kako je utvrđeno u ispitivanju SIPPET) kao odobreno doziranje te da nije jasan učinak očite neravnoteže neodređenih drugih kombinacija modaliteta liječenja na nalaze ispitivanja SIPPET. Stoga nije sigurno bi li razlike u pogledu rizika od razvoja inhibitora zabilježene u ispitivanju SIPPET bile vidljive u populacijama bolesnika na standardnom liječenju u drugim zemljama u kojima se modalitet liječenja (tj. primarna profilaksa) razlikuje od one u ispitivanju. Dodatna pojašnjenja koja su pružili autori ispitivanja SIPPET nisu u potpunosti uklonila tu nesigurnost.

Nakon što je razmotrio prethodno navedene rezultate ispitivanja SIPPET, objavljenu literaturu i sve informacije koji su nositelji odobrenja za stavljanje u promet dostavili, kao i stajališta stručnjaka iznesena na *ad hoc* sastanku stručne skupine, PRAC je zaključio sljedeće:

- Utvrđen je rizik od razvoja inhibitora kod lijekova s faktorom VIII dobivenim iz plazme i lijekova s rekombinantnim faktorom VIII. Iako je u kliničkim ispitivanjima pojedinih lijekova utvrđen ograničen broj slučajeva razvoja inhibitora, riječ je uglavnom o malim ispitivanjima s metodološkim ograničenjima ili ispitivanjima čija izvedba nije primjerena za procjenu tog rizika.
- Lijekovi s faktorom VIII su heterogeni te se ne može isključiti vjerojatnost različitih stopa razvoja inhibitora između pojedinih lijekova.
- U pojedinim ispitivanjima utvrđen je širok raspon razvoja inhibitora za različite lijekove, no izravna usporedivost rezultata ispitivanja je upitna jer su tijekom vremena korištene raznolike metode ispitivanja i populacije bolesnika.
- Ispitivanje SIPPET nije osmišljeno za procjenu rizika od razvoja inhibitora kod pojedinih lijekova te je uključivalo ograničen broj lijekova s faktorom VIII. Zbog heterogenosti između lijekova prisutna je znatna nesigurnost u pogledu ekstrapolacije nalaza ispitivanja koja su procjenjivala samo učinke razreda na pojedine lijekove, posebno na lijekove (uključujući nedavno odobrene lijekove) koji nisu obuhvaćeni tim ispitivanjima.
- Naposljetku, PRAC je napomenuo da do današnjeg dana većina ispitivanja koja procjenjuju razlike u pogledu rizika od razvoja inhibitora između razreda lijekova s faktorom VIII podliježe mnoštvu mogućih metodoloških ograničenja te smatra da ne postoje jasni i dosljedni dokazi koji na temelju dostupnih podataka ukazuju na različitosti u relativnom riziku između razreda lijekova s faktorom VIII. Točnije, nalazi ispitivanja SIPPET, kao i nalazi pojedinih kliničkih i opservacijskih ispitivanja navedeni u odgovorima nositelja odobrenja za stavljanje u promet nisu dostatni kako bi potvrdili bilo kakve statistički dosljedne i klinički značajne razlike u pogledu rizika od inhibitora između razreda lijekova s rekombinantnim faktorom VIII i lijekova s faktorom VIII dobivenim iz plazme.

S obzirom na sve prethodno navedeno, PRAC je preporučio ažuriranje dijelova 4.4., 4.8. i 5.1. sažetka opisa svojstava lijeka, kao i dijelova 2. i 4. upute o lijeku za lijekove s faktorom VIII indicirane za liječenje i profilaksu krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (prirođeni nedostatak faktora VIII) kako slijedi:

- Dio 4.4. sažetka opisa svojstava lijeka treba izmijeniti kako bi uključivao upozorenje o kliničkoj važnosti nadzora razvoja inhibitora faktora VIII u bolesnika (posebice upozorenje o kliničkim posljedicama inhibitora niskog titra u odnosu na inhibitore visokog titra).
- U pogledu dijelova 4.8. i 5.1. sažetka opisa svojstava lijeka, PRAC je primijetio da se za nekoliko lijekova s faktorom VIII trenutačno navodi upućivanje na podatke iz rezultata ispitivanja koja ne omogućuju donošenje konačnog zaključka o riziku od inhibitora za pojedine lijekove. Budući da dokazi ukazuju na to da kod svih lijekova s ljudskim faktorom VIII postoji rizik od razvoja inhibitora, takve izjave treba ukloniti. Dostupni podatci podupiru učestalost razvoja inhibitora faktora VIII unutar raspona učestalosti „vrlo često“ u prethodno neliječenih bolesnika i „manje često“ u prethodno liječenih bolesnika, stoga PRAC preporučuje da se sažetci opisa svojstava lijeka usklade s tim učestalostima, osim ako to nije opravdano s obzirom na podatke specifične za lijek. Za lijekove kod kojih je u dijelu 4.2. za prethodno neliječene bolesnike navedena sljedeća izjava: „< *Prethodno neliječeni bolesnici. Sigurnost i djelotvornost* {(Novoizumljeno) ime} u prethodno neliječenih bolesnika nisu još ustanovljene. Nema dostupnih podataka. >“, ne navodi se prethodno navedena učestalost za prethodno neliječene bolesnike. U pogledu dijela 5.1., treba ukloniti sva upućivanja na ispitivanja razvoja inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika i prethodno liječenih bolesnika, osim ako su ispitivanja provedena u skladu s Planom istraživanja u pedijatrijskoj populaciji ili ako ispitivanja

navode pouzdane dokaze o učestalosti inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika koja je manja od „vrlo često“ ili se za prethodno liječene bolesnike razlikuje od „manje često“ (kako je utvrđeno u prilogima izvješća o procjeni dokumentacije o lijeku PRAC-a).

Nastavno na procjenu svih odgovora koje je nositelj odobrenja za stavljanje u promet dostavio za susoktokog alfa (Obizur), PRAC je mišljenja da se ishod ovog postupka upućivanja iz članka 31. ne odnosi na ovaj lijek s obzirom na indikaciju lijeka Obizur (stečena hemofilija A uzrokovana inhibicijskim protutijelima na endogeni faktor VIII) i različitu ciljnu populaciju.

### **Omjer koristi i rizika**

Na temelju postojećih dokaza iz ispitivanja SIPPET, kao i podataka iz pojedinih kliničkih i opservacijskih ispitivanja koji su navedeni u odgovorima nositelja odobrenja za stavljanje u promet, te stajališta stručnjaka iznesenih na *ad hoc* sastanku stručne skupine, PRAC je donio zaključak da postojeći dokazi ne dokazuju na jasan i dosljedan način postojanje statistički i klinički značajne razlike u pogledu rizika od inhibitora između lijekova s rekombinantnim faktorom VIII i lijekova s faktorom VIII dobivenim iz plazme. Ne mogu se izvesti zaključci o ulozi von Willebrandova faktora u zaštiti od razvoja inhibitora.

Budući da je riječ o heterogenim lijekovima, to ne isključuje mogućnost da će pojedini lijekovi biti povezani s povećanim rizikom od razvoja inhibitora u tekućim ili budućim ispitivanjima na prethodno neliječenim bolesnicima.

U pojedinim ispitivanjima utvrđen je širok raspon učestalosti inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika za različite lijekove, a ispitivanje SIPPET nije bilo osmišljeno za razlikovanje pojedinačnih lijekova u razredima. S obzirom na veliku razliku metoda ispitivanja i populacija bolesnika koje su tijekom vremena ispitivane, te na nedosljednost nalaza između ispitivanja, PRAC je utvrdio da sveukupni dokazi ne podupiru zaključak da razred lijekova s rekombinantnim faktorom VIII predstavlja veći rizik za razvoj inhibitora u odnosu na razred lijekova dobivenih iz plazme.

Osim toga, PRAC je primijetio da se u informacijama o lijeku za nekoliko lijekova s faktorom VIII trenutačno navodi upućivanje na podatke iz rezultata ispitivanja koja ne omogućuju donošenje konačnog zaključka o riziku od inhibitora za pojedine lijekove. Budući da dokazi ukazuju na to da kod svih lijekova s ljudskim faktorom VIII postoji rizik od razvoja inhibitora unutar raspona učestalosti „vrlo često“ u prethodno neliječenih bolesnika i „manje često“ u prethodno liječenih bolesnika, PRAC preporučuje da se sažetci opisa svojstava lijeka usklade s tim učestalostima, osim ako to nije opravdano s obzirom na podatke specifične za lijek.

S obzirom na sve prethodno navedeno, PRAC je zaključio da omjer koristi i rizika za lijekove s faktorom VIII koji su indicirani za liječenje i profilaksu krvarenja u bolesnika s hemofilijom A (prirođeni nedostatak faktora VIII) ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije u lijeku unesu dogovorene izmjene (dijelovi 4.4., 4.8. i 5.1. sažetka opisa svojstava lijeka).

### **Postupak preispitivanja**

Nakon donošenja preporuke PRAC-a tijekom sastanka u svibnju 2017., nositelj odobrenja za stavljanje u promet LFB Biomedicaments izrazio je neslaganje s početnom preporukom PRAC-a.

Uzimajući u obzir detaljne razloge koje je naveo nositelj odobrenja za stavljanje u promet, PRAC je proveo novu procjenu dostupnih podataka u kontekstu preispitivanja.



## **Rasprava PRAC-a o razlozima za preispitivanje**

Ispitivanje SIPPET nije osmišljeno za procjenu rizika od razvoja inhibitora kod pojedinih lijekova te je uključivalo ograničen broj lijekova s faktorom VIII. Zbog heterogenosti između lijekova prisutna je znatna nesigurnost u pogledu ekstrapolacije nalaza ispitivanja koja su procjenjivala samo učinke razreda na pojedine lijekove, posebno na lijekove (uključujući nedavno odobrene lijekove) koji nisu obuhvaćeni tim ispitivanjima. Nalazi ispitivanja SIPPET, kao i nalazi pojedinih kliničkih i opservacijskih ispitivanja nisu dostatni kako bi potvrdili bilo kakve statistički dosljedne i klinički značajne razlike u pogledu rizika od inhibitora između razreda lijekova s rekombinantnim faktorom VIII i lijekova s faktorom VIII dobivenim iz plazme.

Ukupno gledano, PRAC ostaje pri zaključku da je u dijelu 4.8. sažetka opisa svojstava lijeka potrebno navesti standardizirane informacije o učestalosti za lijekove s faktorom VIII u prethodno neliječenih bolesnika i prethodno liječenih bolesnika, osim ako se za određeni lijek ne dokaže drugi raspon učestalosti u pouzdanim kliničkim ispitivanjima, sa sažetcima rezultata navedenima u dijelu 5.1.

### **Stručno savjetovanje**

PRAC se savjetovao na *ad hoc* sastanku stručne skupine o nekim aspektima koji su bili dio detaljnih razloga koje je podnio LFB Biomedicaments.

Ukupno gledano, stručna skupina poduprla je početne zaključke PRAC-a te je donijela zaključak da je u predloženim informacijama o lijeku navedena dostatna razina informacija kako bi se propisivače lijeka i bolesnike na odgovarajući način izvijestilo o riziku od razvoja inhibitora. Osim informacija o lijeku, nije preporučena dodatna komunikacija o faktorima rizika za razvoj inhibitora ni o dodatnim mjerama za smanjivanje rizika.

Skupina je također donijela zaključak da u sažetku opisa svojstava lijeka ne treba navoditi podatke o učestalosti inhibitora specifične za svaki pojedini lijek jer dostupna ispitivanja nisu primjerene snage za donošenje točnih zaključaka o apsolutnoj učestalosti svakog lijeka ni o relativnoj učestalosti inhibitora između lijekova.

Stručnjaci su istaknuli da treba poticati suradnju između akademske zajednice, industrijskog sektora i regulatora kako bi se putem registara prikupili usklađeni podatci.

### **Zaključci PRAC-a**

Kao zaključak, nastavno na početnu procjenu i postupak preispitivanja, PRAC ostaje pri zaključku da omjer koristi i rizika za lijekove s faktorom VIII dobivene iz ljudske plazme i lijekove s rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII ostaje povoljan pod uvjetom da se u informacije u lijeku unesu dogovorene izmjene (dijelovi 4.4., 4.8. i 5.1. sažetka opisa svojstava lijeka).

PRAC je 1. rujna 2017. usvojio preporuku koju je zatim razmatrao CHMP u skladu s člankom 107. točkom (k) Direktive 2001/83/EZ.

### **Cjelokupan sažetak znanstvene procjene PRAC-a**

Budući da:

- PRAC je razmotrio postupak u skladu sa člankom 31. Direktive 2001/83/EZ iz podataka za farmakovigilanciju za lijekove s faktorom VIII dobivene iz ljudske plazme i lijekove s rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII (vidi prilog I. i Prilog A).
- PRAC je pregledao sve dostavljene podatke u pogledu rizika od razvoja inhibitora u prethodno neliječenih bolesnika za razrede lijekova s rekombinantnim faktorom VIII i faktorom VIII

dobivenim iz plazme. To obuhvaća objavljenu literaturu (ispitivanje SIPPET<sup>6</sup>), podatke izrađene u pojedinim kliničkim ispitivanjima i niz opservacijskih ispitivanja koje su dostavili nositelji odobrenja za stavljanje u promet, uključujući podatke izrađene u velikim multicentričnim kohortnim ispitivanjima, podatke koje su dostavila nacionalna nadležna tijela država članica, kao i odgovore koje su pružili autori ispitivanja SIPPET. PRAC je također razmotrio razloge koje je LFB Biomedicaments podnio kao osnovu zahtjeva za preispitivanje preporuke PRAC-a i stajališta iznesena na dvama sastancima stručne skupine održanima 22. veljače i 3. kolovoza 2017.

- PRAC je napomenuo da ispitivanje SIPPET nije osmišljeno za procjenu rizika od razvoja inhibitora kod pojedinih lijekova te je ukupno uključivalo ograničen broj lijekova s faktorom VIII. Zbog heterogenosti između lijekova prisutna je znatna nesigurnost u pogledu ekstrapolacije nalaza ispitivanja koja su procjenjivala samo učinke razreda na pojedine lijekove, a posebno na lijekove koji nisu obuhvaćeni tim ispitivanjima.
- PRAC je također zaključio da do danas provedena ispitivanja podliježu mnoštvu metodoloških ograničenja te da, ukupno gledano, ne postoje jasni i dosljedni dokazi koji na temelju dostupnih podataka ukazuju na različitosti u relativnom riziku između razreda lijekova s faktorom VIII. Točnije, nalazi ispitivanja SIPPET, kao i nalazi pojedinih kliničkih i opservacijskih ispitivanja navedeni u odgovorima nositelja odobrenja za stavljanje u promet nisu dostatni kako bi potvrdili bilo kakve statistički dosljedne i klinički značajne razlike u pogledu rizika od inhibitora između razreda lijekova s rekombinantnim faktorom VIII i lijekova s faktorom VIII dobivenim iz plazme. Budući da je riječ o heterogenim lijekovima, to ne isključuje mogućnost da će pojedini lijekovi biti povezani s povećanim rizikom od razvoja inhibitora u tekućim ili budućim ispitivanjima na prethodno neliječenim bolesnicima.
- PRAC je napomenuo da je utvrđena djelotvornost i sigurnost lijekova s faktorom VIII koji su indicirani za liječenje i profilaksu krvarenja u bolesnika s hemofilijom A. Na temelju dostupnih podataka, PRAC je zaključio da je potrebno ažuriranje sažetka opisa svojstava lijeka za lijekove s faktorom VIII. Dio 4.4. treba izmijeniti kako bi uključivao upozorenje o kliničkoj važnosti nadzora razvoja inhibitora faktora VIII u bolesnika. U pogledu dijelova 4.8. i 5.1., PRAC je primijetio da se za nekoliko lijekova s faktorom VIII trenutačno navodi upućivanje na podatke iz rezultata ispitivanja koji ne omogućuju donošenje konačnog zaključka o riziku od inhibitora za pojedine lijekove. Rezultate kliničkih ispitivanja koja nisu dostatno pouzdana (npr. koja podliježu metodološkim ograničenjima) treba izostaviti iz informacija o lijeku za lijekove s faktorom VIII. Sukladno tome, PRAC je preporučio izmjene informacija o lijeku. Osim toga, budući da dokazi ukazuju na to da kod svih lijekova s ljudskim faktorom VIII postoji rizik od razvoja inhibitora unutar raspona učestalosti „vrlo često“ u prethodno neliječenih bolesnika i „manje često“ u prethodno liječenih bolesnika, PRAC je preporučio da se informacije o lijeku za te lijekove usklade s tim učestalostima, osim ako to nije opravdano s obzirom na podatke specifične za lijek.

Stoga je PRAC zaključio da omjer koristi i rizika za lijekove s faktorom VIII dobivene iz ljudske plazme i lijekove s rekombinantnim koagulacijskim faktorom VIII ostaje povoljan te je preporučio izmjene uvjeta odobrenja za stavljanje lijekova u promet.

---

<sup>6</sup> 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

## **Mišljenje CHMP-a**

Nakon što je pregledao preporuku PRAC-a, CHMP je suglasan s općim znanstvenim zaključcima i razlozima za preporuku PRAC-a.