

II priedas

**Mokslinés išvados**

## Mokslinės išvados

Įgimtos hemofilijos gydymas šiuo metu grindžiamas profilaktine arba pagal poreikį atliekama kraujo krešėjimo VIII faktoriaus (FVIII) pakaitine terapija. FVIII pakaitinėje terapijoje apskritai galima skirti dvi plačias preparatų klases: iš plazmos išskirtą (pdFVIII) ir rekombinantinį (rFVIII) FVIII. Europos Sąjungoje yra labai daug registruotų leidžiamų naudoti pavienių pdFVIII ir rFVIII preparatų.

FVIII terapijos svarbi komplikacija yra IgG klasės aloantikūnų (inhibitorių), kurie neutralizuoja FVIII veikimą, neleidžiamis kontroliuoti kraujavimo, atsiradimas. Gdomiems pacientams, kurių organizme susidarė inhibitorių, reikia atidžios individualios priežiūros ir jų liga gali būti atspari gydymui.

Gydymas ir pdFVIII, ir rFVIII preparatais gali paskatinti inhibitorių susidarymą (jis tiriamas Betesdos analizės Neimegeno metodu ir apibrėžiamas taip:  $\geq 0,6$  Betesdos vieneto (BU) – „mažo titro“ inhibitorius,  $> 5$  BU – „didelio titro“ inhibitorius).

Reiškinys, kai hemofilija A sergančių pacientų, gydomų FVIII preparatais, organizmas gamina inhibitorius, daugiausia pasitaiko anksčiau negydytiems pacientams arba minimaliai gydytiems pacientams per pirmas 50 vaisto vartojimo dienų. Inhibitorių atsiradimas mažiau tikėtinas tada, kai pacientai jau yra gydyti anksčiau.

Žinomus inhibitorių susidarymo rizikos veiksnius galima skirstyti į su pacientu susijusius veiksnius ir su gydymu susijusius veiksnius:

- su pacientu susiję rizikos veiksniai yra F8 tipo genų mutacija, sunki hemofilijos forma, etninė kilmė, inhibitorių susidarymo šeimoje anamnezė ir galbūt HLA-DR (žmogaus leukocitų antigenų su D antigenų susijusi) sandara;
- su gydymu susiję veiksniai yra vaisto vartojimo intensyvumas, vaisto vartojimo dienų skaičius, gydymas pagal poreikį, keliantis didesnę riziką negu profilaktika, ypač kai yra tokių pavojaus ženklų kaip patirta trauma ar operacija, taip pat didesnė rizika yra tada, kai pirmą kartą gydomas pacientas yra jauno amžiaus.

Tebėra neaiškumų dėl to, ar inhibitorių susidarymo rizika reikšmingai skiriasi naudojant įvairių rūšių FVIII pakaitinius preparatus. Skirtumai tarp kiekvienos FVIII klasės preparatų yra biologiškai tikėtini, todėl tikėtina ir skirtinga pavienių preparatų rizika. Preparatai pdFVIII klasėje yra preparatai su Von Willebrando faktoriumi (VWF) arba be jo, o tuose preparatuose, kurių sudėtyje yra VWF, būna įvairūs VWF kiekiai. Po kai kurių eksperimentinių tyrimų daroma prielaida, kad VWF funkcija yra apsaugoti FVIII epitopus, kad jų neatpažintų antigenus pateikiančios ląstelės, taip mažinant imunogeniškumą, nors kol kas tai tėra teorija. VWF faktoriaus nėra rFVIII preparatuose, tačiau rFVIII klasei yra būdinga didelė preparatų įvairovė, pavyzdžiui, dėl skirtingų taikomų gamybos procesų – per pastaruosius 20 metų įvairūs gamintojai gamina labai daug įvairių preparatų. Šie skirtingi gamybos procesai (įskaitant skirtingas rFVIII preparatų inžinerijai naudojamą ląstelių linijas) teoriškai gali lemti skirtingą imunogeniškumą.

2016 m. gegužės mėn. žurnale *New England Journal of Medicine* paskelbtas atvirasis randomizuotas kontroliuojamas tyrimas<sup>1</sup>, kuriuo siekta tirti inhibitorių susidarymo dažnį palyginant abiejų klasių (pdFVIII ir rFVIII) preparatus. Šis tyrimas, vadinamas SIPPET tyrimu (inhibitorių atsiradimo 1–3 metų amžiaus vaikų organizme dėl kraujo plazmos preparatų vartojimo tyrimas), atliktas siekiant įvertinti santykinę inhibitorių riziką pacientams, gydomiems pdFVIII preparatais, palyginti su rFVIII preparatais. Jį atliekant nustatyta, kad rFVIII preparatais gydytų pacientų organizme visų inhibitorių susidarymo dažnis buvo 87 % didesnis negu tų, kurie gydyti pdFVIII (su VWF) (rizikos santykis 1,87; 95 % pasikliautinis intervalas (PI) 1,17–2,96).

<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)

2016 m. liepos 6 d. Vokietijos Paulo Ehrlich'o institutas pradėjo kreipimosi procedūrą pagal Direktyvos 2001/83/EB 31 straipsnį dėl farmakologinio budrumo duomenų ir paprašė PRAC įvertinti galimą SIPPET tyrimo rezultatų poveikį atitinkamų FVIII preparatų registracijos pažymėjimams ir pateikti rekomendaciją, ar reikėtų tuos pažymėjimus palikti, pakeisti, sustabdyti jų galiojimą arba juos panaikinti ir ar reikėtų imtis kokių nors rizikos mažinimo priemonių. Per šią kreipimosi procedūrą daugiausia dėmesio skiriama inhibitorių susidarymo anksčiau negydytų pacientų organizme rizikai.

Po SIPPET tyrimo, apie kurį neseniai buvo paskelbta, registruotojų buvo paprašyta įvertinti, kokį poveikį šio tyrimo rezultatai ir kiti saugumui svarbūs duomenys apie inhibitorių susidarymą anksčiau negydytų pacientų organizme gali turėti jų FVIII preparatų registracijos pažymėjimams, be kita ko, apsvarstant rizikos mažinimo priemones.

Pagrindinių SIPPET tyrimo autorių taip pat buvo paprašyta atsakyti į klausimus iš pateikto sąrašo apie šio tyrimo metodus ir nustatytus faktus ir pateikti savo išvadas PRAC 2017 m. vasario mėn. plenariniame posėdyje. Darydamas savo išvadą PRAC taip pat atsižvelgė į informaciją, kurią pagrindiniai SIPPET tyrimo autoriai pateikė per šią kreipimosi procedūrą.

## ***Klinikinių klausimų aptarimas***

### *Paskelbti stebėjimu pagrįsti tyrimai*

Registruotojų atsakymuose nurodyti įvairūs paskelbti stebėjimu pagrįsti tyrimai (CANAL, RODIN, „FranceCoag“, UKHCDO ir kt.), kuriais siekta įvertinti bet kokią skirtingą inhibitorių susidarymo riziką tarp pdFVIII ir rFVIII preparatų klasių, taip pat bet kokią skirtingą inhibitorių susidarymo riziką tarp rFVIII klasės preparatų.

Šiais tyrimais gauti skirtingi rezultatai ir jie turi stebėjimu grindžiamiems tyrimams būdingų trūkumų, visų pirma dėl galimos atrankos paklaidos. Inhibitorių susidarymo rizika priklauso nuo daugelio veiksnių (neskaitant bet kokios galimos konkrečiam preparatui būdingos rizikos) ir atliekant tokius tyrimus ne visada gebama surinkti informaciją apie aktualius nepriklausomus kintamuosius ir atitinkamai patikslinti analizes; likusi paklaida, atsiradusi dėl iškraipiančiųjų veiksnių, neišvengiamai yra didelis neaiškumas. Be to, laikui bėgant keičiamas pavienių preparatų gamybos procesas, taip pat keičiami gydymo režimai įvairiuose centruose, todėl preparatų, kaip „tokių pačių“, palyginimai ne visada įmanomi. Dėl šių veiksnių yra sudėtinga kontroliuoti tokius tyrimus ir aiškinti jų rezultatus.

Atliekant CANAL tyrimą<sup>2</sup> negauta įrodymų, kad yra skirtumas tarp preparatų klasių, įskaitant pdFVIII preparatus, kurių sudėtyje yra nemaži Von Willebrando faktoriaus kiekiai; dėl „kliniškai reikšmingų“ inhibitorių nustatytas patikslintas rizikos santykis buvo 0,7 (95 % PI 0,4–1,1), o didelio titro inhibitorių ( $\geq 5$  BU) – 0,8 (95 % PI 0,4–1,3).

Atliekant RODIN / Pednet tyrimą<sup>3</sup> taip pat negauta įrodymų, kad yra inhibitorių rizikos skirtumas tarp klasių (visų pdFVIII preparatų ir visų rFVIII preparatų); dėl „kliniškai reikšmingų“ inhibitorių nustatytas patikslintas rizikos santykis buvo 0,96 (95 % PI 0,62–1,49), o didelio titro inhibitorių ( $\geq 5$  BU/ml) – 0,95 (95 % PI 0,56–1,61). Tačiau atliekant šį tyrimą gauta įrodymų, kad inhibitorių (visų ir didelio titro) rizika yra didesnė naudojant 2-os kartos rFVIII oktokogą alfa (Kogenate FS / Helixate NexGen), palyginti su 3-ios kartos rFVIII oktokogu alfa (tai nustatyta remiantis tik preparato Advate duomenimis).

<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>

Panašiai kaip ir per RODIN / Pednet tyrimą, atliekant UKHCDO tyrimą nustatyta reikšminga didesnė inhibitorių (visų ir didelio titro) rizika naudojant preparatus Kogenate FS / Helixate NexGen (2-os kartos rFVIII), palyginti su Advate (3-ios kartos rFVIII), nors tai tapo nereikšminga, kai neatsižvelgta į Jungtinės Karalystės pacientų (taip pat dalyvavusių RODIN / Pednet tyrime) duomenis. Taip pat būta įrodymų, kad Refacto AF (kito 3-ios kartos rFVIII) rizika yra didesnė, palyginti su Advate, tačiau tik visų inhibitorių susidarymo atžvilgiu. Atliekant „FranceCoag“ tyrimą, kaip ir UKHCDO tyrimą, taip pat nenustatyta jokios statistiškai reikšmingos didesnės rizikos naudojant kokius nors rFVIII preparatus, palyginti su Advate, kai neatsižvelgta į Prancūzijos pacientų (taip pat dalyvavusių RODIN / Pednet tyrime) duomenis.

Prieš šią kreipimosi procedūrą buvo nurodyta, kad PRAC jau anksčiau svarstė RODIN / Pednet, UKHCDO ir „FranceCoag“ tyrimų reikšmę FVIII preparatų ES registracijos pažymėjimams. 2013 m. PRAC padarė išvadą, kad RODIN / Pednet nustatyti faktai nebuvo pakankamai patikimi, kad būtų galima pagrįsti išvadą, jog su Kogenate FS / Helixate NexGen siejama didesnė VIII faktoriaus inhibitorių susidarymo rizika, palyginti su kitais preparatais. 2016 m. PRAC apsvaistė faktus, nustatytus atlikus visų trijų tyrimų (RODIN / Pednet, UKHCDO ir „FranceCoag“ tyrimų) metaanalizę, ir dar kartą padarė išvadą, kad šiuo metu turimi įrodymai nepatvirtina, jog su preparatais Kogenate Bayer / Helixate NexGen yra susijusi didesnė VIII faktoriaus inhibitorių rizika, palyginti su kitais rekombinantinio VIII faktoriaus preparatais, skiriamais anksčiau negydytiems pacientams.

#### *Registruotojų remti tyrimai*

Registruotojai pateikė mažo ir didelio titro inhibitorių susidarymo sunkia hemofilija A (VIII faktoriaus < 1 %) sergančių anksčiau negydytų pacientų organizme analizę, kurios duomenys gauti iš visų atliktų jų preparatų klinikinių tyrimų ir stebėjimu pagrįstų tyrimų, kartu su kritiniu šių tyrimų ribotumu aptarimu.

Duomenys gauti iš daugybės labai įvairaus pobūdžio tyrimų, atliktų tiriant įvairius preparatus ir įvairiu laiku. Daugelis šių tyrimų buvo nedidelio masto ir nebuvo konkrečiai skirti inhibitorių rizikai vertinti tiriant anksčiau negydytus pacientus, sergančius sunkia hemofilija A. Tyrimai daugiausia buvo nerandomizuoti ir iš jų negauta duomenų, kad būtų galima atlikti lyginamąją analizę (pdFVIII ir rFVIII klasių palyginimą arba preparatų palyginimą rFVIII klasėje). Vis dėlto bendrieji inhibitorių susidarymo lygių įverčiai, nustatyti šiais pavienių preparatų tyrimais, apskritai atitinka didelio masto stebėjimais pagrįstų tyrimų nustatytus faktus.

Per didesnio masto ir aktualesnius pdFVIII preparatų tyrimus nustatyti inhibitorių susidarymo lygiai (dažnai nenurodyta, ar tai didelio titro, ar mažo titro inhibitoriai) buvo nuo 3,5 iki 33 %, daugiausia apie 10–25 %. Tačiau daugeliu atvejų buvo pateikta per mažai informacijos apie taikytus metodus, tirtas pacientų grupes ir inhibitorių pobūdį, kad būtų galima vertinti šią informaciją atsižvelgiant į naujesnius neseniai paskelbtus duomenis. Apie daugumą rFVIII preparatų turima naujesnės ir aktualesnės informacijos, gautos iš anksčiau negydytų pacientų klinikinių tyrimų. Inhibitorių susidarymo lygiai, nustatyti šiais tyrimais, yra 15–38 % (visų inhibitorių) ir 9–22,6 % (didelio titro inhibitorių), t. y. intervale „labai dažni“.

PRAC taip pat atsižvelgė į registruotojų pateiktus šiuo metu atliekamų CSL (CRD019\_5001) ir Bayer (Leopold KIDS, 13400, B dalis) tyrimų tarpinius rezultatus.

Be to, PRAC išnagrinėjo klinikinių tyrimų ir mokslinės literatūros duomenis dėl inhibitorių *de novo* susidarymo anksčiau gydytų pacientų organizme. Ši analizė parodė, kad inhibitoriai susidaro kur kas rečiau, kai pacientai yra anksčiau gydyti, palyginti su anksčiau negydytais pacientais. Turimais

duomenimis, per daugelį tyrimų, įskaitant EUHASS registro tyrimą (Iorio A, 2017 m.<sup>4</sup>; Fischer K, 2015 m.<sup>5</sup>), nustatytą inhibitorių atsiradimo dažnį galima laikyti „nedažnu“.

#### *SIPPET tyrimas*

SIPPET tyrimas buvo atvirasis, randomizuotas, keliuose centruose atliktas tarpvalstybinis tyrimas, per kurį tirtas neutralizuojančių aloantikūnų susidarymo dažnis pacientų, sergančių sunkia įgimta hemofilija A (VIII faktoriaus koncentracija kraujo plazmoje < 1 %), organizme, naudojant pdFVIII arba rFVIII koncentratų. Tyrime dalyvavo tinkami pacientai (jaunesni negu 6 metų, vyriškos lyties, sergantys sunkia hemofilija A, anksčiau negydyti jokia FVIII koncentratu ar tik minimaliai gydyti kraujo komponentais) 42 tyrimo vietose. Pirminiai ir antriniai rezultatai, vertinti per šį tyrimą, atitinkamai buvo visų inhibitorių ( $\geq 0,4$  BU/ml) ir didelio titro inhibitorių ( $\geq 5$  BU/ml) susidarymo dažnis.

Inhibitoriai susidarė 76 pacientų organizme, 50 iš jų susidarę inhibitoriai buvo didelio titro ( $\geq 5$  BU). Inhibitoriai susidarė 29 iš 125 pdFVIII gydytų pacientų organizme (20 pacientų inhibitoriai buvo didelio titro) ir 47 iš 126 rFVIII gydytų pacientų organizme (30 pacientų inhibitoriai buvo didelio titro). Bendras visų inhibitorių susidarymo dažnis buvo 26,8 % (95 % pasikliautinis intervalas (PI) 18,4–35,2) pdFVIII atveju ir 44,5 % (95 % PI 34,7–54,3) rFVIII atveju; bendras didelio titro inhibitorių susidarymo dažnis atitinkamai buvo 18,6 % (95 % PI 11,2–26,0) ir 28,4 % (95 % PI 19,6–37,2). Sudarytuose visų inhibitorių pagrindinės vertinamosios baigties Cox regresijos modeliuose su rFVIII susietas inhibitorių susidarymo dažnis buvo 87 % didesnis negu pdFVIII (rizikos santykis 1,87; 95 % PI 1,17–2,96). Ši sąsaja buvo nuosekliai stebima atliekant daugiamatę analizę. Didelio titro inhibitorių rizikos santykis buvo 1,69 (95 % PI 0,96–2,98).

#### *Ad hoc ekspertų grupės posėdis*

PRAC atsižvelgė į *ad hoc* grupės posėdyje ekspertų išreikštas nuomones. Ekspertų grupės nuomone, į aktualius prieinamus duomenų šaltinius yra atsižvelgta. Ekspertų grupė teigė, kad reikia gauti daugiau duomenų siekiant nustatyti, ar yra kliniškai reikšmingų skirtumų tarp inhibitorių susidarymo dažnio naudojant įvairius VIII faktoriaus preparatus, ir kad iš esmės tokie duomenys turėtų būti atskirai renkami apie pavienius preparatus, nes imunogeniškumo laipsnį apibendrintai nustatyti preparatų klasėms (t. y. rekombinantinio ir išskirto iš plazmos FVIII) bus sunku.

Ekspertai taip pat sutiko, kad įvairių preparatų imunogeniškumo laipsnis apskritai pakankamai gerai apibūdinamas PRAC siūlomais preparato charakteristikų santraukos pakeitimais, kuriais akcentuojama inhibitorių susidarymo klinikinė reikšmė (ypač mažo titro inhibitorių, palyginti su didelio titro inhibitoriais), taip pat jų atsiradimo dažnis – „labai dažnai“ anksčiau negydytiems pacientams ir „nedažnai“ anksčiau gydytiems pacientams. Ekspertai taip pat pasiūlė atlikti tyrimus, kuriais būtų galima išsamiau apibūdinti imunogenines VIII faktoriaus vaistinių preparatų savybes (pvz., mechanistinius, stebėjimu pagrįstus tyrimus).

## **Svarstymas**

PRAC manė, kad atliekant SIPPET tyrimą, kaip perspektyvinį randomizuotą tyrimą, buvo išvengta daugelio planavimo trūkumų, kurie būdingi stebėjimu ir registro duomenimis pagrįstiems tyrimams, iki

<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.

šiol atliktiems vertinant inhibitorių susidarymo anksčiau negydytų pacientų organizme riziką. Tačiau, PRAC nuomone, yra neaiškumų dėl SIPPET tyrimu nustatytų faktų, todėl negalima daryti išvados, kad inhibitorių susidarymo rizika anksčiau negydytiems pacientams, gydomiems rFVIII preparatais, yra didesnė negu pdFVIII preparatų, tirtų per šį klinikinį tyrimą, kaip išdėstyta toliau:

- iš SIPPET analizės negalima daryti išvadų dėl konkrečių preparatų, nes ji susijusi tik su tam tikrais tirtais FVIII preparatais, kurių skaičius nedidelis. Šis tyrimas nebuvo suplanuotas ir atliekamas taip, kad būtų gauti pakankami duomenys apie konkrečius preparatus, taigi būtų galima daryti kokias nors išvadas dėl pavienių preparatų inhibitorių susidarymo rizikos. Visų pirma, trečios kartos rFVIII preparatas buvo skirtas tik 13 pacientų (10 % iš tų, kurie dalyvavo FVIII tyrimo grupėje). Tačiau nors nėra patikimų įrodymų, kad būtų galima patvirtinti, jog įvairių rFVIII preparatų rizika yra skirtinga, skirtingos rizikos tikimybės atmesti negalima, nes tai yra nevienarūšių preparatų klasė, skiriasi jos preparatų sudėtis ir formulės. Todėl yra daug neapibrėžtumo ekstrapoliuojant SIPPET tyrimu nustatytus faktus visai rFVIII klasei, ypač neseniai registruotiems rFVIII preparatams, kurie nebuvo įtraukti į SIPPET tyrimą;
- SIPPET tyrimas turi metodinių trūkumų, ypač neaišku, ar per randomizacijos procesą (bloko dydis – 2) galėjo atsirasti šio tyrimo atrankos paklaida;
- taip pat buvo nukrypimų nuo galutinio protokolo ir statistinės analizės plano. Tarp problemų, susijusių su statistika, yra tai, kad nepaskelbta iš anksto numatyta pirminė analizė, ir tai, kad tyrimas buvo sustabdytas anksčiau laiko po to, kai paskelbtas RODIN tyrimas, iš kurio sužinota, kad su preparatu Kogenate FS gali būti susijusi didesnė inhibitorių susidarymo rizika. Nors to išvengti nebūtų buvę įmanoma, atvirojo tyrimo ankstyvas nutraukimas didina tyrėjo paklaidos tikimybę ir padidėja tikimybė, kad bus nustatytas koks nors poveikis, kurio nėra;
- gydymo tvarka Europos Sąjungoje skiriasi nuo tvarkos, kurios laikytasi atliekant SIPPET tyrimą, todėl abejojama jo aktualumu ES klinicinei praktikai (taigi ir preparatams, dėl kurių atliekama ši procedūra). Neaišku, ar SIPPET tyrimu nustatytus faktus galima ekstrapoliuoti inhibitorių rizikai anksčiau negydytiems pacientams pagal dabartinę ES klinikinę praktiką, nes atliekant ankstesnius tyrimus daryta prielaida, kad gydymo metodas ir intensyvumas yra inhibitorių susidarymo rizikos veiksniai. Svarbu tai, kad ES preparatų charakteristikų santraukose nenumatyta modifikuota profilaktika (apibrėžta SIPPET tyrime) kaip vienas iš leidžiamų vaisto dozavimo būdų ir neaišku, kokį poveikį SIPPET tyrimo nustatytiems faktams turi akivaizdžiai nenuoseklus kitų nenurodytų gydymo metodų derinimas. Todėl tebėra neaišku, ar ta pati skirtinga inhibitorių susidarymo rizika, kuri nustatyta atliekant SIPPET tyrimą, būtų pastebima pagal įprastinę praktiką gydomų pacientų grupėse kitose valstybėse, kuriose gydymo metodas (t. y. pirminė profilaktika) skiriasi nuo to, kuris taikytas atliekant šį tyrimą. Papildomi SIPPET tyrimo autorių pateikti paaiškinimai šio neaiškumo visiškai nepanaikina.

Apsvarstęs pirmiau nurodytus SIPPET tyrimo rezultatus, literatūros šaltinių duomenis ir visą registruotojų pateiktą informaciją, taip pat ekspertų nuomones, išreikštas *ad hoc* ekspertų grupės posėdyje, PRAC padarė išvadą, kad:

- inhibitorių susidarymo rizika yra nustatyta naudojant tiek pdFVIII, tiek rFVIII preparatus. Nors kai kurių pavienių preparatų klinikiniais tyrimais inhibitorių susidarymo atvejų nustatyta nedaug, tai dažniausiai yra nedidelio masto tyrimai, turintys metodinių trūkumų, arba tyrimai, kurie nebuvo tinkamai pritaikyti šiai rizikai vertinti;
- VIII faktoriaus preparatai yra įvairiarūšiai ir negalima atmesti tikimybės, kad inhibitorių susidarymo lygiai naudojant konkrečius preparatus gali būti skirtingi;

- atskirais tyrimais nustatyti labai įvairūs inhibitorių susidarymo lygiai tiriant įvairius preparatus, tačiau tų tyrimų rezultatų tiesioginis palyginamumas yra abejotinas dėl tyrimų metodų ir tam tikrą laiką tirtų pacientų grupių įvairovės;
- SIPPET tyrimas nebuvo skirtas pavienių preparatų inhibitorių susidarymo rizikai vertinti ir į jį įtrauktų FVIII preparatų skaičius buvo ribotas. Dėl preparatų įvairiarūšiškumo yra daug neapibrėžtumo ekstrapoliuojant tyrimų, kuriuos atliekant vertintas tik visos klasės lygmeniu daromas poveikis, nustatytus faktus paviniams preparatams, ypač tiems preparatams (įskaitant neseniai registruotus preparatus), kurie neįtraukti į tokius tyrimus;
- galiausiai PRAC nurodė, kad dauguma iki šiol atliktų tyrimų, per kuriuos vertinta skirtinga FVIII preparatų klasėms būdinga inhibitorių susidarymo rizika, turi įvairių galimų metodinių trūkumų, ir, remdamasis turimais duomenimis, manė, kad nėra aiškių ir nuoseklių įrodymų, iš kurių būtų galima spręsti apie santykinės rizikos skirtumus tarp FVIII preparatų klasių. Konkrečiai SIPPET tyrimo nustatytų faktų, taip pat pavienių preparatų klinikinių tyrimų ir stebėjimu pagrįstų tyrimų, nurodytų registruotojų atsakymuose, nustatytų faktų nepakanka, kad būtų galima patvirtinti kokius nors nuoseklius statistiškai ir klinikiniu požiūriu reikšmingus inhibitorių rizikos skirtumus tarp rFVIII ir pdFVIII preparatų klasių.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta, PRAC rekomendavo taip atnaujinti FVIII preparatų, skirtų hemofilija A (gimtu VIII faktoriaus nepakankamumu) sergančių pacientų kraujavimo gydymui ir profilaktikai, preparato charakteristikų santraukos 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius, taip pat pakuotės lapelio 2 ir 4 skyrius, kaip išdėstyta toliau:

- preparato charakteristikų santraukos 4.4 skyrių reikėtų iš dalies pakeisti įtraukiant įspėjimą dėl pacientų stebėsenos klinikinės reikšmės dėl galimo FVIII inhibitorių susidarymo (ypač įspėjimą dėl mažo titro inhibitorių klinikinių padarinių, palyginti su didelio titro inhibitoriais);
- dėl preparato charakteristikų santraukos 4.8 ir 5.1 skirsnių PRAC nurodė, kad dėl kelių FVIII preparatų juose šiuo metu pateikta nuoroda į tyrimų rezultatų duomenis, iš kurių negalima daryti aiškios išvados dėl pavienių preparatų inhibitorių rizikos. Kadangi, sprendžiant iš turimų įrodymų, inhibitorių susidarymo rizika kyla naudojant visus žmonėms skirtus FVIII preparatus, tokius teiginius reikėtų išbraukti. Turimi duomenys patvirtina, kad FVIII inhibitorių susidarymo anksčiau negydytiems pacientams ir anksčiau gydytiems pacientams dažnis atitinkamai priskiriamas intervalams „labai dažnai“ ir „nedažnai“, todėl PRAC rekomenduoja suderinti preparatų charakteristikų santraukas su tais duomenimis apie dažnį, nebent būtų galima pagrįstai to nedaryti remiantis konkrečiais preparato duomenimis. Dėl preparatų, į kurių charakteristikų santraukų 4.2 skyrių įtrauktas toks teiginys dėl anksčiau negydytų pacientų: „<Anksčiau negydyti pacientai. {(Sugalvotas) pavadinimas} saugumas ir veiksmingumas anksčiau negydytiems pacientams dar nenustatytas. Duomenų nėra.>“, pirmiau nurodyto dažnio anksčiau negydytiems pacientams įtraukti nereikėtų. Iš 5.1 skyriaus reikėtų išbraukti bet kokią nuorodą į inhibitorių susidarymo tyrimus, atliktus su anksčiau negydytais pacientais ir anksčiau gydytais pacientais, nebent tie tyrimai buvo atlikti laikantis Pediatrijų tyrimų plano arba tuose tyrimuose pateikta patikimų įrodymų, kad inhibitorių susidarymo dažnis anksčiau negydytiems pacientams yra mažesnis negu „labai dažnai“ arba, anksčiau gydytų pacientų atveju, tai nėra „nedažnai“ (kaip nustatyta PRAC vertinimo ataskaitos prieduose).

Įvertinęs visus susoktokogo alfa (Obizur) registruotojo pateiktus atsakymus, PRAC išreiškė nuomonę, kad šios kreipimosi procedūros pagal 31 straipsnį rezultatas šiam preparatui netaikomas atsižvelgiant į Obizur indikaciją (gyta hemofilija A dėl endogeninį VIII faktorių slopinančių antikūnų) ir skirtingą tikslinę pacientų grupę.

## **Naudos ir rizikos santykis**

Remdamasis šiuo metu turimais įrodymais, gautais atlikus SIPPET tyrimą, taip pat registruotojų atsakymuose nurodytų atskirų preparatų klinikinių tyrimų ir stebėjimu pagrįstų tyrimų duomenimis ir *ad hoc* ekspertų grupės posėdyje ekspertų išreikštomis nuomonėmis, PRAC sutiko, kad iš dabartinių duomenų negaunama aiškių ir nuoseklių įrodymų dėl jokių statistiškai ir klinikiškai reikšmingų inhibitorių rizikos skirtumų tarp rFVIII ir pdFVIII preparatų. Negalima daryti išvadų dėl jokios VWF funkcijos suteikiant apsaugą nuo inhibitorių susidarymo.

Kadangi šie preparatai yra įvairiarūšiai, tai netrukdo su atskirais preparatais sieti didesnės inhibitorių susidarymo rizikos atliekant dabartinius ar būsimus anksčiau negydytų pacientų tyrimus.

Atskirais tyrimais nustatytas platus įvairių preparatų inhibitorių susidarymo dažnio intervalas anksčiau negydytiems pacientams, o atliekant SIPPET tyrimą nebuvo numatyta skirti pavienių kiekvienos klasės preparatų. Dėl labai skirtingų tyrimų metodų ir tam tikrą laiką tirtų pacientų grupių, taip pat dėl nenuoseklių faktų, gautų atliekant įvairius tyrimus, PRAC nustatė, kad remiantis visais turimais įrodymais negalima daryti išvados, jog rekombinantinio VIII faktoriaus vaistai – visa šių vaistų klasė – kelia didesnę inhibitorių susidarymo riziką negu iš plazmos išskirto FVIII preparatų klasė.

Be to, PRAC nurodė, kad kelių FVIII preparatų informaciniuose dokumentuose šiuo metu pateikta nuoroda į tyrimų rezultatų duomenis, iš kurių negalima daryti aiškos išvados dėl pavienių preparatų inhibitorių rizikos. Kadangi, sprendžiant iš tyrimų įrodymų, visiems žmonėms skirtiems FVIII preparatams yra būdinga inhibitorių susidarymo rizika (jų susidarymo dažnis anksčiau negydytiems pacientams ir anksčiau gydytiems pacientams atitinkamai vertinamas „labai dažnai“ ir „nedažnai“), PRAC rekomenduoja suderinti preparatų charakteristikų santraukas su tais duomenimis apie dažnį, nebent būtų galima pagrįstai to nedaryti remiantis konkrečia preparato duomenimis.

Atsižvelgdamas į tai, kas išdėstyta, PRAC padarė išvadą, kad VIII faktoriaus preparatų, skirtų hemofilijai A (gimtu VIII faktoriaus nepakankamumu) sergančių pacientų kraujavimo gydymui ir profilaktikai, naudos ir rizikos santykis tebebus teigiamas, jeigu bus atlikti sutarti preparatų informacinių dokumentų (preparato charakteristikų santraukos 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrių) pakeitimai.

## **Pakartotinio nagrinėjimo procedūra**

Po to, kai 2017 m. gegužės mėn. įvykusiame PRAC posėdyje buvo patvirtinta PRAC rekomendacija, registruotojas „LFB Biomedicaments“ pareiškė nesutinkantis su pirmine PRAC rekomendacija.

Atsižvelgdamas į registruotojo pateiktas išsamiai paaiškintas prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą rekomendaciją priežastis, PRAC iš naujo įvertino turimus duomenis pakartotinio nagrinėjimo procedūros metu.

### **PRAC svarstymas dėl pagrindo pakartotinai išnagrinėti priimtą rekomendaciją**

SIPPET tyrimas nebuvo skirtas pavienių preparatų inhibitorių susidarymo rizikai vertinti ir į jį įtrauktų FVIII preparatų skaičius buvo ribotas. Dėl preparatų įvairiarūšiškumo yra daug neapibrėžtumo ekstrapoliuojant tyrimų, kuriuos atliekant vertintas tik visos klasės lygmeniu daromas poveikis, nustatytus faktus pavieniems preparatams, ypač tiems preparatams (įskaitant neseniai registruotus preparatus), kurie neįtraukti į tokius tyrimus. SIPPET tyrimo nustatytų faktų, taip pat pavienių preparatų klinikinių tyrimų ir stebėjimu pagrįstų tyrimų nustatytų faktų nepakanka, kad būtų galima patvirtinti kokius nors nuoseklius statistiškai ir klinikiškai reikšmingus inhibitorių rizikos skirtumus tarp rFVIII ir pdFVIII preparatų klasių.

Apskritai PRAC laikosi savo išvadų, kad standartizuota informacija apie inhibitorių susidarymo dažnį, skiriant FVIII preparatus anksčiau negydytiems pacientams ir anksčiau gydytiems pacientams, turėtų



būti pateikta preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyriuje, nebent kitoks dažnio intervalas, būdingas konkrečiam vaistiniam preparatui, būtų įrodytas patikimais klinikiniais tyrimais, kurių rezultatai būtų apibendrinti 5.1 skyriuje.

### **Konsultacijos su ekspertais**

*Ad hoc* ekspertų grupės posėdyje PRAC konsultavosi dėl kai kurių aspektų, kurie įtraukti į „LFB Biomedicaments“ pateiktas išsamiai paaiškintas prašymo pakartotinai išnagrinėti priimtą rekomendaciją priežastis.

Apskritai ekspertų grupė pritarė pradinėms PRAC išvadoms ir sutiko, kad siūlomuose preparatų informaciniuose dokumentuose pateikiama pakankamai informacijos, kad vaistą skiriantiems medicinos specialistams ir pacientams būtų tinkamai pranešta apie inhibitorių susidarymo riziką. Nerekomenduota kartu su preparato informaciniais dokumentais teikti jokie papildomo pranešimo apie inhibitorių susidarymo rizikos veiksnius ar taikyti papildomų rizikos mažinimo priemonių.

Ekspertų grupė taip pat sutiko, kad į preparato charakteristikų santrauką nereikėtų įtraukti konkrečių duomenų apie inhibitorių susidarymo dažnį, būdingą kiekvienam preparatui, nes atlikti tyrimai nėra pakankamai patikimi, kad būtų galima daryti tiksliai išvadas dėl kiekvieno preparato inhibitorių susidarymo absoliučiojo dažnio ar dėl santykinio dažnio lyginant įvairių preparatų inhibitorius.

Ekspertai pabrėžė, kad reikėtų skatinti mokslininkų, pramonininkų ir reguliavimo institucijų bendradarbiavimą siekiant rinkti suderintus duomenis registruose.

### **PRAC išvados**

Daroma išvada, kad po pirminio vertinimo ir pakartotinio nagrinėjimo procedūros PRAC laikosi savo išvados, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra iš žmogaus kraujo plazmos išskirto ir rekombinantinio krešėjimo VIII faktoriaus, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, jeigu bus atlikti sutarti preparatų informacinių dokumentų (preparato charakteristikų santraukos 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrių) pakeitimai.

2017 m. rugsėjo 1 d. PRAC priėmė rekomendaciją, kurią vėliau, vadovaudamasis Direktyvos 2001/83/EB 107k straipsniu, apsvarstė Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (CHMP).

### **PRAC atlikto mokslinio vertinimo bendroji santrauka**

Kadangi:

- PRAC apsvarstė dėl farmakologinio budrumo duomenų pradėtą Direktyvos 2001/83/EB straipsnyje numatytą procedūrą dėl vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra iš žmogaus kraujo plazmos išskirto ir rekombinantinio krešėjimo VIII faktoriaus (žr. I priedą ir A priedą);
- PRAC atsižvelgė į visus pateiktus duomenis apie rekombinantinio ir iš plazmos išskirto VIII faktoriaus klasių preparatų inhibitorių susidarymo riziką anksčiau negydytiems pacientams, įskaitant literatūros šaltinius (SIPPET tyrimą<sup>6</sup>), duomenis, gautus iš pavienių preparatų klinikinių tyrimų ir iš kelių stebėjimu pagrįstų tyrimų, kurios pateikė registruotojai, įskaitant duomenis, gautus atliekant didelės kohortos keliuose centruose tyrimus, ES valstybių narių nacionalinių kompetentingų institucijų pateiktus duomenis, taip pat SIPPET tyrimo autorių pateiktus atsakymus. PRAC taip pat atsižvelgė į „LFB Biomedicaments“ pateiktą pagrindimą prašant peržiūrėti PRAC rekomendaciją ir į dviejuose 2017 m. vasario 22 d. ir rugpjūčio 3 d. vykusiuose ekspertų posėdžiuose išreikštas nuomones;

<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

- PRAC nurodė, kad SIPPET tyrimas nebuvo skirtas pavienių preparatų inhibitorių susidarymo rizikai vertinti ir bendras į jį įtrauktų FVIII preparatų skaičius buvo ribotas. Dėl preparatų įvairiarūšiškumo yra daug neapibrėžtumo ekstrapoliuojant tyrimų, kuriuos atliekant vertinamas tik visos klasės lygmeniu daromas poveikis, nustatytus faktus paviniams preparatams, ypač tiems preparatams, kurie į tokius tyrimus neįtraukti;
- PRAC taip pat manė, kad iki šiol atlikti tyrimai turi įvairių metodinių trūkumų ir apskritai nėra aiškių ir nuoseklių įrodymų, kad būtų galima, remiantis turimais duomenimis, spręsti apie santykinės rizikos skirtumus tarp FVIII preparatų klasių. Konkrečiai SIPPET tyrimo nustatytų faktų, taip pat pavienių preparatų klinikinių tyrimų ir stebėjimu pagrįstų tyrimų, nurodytų registruotojų atsakymuose, nustatytų faktų nepakanka, kad būtų galima patvirtinti kokius nors nuoseklius statistiškai ir klinikiškai reikšmingus inhibitorių rizikos skirtumus tarp rFVIII ir pdFVIII preparatų klasių. Kadangi šie preparatai yra įvairiarūšiai, tai netrukdo su atskirais preparatais sieti didesnės inhibitorių susidarymo rizikos atliekant dabartinius ar būsimus anksčiau negydytų pacientų tyrimus;
- PRAC nurodė, kad VIII faktoriaus preparatų, skirtų hemofilija A sergančių pacientų kraujavimo gydymui ir profilaktikai, veiksmingumas ir saugumas yra nustatytas. Remdamasis turimais duomenimis PRAC nutarė, kad reikia atnaujinti FVIII preparatų charakteristikų santraukas: 4.4 skyrių reikėtų iš dalies pakeisti įtraukiant įspėjimą dėl pacientų stebėsenos svarbos klinikinės reikšmės dėl galimo FVIII inhibitorių susidarymo. Dėl 4.8 ir 5.1 skirsnių PRAC nurodė, kad dėl kelių FVIII preparatų juose šiuo metu pateikta nuoroda į tyrimų rezultatų duomenis, iš kurių negalima daryti aiškios išvados dėl pavienių preparatų inhibitorių rizikos. Į klinikinių tyrimų, kurie nėra pakankamai patikimi (pvz., dėl metodinių trūkumų), rezultatus nereikėtų atsižvelgti FVIII preparatų informaciniuose dokumentuose. PRAC rekomendavo atitinkamai pakeisti preparatų informacinius dokumentus. Be to, kadangi, sprendžiant iš turimų įrodymų, visiems žmonėms skirtiems FVIII preparatams yra būdinga inhibitorių susidarymo rizika (jų susidarymo dažnis anksčiau negydytiems pacientams ir anksčiau gydytiems pacientams atitinkamai vertinamas „labai dažnai“ ir „nedažnai“), PRAC rekomendavo suderinti šių preparatų informaciniuose dokumentuose pateiktą informaciją su tais duomenimis apie dažnį, nebent būtų galima pagrįstai to nedaryti remiantis konkrečia preparato duomenimis.

Todėl PRAC padarė išvadą, kad vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra iš žmogaus kraujo plazmos išskirto ir rekombinantinio krešėjimo VIII faktoriaus, naudos ir rizikos santykis tebėra teigiamas, ir rekomendavo atitinkamai pakeisti registracijos pažymėjimų sąlygas.

### **CHMP nuomonė**

Peržiūrėjęs PRAC rekomendaciją, CHMP pritaria visoms PRAC išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.