

## **II. melléklet**

### **Tudományos következtetések**

## Tudományos következtetések

A kongenitális haemophilia kezelése jelenleg a VIII-as véralvadási faktorról (FVIII) végzett, profilaktikus vagy szükség szerinti helyettesítő terápián alapul. Az FVIII helyettesítő terápiát alapvetően a készítmények két széleskörű osztályára lehet felosztani: plazmából kivont (pdFVIII) és rekombináns (rFVIII) FVIII. Az Európai Unióban számtalan különböző pdFVIII és rFVIII készítmény van forgalomban.

Az FVIII-kezelés fő szövődménye az IgG alloantitestek (inhibitorok) megjelenése, amelyek semlegesítik az FVIII hatását, ezáltal a vérzés kontrolljának elvesztését eredményezik. Gondos, egyéni menedzselést igényel azoknak a betegeknek a kezelése, akiknél inhibitorok alakultak ki, és ezek a betegek rezisztensek lehetnek a terápiára.

A pdFVIII- és rFVIII-kezelés egyaránt inhibitorok kialakulásához vezethet (a Bethesda-vizsgálat Nijmegen-módszerével vizsgálták, és  $\geq 0,6$  Bethesda-egységben (BU) állapították meg az inhibitorok „alacsony titerét”,  $>5$  BU-ban pedig az inhibitorok „magas titerét”).

Az FVIII-készítményeket kapó, haemophilia A-ban szenvedő betegeknek leginkább a korábban nem kezelt betegeknek vagy minimálisan kezelt betegeknek (akik a kezelés első 50 napján belül vannak) alakulnak ki inhibitorok. Kevésbé valószínű az inhibitorok megjelenése a korábban kezelt betegeknek.

Az inhibitorképződés ismert kockázati tényezőit beteggel kapcsolatos és kezeléssel kapcsolatos tényezőkre lehet felosztani:

- A beteggel kapcsolatos kockázati tényezők közé tartozik az F8 génmutáció típusa, a haemophilia súlyossága, az etnikai hovatartozás, a családi kórelőzményben szereplő inhibitorképződés, valamint a lehetséges HLA-DR (humán leukocita antigén - D-antigénnel kapcsolatos) tulajdonság.
- A kezeléssel kapcsolatos tényezők közé tartozik az expozíció intenzitása, az expozíciós napok száma, a profilaxisnál nagyobb kockázatot jelentő, szükség szerinti kezelés, különösen az olyan veszélyjelek esetében, mint a trauma vagy műtét, illetve a fiatal életkor az első kezeléskor magasabb kockázatot jelent.

Hogy vajon jelentős különbség van-e az inhibitorképződés kockázatában az FVIII helyettesítő készítmények különböző típusai között, továbbra is bizonytalan. Az egyes FVIII osztályokban a készítmények közötti különbségek és ennek következtében az egyes készítmények kockázatának eltérései biológiailag valószínűek. A pdFVIII osztály von Willebrand-faktort (VWF) tartalmazó és nem tartalmazó készítményekből állnak, és a VWF-tartalmú készítményekben a VWF-szintek eltérőek. Egyes kísérleti vizsgálatok arra utaltak, hogy a VWF szerepet játszik az FVIII-epitópok antigén-prezentáló sejtek általi felismerés elleni védelmében, ezáltal csökkenti az immunogenitást, bár ez még elméleti. A VWF nincs jelen az rFVIII-készítményekben, azonban jelentős heterogenitás figyelhető meg az rFVIII osztályon belül, például a különböző alkalmazott gyártási folyamatok miatt, és az elmúlt 20 évben számos készítményt állítottak elő különböző gyártók. Ezek az eltérő gyártási folyamatok (beleértve az rFVIII készítmények előállításához használt, különböző sejtvonalakat) elméletben különböző immunogenitást eredményezhetnek.

2016 májusában egy nyílt elrendezésű, randomizált, kontrollált vizsgálatot publikáltak a New England Journal of Medicine című folyóiratban<sup>1</sup>, amelynek célja a két csoport (pdFVIII és rFVIII) esetében az inhibitorok előfordulási gyakoriságának meghatározása volt. Ezt a vizsgálatot, amely a SIPPET vizsgálat nevet kapta („Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers”; az inhibitorok vizsgálata plazmakészítményeknek kitett kisgyermeknek), azért végezték, hogy értékeljék az

<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

inhibitorok relatív kockázatát a pdFVIII készítményekkel kezelt betegeknek az rFVIII készítményekkel összehasonlítva. Azt találták, hogy az rFVIII készítményekkel kezelt betegeknek 87%-kal magasabb volt az összes inhibitor gyakorisága, mint a (VWF-et tartalmazó) pdFVIII készítményekkel kezeltéknél (relatív házárd 1,87; 95% CI 1,17-2,96).

2016. július 6-án a német Paul-Ehrlich-Institut a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti, a farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást kezdeményezett, és felkérte a PRAC-ot, hogy vizsgálja meg a SIPPET vizsgálat eredményeinek lehetséges hatását a releváns FVIII készítmények forgalomba hozatali engedélyeire, és fogalmazza meg ajánlását arra vonatkozóan, hogy azokat fenntartsák, módosítsák, felfüggeszék vagy visszavonják-e, illetve be kell-e vezetni kockázatcsökkentő intézkedéseket. A betérjesztés a korábban nem kezelt betegeknek jelentkező inhibitorképződés kockázatára összpontosít.

A SIPPET vizsgálatról szóló, friss közlemény mellett a forgalombahozatali engedély jogosultjait arra kérték, hogy vizsgálják meg ezen tanulmány eredményeinek és a korábban nem kezelt betegeknek jelentkező inhibitorképződésre vonatkozó bármely egyéb, releváns biztonságossági adat lehetséges hatását az FVIII készítményük forgalombahozatali engedélyére, beleértve a kockázatminimalizáló intézkedések mérlegelését.

A SIPPET vizsgálat vezető szerzőit szintén meghívták, hogy válaszoljanak egy sor kérdésre a vizsgálati módszerekkel és eredményekkel kapcsolatosan és mutassák be a következtetéseiket a PRAC 2017 februári plenáris ülésén. A döntéshozatal során a PRAC figyelembe vette a SIPPET vizsgálat vezető szerzői által a betérjesztés során benyújtott információkat is.

## ***Klinikai megbeszélés***

### *Publikált megfigyeléses vizsgálatok*

A forgalombahozatali engedély jogosultjainak válaszai számos publikált megfigyeléses vizsgálatra (többek között a CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO) hivatkoztak, amelyekben az inhibitorképződés esetlegesen eltérő kockázatát kísérelték meg értékelni a pdFVIII és rFVIII készítmények osztályai között, valamint az inhibitorképződés esetlegesen eltérő kockázatát az rFVIII osztályon belüli készítmények között.

Ezek a vizsgálatok különböző eredményekhez vezettek, és a megfigyeléses vizsgálatok korlátai, és különösen lehetséges kiválasztási elfogultság jellemzik azokat. Az inhibitorképződés kockázata több tényezős (a vélelmezett készítményspecifikus kockázatoktól eltekintve), és az ilyen vizsgálatok nem mindig voltak képesek információkat gyűjteni a releváns kovariánsokról, valamint megfelelő módon testre szabni az elemzéseket; a fennmaradó zavaró tényezők elkerülhetetlenül jelentős bizonytalanságot képeznek. Továbbá idővel módosult az egyes készítmények gyártási folyamata és változott a kezelési rend a centrumokban, ezért a „hasonlót a hasonlóval” összehasonlítás a készítmények között nem mindig lehetséges. Ezek a tényezők uralják az ilyen vizsgálatokat, és az eredmények értelmezése kihívást jelent.

A CANAL vizsgálat<sup>2</sup> nem talált bizonyítékot az osztályok közötti eltérésre, beleértve a jelentős mennyiségű von Willebrand-faktort tartalmazó pdFVIII készítményeket; a „klinikailag releváns” inhibitorok vonatkozásában a módosított relatív házárd 0,7 (95% CI 0,4-1,1) volt, a magas titerű inhibitorok ( $\geq 5$  BU) esetében pedig 0,8 (95% CI 0,4-1,3).

---

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

A RODIN/Pednet vizsgálat<sup>3</sup> sem talált bizonyítékot az osztályok közötti eltérésre az inhibitorok kockázatát illetően az összes pdFVIII és az összes rFVIII között; a „klinikailag releváns” inhibitorok vonatkozásában a módosított relatív hazard 0,96 (95% CI 0,62-1,49) volt, a magas titerű inhibitorok ( $\geq 5$  BU/ml) esetében pedig 0,95 (95% CI 0,56-1,61). Azonban a vizsgálat igazolta az inhibitorok fokozott kockázatát (összes és magas titerűek) a második generációs rFVIII alfa-oktokog (Kogenate FS/Helixate NexGen) esetében a harmadik generációs rFVIII alfa-oktokoghoz képest (amelyet kizárólag az Advate-ra vonatkozó adatok vezettek).

Hasonlóan a RODIN/Pednet vizsgálatához, az UKHCDO vizsgálat igazolta az inhibitorok szignifikáns, fokozott kockázatát (összes és magas titerűek) a Kogenate FS/Helixate NexGen (második generációs rFVIII) esetében az Advate-hoz (harmadik generációs rFVIII) képest. Bár ez nem szignifikánssá vált, amikor a (RODIN/Pednet vizsgálatba is bevont) brit betegeket kizárták. Bizonyíték volt a fokozott kockázatra a Refacto AF (egy másik, harmadik generációs rFVIII) esetében is az Advate-hoz képest, azonban csak az összes inhibitorképződés tekintetében. Az UKHCDO vizsgálatához hasonlóan a FranceCoag vizsgálat sem talált statisztikailag szignifikáns, fokozott kockázatot bármely rFVIII készítménnyel kapcsolatban az Advate-tal összehasonlítva, ha a (RODIN/Pednet vizsgálatban is résztvevő) francia betegeket kizárták.

A jelenlegi betérjesztést megelőzően megjegyezték, hogy a PRAC már figyelembe vette a RODIN/Pednet, az UKHCDO és a FranceCoag vizsgálatokat az FVIII készítmények uniós forgalombahozatali engedélyével kapcsolatosan. 2013-ban a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a RODIN/Pednet eredmények nem kellően szilárdak annak a következtetésnek az alátámasztásához, miszerint a Kogenate FS/Helixate NexGen esetén a többi készítményhez képest magasabb a kockázata a VIII-as faktor inhibitorok kialakulásának. 2016-ban a PRAC megvizsgálta a három vizsgálat (RODIN/Pednet, UKHCDO és FranceCoag vizsgálatok) metaanalízisének eredményeit, és ismételten arra a következtetésre jutott, hogy a jelenleg rendelkezésre álló bizonyítékok nem erősítik meg, hogy a Kogenate Bayer/Helixate NexGen a VIII-as faktor inhibitorok kialakulásának magasabb kockázatával társul a többi rekombináns VIII-as faktor készítménnyel összehasonlítva korábban nem kezelt betegeknél.

#### *A forgalombahozatali engedély jogosultjai által szponzorált vizsgálatok*

A forgalombahozatali engedély jogosultjai az alacsony és magas titerű inhibitorok kialakulásának elemzését nyújtotta be korábban nem kezelt, súlyos haemophilia A-ban (FVIII < 1%) szenvedő betegek esetében a készítményekkel végzett, összes klinikai vizsgálatból és megfigyeléses vizsgálatból, az ezen vizsgálatok korlátaira vonatkozó, kritikus megbeszéléssel együtt.

Az adatok a készítmények és az idő tekintetében nagyon sok, heterogén vizsgálatból származtak. A vizsgálatok közül több kisméretű volt és nem kifejezetten arra tervezték, hogy az inhibitorok kockázatát értékeljék a súlyos haemophilia A-ban szenvedő, korábban nem kezelt betegeknél. A vizsgálatok többségében egykarúak voltak és nem szolgáltatott adatokat az összehasonlító elemzés elvégzéséhez (a pdFVIII és rFVIII között az osztályok összehasonlításához, illetve az rFVIII osztályon belül). Azonban az inhibitorok arányának általános becsült értékei ezekből a vizsgálatokból az egyes készítmények vonatkozásában hozzávetőleg összhangban állnak a nagyméretű megfigyeléses vizsgálatok eredményeivel.

A pdFVII készítményekkel végzett, nagyobb és relevánsabb vizsgálatok esetében a megfigyelt inhibitorarányok (gyakran a magas vagy alacsony titer jelölése nélkül) 3,5-33% között mozogtak, többségében 10-25% körül voltak. Ugyanakkor sok esetben kevés információ állt rendelkezésre a módszerekről a betegcsoportokról és az inhibitorok természetéről, hogy az információkat a frissebb

<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>

publikált adatok kontextusában értékeljük. A legtöbb rFVIII készítmény esetében újabb és relevánsabb információk állnak rendelkezésre a korábban nem kezelt betegekkel végzett klinikai vizsgálatokból. Ezekben a vizsgálatokban az inhibitorok aránya 15-38% között mozgott az összes inhibitor, illetve 9-22,6% között a magas titerű inhibitorok esetében; azaz a „nagyon gyakori” tartományon belül.

A PRAC továbbá megvizsgálta a forgalombahozatali engedély jogosultjai által a folyamatban lévő vizsgálatokból benyújtott, köztes eredményeket a CSL-től (CRD019\_5001) és a Bayertől (Leopold KIDS, 13400, part B.).

Továbbá a PRAC tanulmányozta a klinikai vizsgálatokat és a tudományos szakirodalmat a korábban kezelt betegeknél jelentkező, *de novo* inhibitorokkal kapcsolatosan. Az elemzés az igazolta, hogy az inhibitorképződés gyakorisága jóval alacsonyabb a korábban kezelt betegeknél, mint a korábban nem kezelt betegeknél. A rendelkezésre álló adatok azt mutatták, hogy számos vizsgálatban, beleértve az EUHASS regisztret (Iorio A, 2017<sup>4</sup>; Fischer K, 2015<sup>5</sup>), a gyakoriság „nem gyakoriként” jelölhető meg.

#### *A SIPPET vizsgálat*

A SIPPET vizsgálat egy nyílt elrendezésű, randomizált, multicentrikus, multinacionális vizsgálat volt, amelyben a semlegesítő alloantitestek gyakoriságát tanulmányozták a súlyos, kongenitális haemophilia A-ban szenvedő (plazma FVIII koncentráció < 1%) betegeknél pdFVIII vagy rFVIII koncentrátumok alkalmazása esetén. Az alkalmas betegeket (<6 éves, fiú, súlyos haemophilia A, korábban semmilyen FVIII koncentrátummal nem kezelték vagy csak minimális kezelést kapott vérkomponensekkel) 42 helyszínen vonták be a vizsgálatba. A vizsgálatban értékelt, primer és szekunder kimenetel az összes inhibitor ( $\geq 0,4$  BU/ml) gyakorisága, illetve a magas titerű inhibitorok ( $\geq 5$  BU/ml) gyakorisága volt.

Inhibitorok 76 betegnél alakultak ki, akik közül 50-nél magas titerű inhibitorok ( $\geq 5$  BU/ml) jelentek meg. A pdFVIII készítményekkel kezelt 125 beteg közül 29-nél (20 betegnél voltak magas titerű inhibitorok), az rFVIII készítményekkel kezelt 126 beteg közül pedig 47-nél jelentek meg inhibitorok (30 betegnél voltak magas titerű inhibitorok). Az összes inhibitor kumulatív gyakorisága 26,8% volt (95%-os konfidencia intervallum [CI], 18,4-35,2) a pdFVIII esetében és 44,5% (95% CI, 34,7-54,3) az rFVIII esetében; a magas titerű inhibitorok kumulatív gyakorisága 18,6% (95% CI, 11,2-26,0), illetve 28,4% (95% CI, 19,6-37,2) volt. Az összes inhibitor primer végpontja esetében a Cox regressziós modellekben az rFVIII készítmények 87%-kal magasabb gyakorisággal társultak, mint a pdFVIII (relatív házárd 1,87; 95% CI 1,17-2,96). Ez az összefüggés következetesen megfigyelhető volt a többváltozós elemzésben. A magas titerű inhibitorok esetében a relatív házárd 1,69 volt (95% CI 0,96-2,98).

#### *Ad hoc szakértői csoport ülése*

A PRAC figyelembe vette a szakértők által egy *ad hoc* ülésen kifejtett nézeteket. A szakértői csoport azon a véleményen volt, hogy a releváns, rendelkezésre álló adatforrásokat figyelembe vették. A szakértői csoport azt javasolta, hogy további adatokra van szükség annak meghatározására, hogy van-e klinikailag releváns különbség az inhibitorképződés gyakoriságát illetően a különböző VIII-as faktor készítmények között, és hogy – elvben – az ilyen adatokat külön-külön kellene gyűjteni az egyes készítmények vonatkozásában, mivel az immunogenitás mértéke nehezen általánosítható a készítmények osztályai között (vagyis rekombináns kontra plazmából kivont).

<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, Rousset-Robert V, Serban M, Tagliaferri A, Windyga J, Zanoni 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 F, Calizzani G, Gatt A, Lambert T, Windyga J, Iorio A, Gilman E, Makris M; EUHASS participants. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost*. 2015 May; 113(5): 968-75. doi: 10.1160/TH14-10-0826. Epub 2015 Jan 8.

A szakértők abban is egyetértettek, hogy a különböző készítmények immunogenitásának mértékét összességében megfelelően írták le az alkalmazási előírás PRAC által javasolt módosításaival, hangsúlyozva az inhibitorképződés klinikai relevanciáját (különösen az alacsony titerű inhibitorok magas titerűekkel való összehasonlítása), valamint korábban nem kezelt betegeknél a „nagyon gyakori”, korábban kezelt betegeknél pedig a „nem gyakori” gyakoriságot. A szakértők vizsgálatokat is javasoltak, amelyek tovább karakterizálhatnák a VIII-as faktor készítmények immunogén jellemzőit (például mechanisztikus, megfigyeléses vizsgálatok).

## **Megbeszélés**

A PRAC úgy vélte, hogy a SIPPET vizsgálat prospektív, randomizált vizsgálatként elkerülte az azokra megfigyeléses és regiszter alapú vizsgálatokra jellemző, számos tervezési korlátot, amelyeket eddig a korábban nem kezelt betegeknél az inhibitorképződés kockázatának értékelésére végeztek.

Ugyanakkor a PRAC azon a véleményen van, hogy olyan bizonytalanságok állnak fenn a SIPPET vizsgálat eredményeivel kapcsolatban, amelyek eleve kizárják azt a következtetést, hogy magasabb lenne az inhibitorképződés kockázata a korábban nem kezelt betegeknél rFVIII készítmények esetén, mint a vizsgálatban tanulmányozott pdFVIII készítmények esetén az alábbiakban részletezettek szerint:

- A SIPPET elemzés nem teszi lehetővé készítményspecifikus következtetések levonását, mivel csupán bizonyos, kis számú FVIII készítményt érint. A vizsgálatot nem arra tervezték és statisztikai ereje nem volt megfelelő ahhoz, hogy elégséges készítményspecifikus adatokat generáljon, és így következtetést lehessen levonni az inhibitorképződés kockázatára vonatkozóan az egyes készítmények esetében. Nevezetesen csupán 13 beteg (az FVIII kar 10%-a) kapott harmadik generációs rFVIII készítményt. Ugyanakkor az rFVIII készítmények között eltérő kockázatokat alátámasztó, szilárd bizonyítékok hiánya ellenére a kockázatok eltérése nem zárható ki, mivel ez egy heterogén gyógyszerosztály eltérő összetétellel és gyógyszerformákkal. Ezért nagyfokú a bizonytalanság a SIPPET eredményeinek az egész rFVIII osztályra történő extrapolációját illetően, különösen az utóbb engedélyezett rFVIII készítmények esetében, amelyek nem szerepeltek a SIPPET vizsgálatban.
- A SIPPET vizsgálat módszertani korlátokkal bír, különös bizonytalansággal a tekintetben, hogy a randomizációs folyamat (2 elemből álló blokk) vajon kiválasztási elfogultságot jelentett-e a vizsgálatban.
- Eltértek a végleges protokolltól és a statisztikai elemzési tervtől is. A statisztikai aggályok közé tartozik az a tény, hogy előre meghatározott primer elemzést nem publikáltak, valamint az, hogy a vizsgálatot korán leállították a RODIN vizsgálat publikációját követően, amely arra utalt, hogy a Kogenate FS az inhibitorképződés fokozott kockázatával mutathat összefüggést. Bár ezt nem lehetett volna megelőzni, egy nyílt elrendezésű vizsgálat korai befejezése a vizsgálatot végző elfogultságának lehetőségét és egy nem valós hatás valószínűségének felfújását veti fel.
- Az Európai Unióban a kezelési rendek eltérnek a SIPPET vizsgálatban alkalmazottaktól. Ezért kérdéses az uniós klinikai gyakorlatra (és ezért a jelen eljárás tárgyát képező készítményekre) vonatkozó relevancia. Bizonytalan, hogy a SIPPET eredményei extrapolálhatóak-e az inhibitorok kockázatára a korábban nem kezelt betegeknél a jelenlegi uniós klinikai gyakorlatban, mivel a korábbi vizsgálatokban felvetették, hogy a kezelési mód és intenzitás kockázati tényezők az inhibitorképződést illetően. Fontos, hogy az uniós alkalmazási előírások engedélyezett adagolásként nem tartalmazzák a módosított profilaxist (a SIPPET vizsgálatban meghatározottnak megfelelően), és a kezelési mód nem meghatározott egyéb kombinációiban

a nyilvánvaló kiegyensúlyozatlanság befolyása a SIPPET eredményeire nem világos. Ezért továbbra is bizonytalan, hogy az inhibitorképződésnek a SIPPET vizsgálatban megfigyelt, eltérő kockázata nyilvánvaló lenne-e a rutin ellátásban részesülő betegcsoportoknál más országokban, ahol a kezelés módja (azaz primer profilaxis) eltér a vizsgálatban alkalmazottól. A SIPPET szerzői által nyújtott magyarázat további pontjai nem oldották fel teljes mértékben ezt a bizonytalanságot.

Figyelembe véve a SIPPET fent említett eredményeit, a publikált szakirodalmat és a forgalombahozatali engedély jogosultja által benyújtott, összes információt, valamint a szakértők által az *ad hoc* szakértői ülés során kifejtett nézeteket, a PRAC az alábbi következtetésekre jutott:

- Az inhibitorképződés azonosított kockázat a pdFVIII és rFVIII készítményeknél egyaránt. Bár az egyes készítményekkel végzett klinikai vizsgálatok korlátozott számban azonosítottak inhibitorképződést, ezek általában módszertani korlátokkal bíró, kisméretű vizsgálatok, illetve az ezen kockázat értékelésére nem megfelelően megtervezett vizsgálatok.
- Az FVIII készítmények heterogének, és az egyes készítmények között az inhibitorképződés eltérő arányának plauzibilitása nem zárható ki.
- Az egyes vizsgálatok széles tartományban azonosítottak inhibitorképződést a készítmények esetében, azonban a vizsgálati eredmények közvetlen összehasonlíthatósága megkérdőjelezhető a vizsgálati módszerek és betegcsoportok időbeli változatossága alapján.
- A SIPPET vizsgálatot nem az egyes készítmények alkalmazásával kapcsolatos inhibitorképződés kockázatának értékelésére tervezték, és korlátozott számú FVIII készítményt ölelt fel. A készítmények heterogenitása miatt jelentős bizonytalanság kapcsolódik a csupán osztályhatásokat értékelő vizsgálati eredmények egyes készítményekre történő extrapolációjához; különösen pedig az ilyen vizsgálatokban nem szereplő készítményekre (beleértve az újabban engedélyezett készítményeket).
- Végül, a PRAC megjegyezte, hogy az FVIII készítmények osztályai között az inhibitorképződés eltérő kockázatát értékelő, eddigi vizsgálatok többsége számos potenciális módszertani korláttal bír, és a rendelkezésre álló, megvizsgált adatok alapján nincs olyan egyértelmű és konzisztens bizonyíték, amely az FVIII készítmények osztályai között a relatív kockázat eltérésére utalna. Specifikusan a SIPPET vizsgálat, valamint a forgalombahozatali engedély jogosultjainak válaszaiban szereplő, individuális klinikai vizsgálatok és megfigyeléses vizsgálatok eredményei nem elégségesek ahhoz, hogy megerősítsenek bármilyen, konzisztens, statisztikailag és klinikailag jelentős különbséget az inhibitorok kockázatában az rFVIII és pdFVIII készítményosztályok között.

A fentiek fényében a PRAC az alkalmazási előírás 4.4, 4.8 és 5.1 pontjainak, valamint a betegtájékoztató 2. és 4. pontjainak alábbi frissítését javasolta a haemophilia A-ban (kongenitális VIII-as faktor hiány) szenvedő betegeknél jelentkező vérzés kezelésére és megelőzésére javallott FVIII készítmények vonatkozásában:

- Az alkalmazási előírás 4.4 pontját módosítani kell egy figyelmeztetés beillesztésével a betegeknél az FVIII inhibitorképződés monitorozásának klinikai fontosságával kapcsolatosan (különösen az alacsony és a magas titerű inhibitorok klinikai következményeiről szóló figyelmeztetés).
- Az alkalmazási előírás 4.8 és 5.1 pontjaival kapcsolatosan a PRAC megjegyezte, hogy számos FVIII készítménynél szerepel hivatkozás olyan vizsgálati eredményekből származó adatokra, amelyek nem teszik lehetővé egy egyértelmű következtetés levonását az egyes készítmények inhibitor kockázatára vonatkozóan. Mivel a bizonyítékok arra utalnak, hogy minden FVIII

készítmény magában hordozza az inhibitorképződés kockázatát, ezt a kijelentést törölni kell. A rendelkezésre álló adatok alapján az FVIII inhibitorképződés gyakorisága korábban nem kezelt betegeknél a „nagyon gyakori”, a korábban kezelt betegeknél pedig a „nem gyakori” kategóriába esik, ezért a PRAC javasolta az alkalmazási előírás ezen gyakoriságoknak megfelelő módosítását, amennyiben termékspecifikus adatok másképp nem indokolják. Azon készítmények esetében, amelyeknél a 4.2 pont a korábban nem kezelt betegek vonatkozásán a következő kijelentést tartalmazza: „<Korábban nem kezelt betegek. A(z) {gyógyszer fantázianeve} biztonságosságát és hatásosságát korábban nem kezelt betegek esetében még nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok. >”, a korábban nem kezelt betegek vonatkozó, fenti gyakoriságot nem kell beilleszteni. Az 5.1 ponttal kapcsolatosan a korábban kezelt vagy nem kezelt betegeknél végzett inhibitorképződési vizsgálatokra történő mindennemű hivatkozást törölni kell, kivéve, ha a vizsgálatokat a gyermekgyógyászati vizsgálati tervnek megfelelően végezték, illetve a vizsgálatok szilárd bizonyítékokkal szolgálnak a korábban nem kezelt betegeknél a „nagyon gyakori” ritkább, a korábban kezelt betegeknél pedig a „nem gyakori” eltérő gyakoriságról (a PRAC AR mellékleteiben foglaltaknak megfelelően).

Az alfa-szuszoktokoggal (Obizur) kapcsolatosan a forgalombahozatali engedély jogosultjai által benyújtott válaszok összességének értékelése mellett a PRAC azon a véleményen van, hogy a jelen, 31. cikk szerinti betérjesztési eljárás eredménye nem vonatkozik erre a készítményre az Obizur javallata (az endogén FVIII ellenes inhibitoros antitestek miatt kialakult, szerzett haemophilia A) és az eltérő célpopuláció fényében.

### **Előny-kockázat profil**

A SIPPET vizsgálatból származó, jelenlegi bizonyítékok, valamint a forgalombahozatali engedély jogosultjainak válaszaiban foglalt, az individuális klinikai vizsgálatokból és megfigyeléses vizsgálatokból származó adatok, továbbá a szakértők által az *ad hoc* szakértői ülésen kifejtett nézetek alapján a PRAC egyetértett abban, hogy a jelenlegi bizonyítékok nem nyújtanak világos és konzisztens igazolást bármilyen, statisztikailag és klinikailag jelentős eltérésre az inhibitorok kockázatában az rFVIII és pdFVIII készítmények között. Nem lehet következtetést levonni a VWF bármilyen szerepét illetően az inhibitorképződés elleni védelemben.

Mivel ezek heterogén készítmények, ez nem zárja ki azt a lehetőséget, hogy egyes készítmények fokozott inhibitorképződési kockázattal társulnak a folyamatban lévő vagy jövőbeni, korábban nem kezelt betegekkel végzett vizsgálatokban.

Az individuális vizsgálatok széles tartományban azonosítottak inhibitor gyakoriságokat a korábban nem kezelt betegeknél a készítmények esetében, és a SIPPET vizsgálatot nem arra tervezték, hogy elkülönítse a készítményeket egy adott osztályon belül. A nagyon eltérő vizsgálati módszerek és az idők során vizsgált betegcsoportok, valamint a vizsgálatok között a nem konzisztens eredmények miatt a PRAC azt találta, hogy a bizonyítékok összessége nem támasztja alá azt a következtetést, hogy a rekombináns VIII-as faktor gyógyszerek, mint osztály, az inhibitorképződés nagyobb kockázatával járnának, mint a plazmából kivont osztály.

Emellett a PRAC megjegyezte, hogy jelenleg számos FVIII készítmény esetén szerepel a terméktájékoztatóban hivatkozás olyan vizsgálati eredményekből származó adatokra, amelyek nem teszik lehetővé egy egyértelmű következtetés levonását az egyes készítményekre vonatkozó inhibitor kockázatot illetően. Mivel a bizonyítékok arra utalnak, hogy az FVIII készítmények inhibitorképződés kockázatát hordozzák a korábban nem kezelt betegeknél „nagyon gyakori”, a korábban kezelt betegeknél pedig „nem gyakori” gyakorisággal, a PRAC javasolta az alkalmazási előírás ezen



gyakoriságoknak megfelelő módosítását, amennyiben termékspecifikus adatok másképp nem indokolják.

A fentiek fényében a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a haemophilia A-ban (veleszületett VIII-as faktor hiány) szenvedő betegek kezelésére és profilaxisára javallott VIII-as faktor készítmények előny-kockázat profilja kedvező marad a terméktájékoztató megállapodás szerinti módosításai (az alkalmazási előírás 4.4, 4.9 és 5.1 pontja) mellett.

## **Felülvizsgálati eljárás**

Miután a PRAC 2017. májusban tartott ülésén elfogadták a PRAC ajánlását, a forgalombahozatali engedély egyik jogosultja, az LFB Biomedicaments egyet nem értését fejezte ki a PRAC eredeti ajánlásával kapcsolatosan.

A forgalombahozatali engedély jogosultja által benyújtott, részletes indoklások fényében a PRAC elvégezte a rendelkezésre álló adatok újabb értékelését a felülvizsgálat összefüggésében.

### **A PRAC megbeszélése a felülvizsgálat indoklásával kapcsolatosan**

A SIPPET vizsgálatot nem az egyes készítmények alkalmazásával kapcsolatos inhibitorképződés kockázatának értékelésére tervezték, és korlátozott számú FVIII készítményt ölelt fel. A készítmények heterogenitása miatt jelentős bizonytalanság kapcsolódik a csupán osztályhatásokat értékelő vizsgálati eredmények egyes készítményekre történő extrapolációjához; különösen pedig az ilyen vizsgálatokban nem szereplő készítményekre (beleértve az újabban engedélyezett készítményeket). A SIPPET vizsgálat, valamint az egyes klinikai vizsgálatok és megfigyeléses vizsgálatok eredményei nem elégségesek ahhoz, hogy megerősítsenek bármilyen, konzisztens, statisztikailag és klinikailag jelentős különbséget az inhibitorok kockázatában az rFVIII és pdFVIII készítményosztályok között.

Összességében a PRAC fenntartotta következtetéseit, miszerint fel kell tüntetni a korábban nem kezelt és kezelt betegeknél az FVIII készítmények esetében a gyakorisággal kapcsolatos, standardizált információkat az alkalmazási előírás 4.8 pontjában, kivéve, ha egy adott gyógyszer esetében egy másik gyakorisági tartományt szilárd klinikai vizsgálatok igazolnak, amelyek esetében az eredményeket az 5.1 pontban kell összefoglalni.

### **Szakértői konzultáció**

A PRAC kikérte egy *ad hoc* szakértői csoport tanácsát az LFB Biomedicaments által benyújtott, részletes indoklás részét képező, egyes szempontokat illetően.

Összességében a szakértői csoport alátámasztotta a PRAC eredeti következtetéseit, és egyetértett azzal, hogy a javasolt terméktájékoztató elégséges információs szintet biztosít, hogy megfelelően tájékoztassák a felíró orvosokat és a betegeket az inhibitorképződés kockázatáról. A terméktájékoztatón felül további tájékoztatást az inhibitorképződés kockázati tényezőiről, illetve bármilyen egyéb kockázatminimalizáló intézkedést nem javasoltak.

A csoport továbbá egyetértett azzal, hogy az egyes készítmények esetében az inhibitorok gyakoriságára vonatkozó, specifikus adatokat ne illesszék be az alkalmazási előírásba, mivel a rendelkezésre álló vizsgálatok statisztikai ereje nem megfelelő ahhoz, hogy pontos következtetést lehessen levonni az abszolút gyakoriságra vonatkozóan az egyes készítmények esetében, illetve az inhibitorok relatív gyakoriságát illetően a készítmények között.

A szakértők hangsúlyozták, hogy ösztönözni kell az egyetemek, a gyógyszeripar és a szabályozók közötti együttműködést, hogy harmonizált adatokat lehessen gyűjteni a regisztereken keresztül.

## A PRAC következtetései

Összefoglalva, az eredeti értékelés és a felülvizsgálati eljárás alapján a PRAC fenntartja következtetéseit, miszerint a humán plazmából kivont és rekombináns VIII-as faktort tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad a terméktájékoztató (az alkalmazási előírás 4.4, 4.8 és 5.1 pontja) megállapodás szerinti módosítása mellett.

2017. szeptember 1-jén a PRAC egy ajánlást fogadott el, amelyet aztán a CHMP megvizsgált a 2001/83/EK irányelv 107k. cikke alapján.

## A PRAC tudományos értékelésének átfogó összegzése

Mivel:

- A PRAC megvizsgálta a humán plazmából kivont és rekombináns VIII-as véralvadási faktort tartalmazó gyógyszerekre (lásd I. és A. mellékletek) vonatkozóan a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint indított, farmakovigilanciái adatokon alapuló eljárást.
- A PRAC megvizsgálta a korábban nem kezelt betegeknél a rekombináns és plazmából kivont FVIII készítmények osztályai vonatkozásában az inhibitorképződés kockázatával kapcsolatosan benyújtott adatok összességét. Ez magában foglalta a publikált szakirodalmat (SIPPET vizsgálat<sup>6</sup>), az individuális klinikai vizsgálatokban és számos megfigyeléses vizsgálatban generált és a forgalombahozatali engedély jogosultjai által benyújtott adatokat, beleértve a nagyméretű, multicentrikus kohorszvizsgálatokból nyert adatokat, továbbá az uniós tagállamok nemzeti illetékes hatóságai által benyújtott adatokat, valamint a SIPPET vizsgálat szerzői által adott válaszokat. A PRAC megvizsgálta továbbá az LFB Biomedicaments által benyújtott, a PRAC ajánlás felülvizsgálati kérelmének alapját képező indoklást, valamint két, 2017. február 22-én és augusztus 3-án tartott szakértői ülés álláspontját.
- A PRAC megjegyezte, hogy a SIPPET vizsgálatot nem az egyes készítmények alkalmazásával kapcsolatos inhibitorképződés kockázatának értékelésére tervezték, és összességében korlátozott számú FVIII készítményt ölelt fel. A készítmények közötti heterogenitás miatt jelentős bizonytalanság kapcsolódik a csupán osztályhatásokat értékelő vizsgálati eredmények egyes készítményekre történő extrapolációjához; és különösen az ilyen vizsgálatokban nem szereplő készítményekre.
- A PRAC továbbá úgy ítélte meg, hogy az eddig végzett vizsgálatok változatos módszertani korlátokkal bírnak, és mindent együttvéve nincs világos és konzisztens bizonyíték, amely a rendelkezésre álló adatok alapján az FVIII készítményosztályok közötti, relatív kockázatok eltérésére utalna. Specifikusan a SIPPET vizsgálat, valamint a forgalombahozatali engedély jogosultjainak válaszaiban szereplő, egyes klinikai vizsgálatok és megfigyeléses vizsgálatok eredményei nem elégségesek ahhoz, hogy megerősítsenek bármilyen, konzisztens, statisztikailag és klinikailag jelentős különbséget az inhibitorok kockázatában az rFVIII és pdFVIII készítményosztályok között. Mivel ezek heterogén készítmények, ez nem zárja ki azt a lehetőséget, hogy egyes készítmények fokozott inhibitorképződési kockázattal társulnak a folyamatban lévő vagy jövőbeni, korábban nem kezelt betegekké végzett vizsgálatokban.
- A PRAC megjegyezte, hogy a VIII-as faktor készítmények hatásossága és biztonságossága igazolt a haemophilia A-ban szenvedő betegeknél jelentkező vérzés kezelésében és megelőzésében. A rendelkezésre álló adatok alapján a PRAC úgy vélte, hogy az FVIII

<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

készítmények alkalmazási előírásának frissítése indokolt: a 4.4 pontot módosítani kell az FVIII inhibitorképződés miatt a betegek monitorozásának klinikai fontosságára utaló figyelmeztetés beillesztésével. A 4.8 és 5.1 pontokkal kapcsolatosan a PRAC megjegyezte, hogy számos FVIII készítménynél szerepel hivatkozás olyan vizsgálati eredményekből származó adatokra, amelyek nem teszik lehetővé egy egyértelmű következtetés levonását az egyes készítmények inhibitor kockázatára vonatkozóan. A nem kellően szilárd (például módszertani korlátokkal bíró) klinikai vizsgálatok eredményeit nem szabad az FVIII készítmények terméktájékoztatóiban feltüntetni. A PRAC a kísérőiratok ennek megfelelő módosításait javasolta. Emellett, mivel a bizonyítékok arra utalnak, hogy az FVIII készítmények inhibitorképződés kockázatát hordozzák a korábban nem kezelt betegeknél „nagyon gyakori”, a korábban kezelt betegeknél pedig „nem gyakori” gyakorisággal, a PRAC javasolta, hogy az ezen készítmények terméktájékoztatóit ezeknek a gyakoriságoknak megfelelően módosítsák, amennyiben termékspecifikus adatok másképp nem indokolják.

Ezért a PRAC arra a következtetésre jutott, hogy a humán plazmából kivont és rekombináns VIII-as véralvadási faktort tartalmazó gyógyszerek előny-kockázat profilja kedvező marad, és javasolta a forgalombahozatali engedély feltételeinek módosítását.

### **CHMP vélemény**

A PRAC ajánlásának áttekintése után a CHMP egyetért a PRAC általános következtetéseivel és indoklásával.