

II pielikums

Zinātniskie secinājumi

Zinātniskie secinājumi

Iedzimtas hemofilijas ārstēšana pašlaik balstās uz profilaktisku vai pēc vajadzības veiktu aizstāšanas terapiju ar koagulācijas VIII faktoru (FVIII). FVIII aizstāšanas terapiju kopumā var iedalīt divās lielās zāļu klasēs: no plazmas atvasinātie (pdFVIII) un rekombinantie (rFVIII) FVIII preparāti. Lietošanai Eiropas Savienībā ir apstiprināts plašs pdFVIII un rFVIII zāļu sortiments.

FVIII terapijas galvenā komplikācija ir IgG aloantivielu (inhibitoru) veidošanās, kas neitralizē FVIII aktivitāti, kā rezultātā zūd asiņošanas kontrole. Lai ārstētu pacientus, kuriem ir izveidojušies inhibitori, ir nepieciešama individuāla ārstēšanas pieeja, un viņiem var būt rezistence pret ārstēšanu.

Inhibitoru veidošanos var izraisīt gan ārstēšana ar pdFVIII, gan ar rFVIII (pārbaudīts ar *Bethesda* analīzes Neimegenas metodi un izteikts kā $\geq 0,6$ *Bethesda* vienības (BU) "zema titra" inhibitoram un > 5 BU "augsta titra" inhibitoram).

Hemofilijas A ārstēšanai lietojot FVIII zāles, inhibitori galvenokārt veidojas iepriekš neārstētiem pacientiem vai minimāli ārstētiem pacientiem, kuriem vēl noris pirmās 50 terapijas dienas (TD). Iepriekš ārstētiem pacientiem inhibitoru veidošanās iespējamība ir zemāka.

Zināmos inhibitoru veidošanās riska faktorus var iedalīt divās grupās: ar pacientu saistītie faktori un ar ārstēšanu saistītie faktori.

- Ar pacientu saistītiem riska faktoriem saprot F8 gēna mutācijas tipu, hemofilijas smaguma pakāpi, etnisko izcelsmi, inhibitoru veidošanās vēsturi ģimenē un, iespējams, arī HLA-DR (cilvēka leikocītu antigēna, kas saistīts ar D antigēnu) uzbūvi.
- Ar ārstēšanu saistītie faktori ir terapijas intensitāte, terapijas dienu (TD) skaits, ārstēšana pēc vajadzības, kas rada lielāku risku nekā profilaktiskā ārstēšana, īpaši tad, ja ir tādi bīstamības signāli kā trauma vai ķirurģiskā operācija, un neliels vecums pirmās terapijas laikā, kas arī rada lielāku risku.

Joprojām nav noskaidrots, vai pastāv nozīmīgas inhibitoru veidošanās riska atšķirības starp dažādiem FVIII aizstāšanas preparātu veidiem. Ir bioloģiski ticams, ka pastāv atšķirības starp dažādām zālēm katrā FVIII klasē, un līdz ar to var atšķirties risks, ko rada konkrētas zāles. pdFVIII klasē ietilpst zāles ar fon Villebranda faktoru (*VWF*) un bez tā, un dažādām *VWF* saturošām zālēm ir atšķirīgs *VWF* līmenis. Dažos eksperimentālos pētījumos ir izteikts pieņēmums, ka *VWF* pasargā FVIII epitopus, neļaujot šūnām ar antigēniem tos atpazīt un tādējādi samazinot imūngenicitāti, bet šis pieņēmums joprojām ir tikai teorētisks. rFVIII nesatur *VWF*, bet rFVIII klase ir izteikti heterogēna, piemēram, tāpēc, ka atšķiras dažādu zāļu ražošanas process un pēdējo 20 gadu laikā dažādi ražotāji ir saražojuši plašu zāļu sortimentu. Atšķirības ražošanas procesā (tostarp atšķirīgas šūnu rindas, ko izmanto rFVIII zāļu inženierijā) teorētiski var izraisīt imūngenicitātes atšķirības.

Žurnālā *New England Journal of Medicine*¹ 2016. gada maijā publicēja atvērta tipa, randomizētu kontrolētu pētījumu, kura mērķis bija noskaidrot inhibitoru sastopamību divām zāļu klasēm (pdFVIII un rFVIII zālēm). Šo pētījumu, kas zināms kā *SIPPET* pētījums ("Apsekojums par inhibitoriem maziem bērniem, kuri ārstēti ar plazmas preparātiem"), veica, lai novērtētu inhibitoru veidošanās relatīvo risku ar pdFVIII ārstētiem pacientiem salīdzinājumā ar rFVIII. Konstatēts, ka pacientiem, kuri ārstēti ar rFVIII zālēm, visu inhibitoru sastopamība bija par 87 % augstāka nekā pacientiem, kuri ārstēti ar pdFVIII zālēm (kas saturēja *VWF*) (risku koeficients 1,87; 95 % TI, 1,17–2,96).

Paula Ērliha institūts (*Paul-Ehrlich-Institut*) Vācijā 2016. gada 6. jūlijā ierosināja pārvērtēšanas procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu, pamatojoties uz farmakovigilances datiem, un

¹ F. Peyvandi et al. "A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A" *N Engl J Med.* 2016 May 26; 374(21):2054-64

lūdzta *PRAC* izvērtēt *SIPPET* pētījuma rezultātu potenciālo ietekmi uz attiecīgo FVIII zāļu reģistrācijas apliecībām, kā arī izdot ieteikumu par to, vai šīs reģistrācijas apliecības vajadzētu saglabāt, mainīt, apturēt uz laiku vai anulēt un vai ir jāveic kādi riska mazināšanas pasākumi. Pārvērtēšanas procedūrā uzmanība tiek vērsta uz inhibitoru veidošanās risku iepriekš neārstētiem pacientiem.

Atsaucoties uz neseno *SIPPET* pētījuma publikāciju, reģistrācijas apliecību īpašniekiem prasīja izvērtēt, kā šī pētījuma rezultāti un citi attiecināmie drošuma dati par inhibitoru veidošanos iepriekš neārstētiem pacientiem varētu potenciāli ietekmēt attiecīgo FVIII zāļu reģistrācijas apliecības, kā arī apsvērt riska mazināšanas pasākumus.

Arī *SIPPET* pētījuma vadošos autorus aicināja atbildēt uz vairākiem jautājumiem par pētījuma metodēm un iegūtajiem rezultātiem, kā arī uzstāties ar secinājumiem *PRAC* plenārsēdē 2017. gada februārī. Informāciju, kuru *SIPPET* pētījuma vadošie autori iesniedza pārvērtēšanas procedūras ietvaros, *PRAC* arī ņēma vērā savu secinājumu izstrādē.

Klīniskā diskusija

Publicētie novērošanas pētījumi

Reģistrācijas apliecību īpašnieki savās atbildēs atsaucās uz vairākiem publicētiem novērošanas pētījumiem (tostarp *CANAL*, *RODIN*, *FranceCoag*, *UKHCDO*), kuru mērķis bija izvērtēt inhibitoru veidošanās diferenciālo risku pdFVIII un rFVIII zāļu klasei, kā arī inhibitoru veidošanās diferenciālo risku dažādām rFVIII klases zālēm.

Šajos pētījumos ir gūti atšķirīgi rezultāti, un to kvalitāti ietekmē novērošanas pētījumiem raksturīgie ierobežojumi, jo īpaši iespējamā neobjektivitāte atlasē procesā. Inhibitoru veidošanās riskam ir daudz faktoru (papildus iespējamam riskam, kas varētu būt saistīts ar konkrētām zālēm), un šādos pētījumos ne vienmēr ir iespējams apkopot informāciju par attiecīgajiem kovariātiem, kā arī attiecīgi pielāgot analīzes. Blakusfaktoru sajaukšanās nenovēršami rada nozīmīgas neskaidrības. Turklāt laika gaitā ir mainījies atsevišķu zāļu ražošanas process, kā arī ārstēšanas režīms dažādos pētījumu centros, tāpēc ne vienmēr ir iespējams dažādas zāles salīdzināt "viens pret vienu". Šie faktori sarežģī šādu pētījumu kontroli un to rezultātu interpretēšanu.

CANAL pētījumā² netika gūti pierādījumi atšķirībām starp zāļu klasēm, tostarp pdFVIII zālēm ar augstu fon Villebranda faktora saturu; "klīniski būtiskiem" inhibitoriem pielāgotais riska koeficients bija 0,7 (95 % TI, 0,4–1,1), un augsta titra inhibitoriem (≥ 5 BU) tas bija 0,8 (95 % TI, 0,4–1,3).

Arī *RODIN/Pednet* pētījumā³ netika gūti pierādījumi inhibitoru riska atšķirībām starp zāļu klasēm, visas pdFVIII zāles salīdzinot ar visām rFVIII zālēm. "Klīniski būtiskiem" inhibitoriem pielāgotais riska koeficients bija 0,96 (95 % TI, 0,62–1,49), un augsta titra inhibitoriem (≥ 5 BU/ml) tas bija 0,95 (95 % TI, 0,56–1,61). Taču pētījumā guva pierādījumu, ka 2. paaudzes rFVIII alfa-oktokogs (*Kogenate FS/Helixate NexGen*) izraisa augstāku inhibitoru risku (visu un augsta titra inhibitoru) nekā 3. paaudzes rFVIII alfa-oktokogs (pierādījumi balstīti tikai uz datiem par *Advate*).

Līdzīgi kā *RODIN/Pednet* pētījumā, arī *UKHCDO* pētījumā konstatēja, ka *Kogenate FS/Helixate NexGen* (2. paaudzes rFVIII) izraisa nozīmīgi augstāku inhibitoru risku (visu un augsta titra inhibitoru) nekā *Advate* (3. paaudzes rFVIII). Tomēr šis risks kļuva nenozīmīgs, kad tika izslēgti Apvienotās Karalistes pacienti (kuri piedalījās arī *RODIN/Pednet* pētījumā). Bija arī pierādījumi, ka *Refacto AF* (cits 3. paaudzes rFVIII) izraisa augstāku risku nekā *Advate*, bet tikai attiecībā uz visu inhibitoru

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

³ Gouw SC et al. PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. *N Engl J Med* 2013; 368: 231-9. - <http://www.bloodjournal.org/content/121/20/4046.full.pdf>

veidošanos. Tāpat kā *UKHCDO* pētījumā, arī *FranceCoag* pētījumā nevienām rFVIII zālēm nekonstatēja statistiski nozīmīgāku risku salīdzinājumā ar *Advate*, kad no pētījuma izslēdza Francijas pacientus (kuri piedalījās arī *RODIN/Pednet* pētījumā).

Pirms šīs pārvērtēšanas procedūras tika norādīts, ka *PRAC* jau ir izvērtējusi pētījumu *RODIN/Pednet*, *UKHCDO* un *FranceCoag* ietekmi uz FVIII zāļu reģistrācijas apliecībām Eiropas Savienībā. *PRAC* 2013. gadā secināja, ka *RODIN/Pednet* pētījuma rezultāti nav pietiekami pārliecinoši, lai pamatotu secinājumu, ka *Kogenate FS/Helixate NexGen* ir saistīts ar augstāku VIII faktora inhibitoru veidošanās risku nekā citas zāles. *PRAC* 2016. gadā izvērtēja rezultātus metaanalīzei par trim pētījumiem (pētījumi *RODIN/Pednet*, *UKHCDO* un *FranceCoag*) un atkal secināja, ka pašreizējie pierādījumi neapstiprina, ka iepriekš neārstētiem pacientiem *Kogenate Bayer/Helixate NexGen* ir saistītas ar augstāku VIII faktora inhibitoru risku nekā citi rekombinētie VIII faktora preparāti.

Reģistrācijas apliecību īpašnieku sponsorētie pētījumi

Reģistrācijas apliecību īpašnieki iesniedza analīzi par zema un augsta titra inhibitoru veidošanos iepriekš neārstētiem pacientiem ar smagu hemofiliju A (FVIII < 1 %) no visiem klīniskajiem pētījumiem un novērošanas pētījumiem, kas veikti ar to ražotajām zālēm, kā arī kritisku diskusiju par šo pētījumu ierobežojumiem.

Dati ir iegūti no ļoti plaša daudzveidīgu pētījumu klāsta, kas veikti ar dažādām zālēm ilgākā laika periodā. Daudzi no šiem pētījumiem bija nelieli un nebija īpaši veidoti ar nolūku izvērtēt inhibitoru risku iepriekš neārstētiem pacientiem ar hemofiliju A. Tie galvenokārt bija vienas grupas pētījumi un nenodrošināja datus salīdzinošās analīzes veikšanai (starp pdFVIII un rFVIII klasēm vai rFVIII klases ietvaros). Taču no šiem pētījumiem izrietošās vispārējās aplēses par konkrētu zāļu inhibitoru veidošanās rādītājiem kopumā atbilst rezultātiem no lieliem novērošanas pētījumiem.

Lielākos un nozīmīgākos pētījumos par pdFVIII zālēm novērotie inhibitoru rādītāji (bieži vien nav norādīts, vai runa ir par augsta vai zema titra inhibitoriem) svārstījās no 3,5–33 % līdz maksimāli apmēram 10–25 %. Tomēr daudzos gadījumos bija sniegta tikai minimāla informācija par izmantotajām metodēm, pētītajām pacientu populācijām un inhibitoru veidu, tāpēc šo informāciju nevarēja izvērtēt saistībā jaunākiem publicētajiem datiem. Par lielāko daļu rFVIII zāļu ir pieejama jaunāka un aktuālāka informācija no klīniskajiem pētījumiem ar iepriekš neārstētiem pacientiem. Šajos pētījumos inhibitoru rādītāji ir diapazonā no 15 līdz 38 % attiecībā uz visiem inhibitoriem un no 9 līdz 22,6 % attiecībā uz augsta titra inhibitoriem, proti, atbilst biežuma kategorijai "ļoti bieži".

PRAC arī izvērtēja vēl notiekošu klīnisko pētījumu starpposma rezultātus, ko iesniedza reģistrācijas apliecību īpašnieki *CSL* (CRD019_5001) un *Bayer* (*Leopold KIDS*, 13400, B daļa).

Turklāt *PRAC* izskatīja klīniskos pētījumus un zinātnisko literatūru par *de novo* inhibitoriem iepriekš ārstētiem pacientiem. Analīzē pierādīja, ka iepriekš ārstētiem pacientiem inhibitori veidojas daudz retāk nekā iepriekš neārstētiem pacientiem. Pieejamie dati liecināja, ka daudzos pētījumos, tostarp *EUHASS* (Eiropas Hemofilijas drošuma uzraudzības sistēma) reģistra pētījumā (*Iorio A*, 2017⁴; *Fischer K*, 2015⁵), biežumu var klasificēt kategorijā "reti".

⁴ [Iorio A, Barbara AM, Makris M, Fischer K, Castaman G, Catarino C, Gilman E, Kavakli K, Lambert T, Lassila R, Lissitchkov I, Mauser-Bunschoten E, Mingot-Castellano MEO, Ozdemir N1, Pabinger I, Parra R1, Pasi J, Peerlinck K, Rauch A6, Roussel-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.

⁵ [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.

SIPPET pētījums

SIPPET pētījuma bija atvērta tipa, randomizēts, vairāku centru, vairāku valstu pētījums, kurā aplūkota neitralizējošo aloantivielu sastopamība pacientiem ar smagu iedzimtu hemofiliju A (FVIII koncentrācija plazmā <1 %), lietojot pdFVIII vai rFVIII koncentrātu. Pētījums notika 42 pētījuma centros, un tajā tika iekļauti kritērijiem atbilstoši pacienti (< 6 gadus veci, vīriešu dzimuma, ar smagu hemofiliju A, iepriekš neārstēti ar FVIII koncentrāta preparātiem vai saņēmuši tikai minimālu ārstēšanu ar asins komponentu preparātiem). Pētījumā vērtētais primārais un sekundārais mērķa kritērijs bija attiecīgi visu inhibitoru sastopamība ($\geq 0,4$ BU/ml) un augsta titra inhibitoru sastopamība (≥ 5 BU/ml).

Inhibitori bija izveidojušies 76 pacientiem, un 50 pacientiem bija augsta titra inhibitori (≥ 5 BU). Inhibitori bija izveidojušies 29 no 125 pacientiem, kuri tika ārstēti ar pdFVIII (20 pacientiem bija augsta titra inhibitori), un 47 no 126 pacientiem, kuri tika ārstēti ar rFVIII (30 pacientiem bija augsta titra inhibitori). Kopējais visu inhibitoru sastopamības rādītājs bija 26,8 % (95 % ticamības intervāls (TI), 18,4–35,2), lietojot pdFVIII, un 44,5 % (95 % TI, 34,7–54,3), lietojot rFVIII; kopējais augsta titra inhibitoru sastopamības rādītājs bija attiecīgi 18,6 % (95 % TI, 11,2–26,0) un 28,4 % (95 % TI, 19,6–37,2). Izmantojot *Cox* regresijas modeļus primārā mērķa kritērija izvērtēšanai attiecībā uz visiem inhibitoriem, noskaidroja, ka, lietojot rFVIII, inhibitoru sastopamība ir par 87 % augstāka nekā ar pdFVIII (risks koeficients, 1,87; 95 % TI, 1,17–2,96). Šo saistību konsekventi novēroja analizē ar daudziem mainīgajiem lielumiem. Augsta titra inhibitoru risks koeficients bija 1,69 (95 % TI, 0,96–2,98).

Ad hoc ekspertu grupas sanāksme

PRAC ņēma vērā arī *ad hoc* sanāksmē ekspertu paustos viedokļus. Ekspertu grupa uzskatīja, ka ir ņemti vērā attiecināmie pieejamo datu avoti. Ekspertu grupa norādīja, ka ir nepieciešami papildu dati, lai noskaidrotu, vai pastāv klīniski būtiskas atšķirības inhibitoru veidošanās biežumā starp dažādām VIII faktora zālēm, un ka datus par katrām zālēm principā vajadzētu apkopot atsevišķi, jo ir sarežģīti vispārināt imūngenitātes pakāpi starp zāļu klasēm (t. i., rekombinantus preparātus salīdzināt ar plazmas atvasinājumiem).

Eksperti arī piekrita, ka dažādu zāļu imūngenitātes pakāpe kopumā bija atbilstoši aprakstīta, zāļu aprakstos veicot PRAC ierosinātos grozījumus, kuros uzsvērts inhibitoru veidošanās klīniskais būtiskums (jo īpaši salīdzinājums starp zema un augsta titra inhibitoriem), kā arī biežuma kategoriju mainot uz "ļoti bieži" iepriekš neārstētiem pacientiem un uz "reti" – iepriekš ārstētiem pacientiem. Eksperti arī minēja, ka ir nepieciešami pētījumi, lai papildus raksturotu VII faktora zāļu imunogēnās īpašības (piemēram, mehāniski, novērošanas pētījumi).

Diskusija

PRAC uzskatīja, ka SIPPET pētījumam kā prospektīvam, randomizētam pētījumam nepiemīt daudzi plānojuma noteiktie ierobežojumi, kas raksturīgi līdz šim veiktiem novērošanas un reģistra pētījumiem, kuros tika vērtēts inhibitoru veidošanās risks iepriekš neārstētiem pacientiem. Taču PRAC uzskata, ka pastāv neskaidrības saistībā ar SIPPET pētījuma rezultātiem, kas neļauj izdarīt secinājumu, ka iepriekš neārstētiem pacientiem šajā pētījumā aplūkotās rFVIII zāles rada augstāku inhibitoru veidošanās risku nekā pdFVIII zāles. Šis neskaidrības ir aprakstītas tālāk tekstā.

- SIPPET pētījumā veiktā analīze neļauj izdarīt specifiskus secinājumus par katrām zālēm, jo analizē iekļauts tikai neliels skaits konkrētu FVIII preparātu. Pētījums netika plānots un veikts ar mērķi iegūt pietiekami daudz datu par katrām zālēm un līdz ar to izdarīt secinājumus par konkrēto zāļu inhibitoru veidošanās risku. Turklāt tikai 13 pacienti (10 % no FVIII grupas) saņēma trešās paaudzes rFVIII zāles. Taču, lai gan trūkst pārliecinošu pierādījumu, kas

pamatotu riska atšķirības starp dažādām rFVIII zālēm, diferenciālos riskus nevar izslēgt, jo šī ir heterogēna zāļu klase, kurā ietilpst zāles ar atšķirīgu sastāvu un formulām. Tāpēc pastāv lielas neskaidrības, vai *SIPPET* pētījuma rezultātus var ekstrapolēt attiecībā uz visu rFVIII klasi, jo īpaši nesēn reģistrētiem rFVIII preparātiem, kas nebija iekļauti *SIPPET* pētījumā.

- *SIPPET* pētījumam ir metodoloģiski ierobežojumi, jo īpaši neskaidrības par to, vai randomizācijas process (bloka lielums 2) varētu būt radījis neobjektivitāti atlasē.
- Bija arī novirzes no galīgā protokola un statistiskās analīzes plāna. Attiecībā uz statistiku rada bažas arī tas, ka nav publicēta neviena iepriekš noteikta primārā analīze un pētījums tika pārtraukts drīz pēc *RODIN* pētījuma publikācijas, kurā norādīts, ka *Kogenate FS* varētu būt saistīts ar paaugstinātu inhibitoru veidošanās risku. Lai gan šos apstākļus nebija iespējams novērst, atvērta tipa pētījuma agrīna pārtraukšana var liecināt par iespējamu pētnieku neobjektivitāti un pastiprina bažas, ka pētījumā var tikt konstatēta tāda iedarbība, kāda faktiski nepastāv.
- ES pielietotie ārstēšanas režīmi atšķiras no *SIPPET* pētījumā aplūkotajiem. Tāpēc ir apšaubāma šādas klīniskās prakses (un līdz ar to arī šajā procedūrā izmantojamo zāļu) attiecināšana uz Eiropas Savienību. Nav skaidrs, vai *SIPPET* pētījuma rezultātus var ekstrapolēt attiecībā uz inhibitoru risku iepriekš neārstētiem pacientiem pašreizējā klīniskajā praksē Eiropas Savienībā, jo ārstēšanas režīms un intensitāte ir tikuši minēti kā inhibitoru veidošanās riska faktori iepriekšējos pētījumos. Svarīgi, ka ES zāļu aprakstos pie atļautajām devām nav iekļauta modificēta profilaktiskā lietošana (kā definēts *SIPPET* pētījumā) un nav skaidrs, kā *SIPPET* pētījuma rezultātus ietekmētu acīmredzamais līdzsvara trūkums starp neprecizētām citām ārstēšanas režīmu kombinācijām. Līdz ar to joprojām nav skaidrs, vai tāds pats inhibitoru veidošanās diferenciālais risks, kāds novērots *SIPPET* pētījumā, būtu vērojams arī pacientiem, kuri saņem ārstēšanu parastās veselības aprūpes sistēmas ietvaros valstīs, kur ārstēšanas režīms (tas ir, primārā profilakse) atšķiras no pētījumā aplūkotā. *SIPPET* pētījuma autoru sniegtie papildu paskaidrojumi pilnībā neatrisina šīs neskaidrības.

Ņemot vērā iepriekš izklāstītos rezultātus no *SIPPET* pētījuma, publicēto literatūru un visu informāciju, ko iesnieguši reģistrācijas apliecību īpašnieki, kā arī ekspertu paustos viedokļus *ad hoc* ekspertu sanāksmē, *PRAC* secināja tālāk minēto.

- Ir noskaidrots, ka gan pdFVIII, gan rFVIII zāles rada inhibitoru veidošanās risku. Lai gan klīniskajos pētījumos par dažām konkrētām zālēm konstatēja ierobežotu inhibitoru veidošanās gadījumu skaitu, tie parasti ir nelieli pētījumi ar metodoloģiskiem ierobežojumiem vai tie nav attiecīgi izstrādāti šāda riska novērtēšanai.
- FVIII preparāti ir heterogēni, un nevar izslēgt ticamību, ka inhibitoru veidošanās riska rādītāji dažādām zālēm var atšķirties.
- Atsevišķos pētījumos ir identificēts plašs inhibitoru veidošanās diapazons starp dažādiem preparātiem, taču pētījumu rezultātu tieša salīdzināmība ir apšaubāma, jo pētījumos izmantotas dažādas metodes un aplūkotas dažādas pacientu populācijas ilgā laika periodā.
- *SIPPET* pētījuma nolūks nebija novērtēt inhibitoru veidošanās risku katrām zālēm, un tajā iekļauts tikai neliels skaits FVIII preparātu. Tā kā zāles ir heterogēnas, pastāv būtiskas neskaidrības par to, vai rezultātus no pētījumiem, kuros vērtēta tikai zāļu klases ietekme, var ekstrapolēt uz konkrētām zālēm, jo īpaši zālēm, kas netika iekļautas šajos pētījumos (tostarp vēlāk reģistrētām zālēm).
- Visbeidzot *PRAC* norādīja, ka lielākajai daļai līdz šim veikto pētījumu, kuros vērtēts inhibitoru veidošanās diferenciālais risks starp FVIII zāļu klasēm, ir dažādi potenciāli metodoloģiskie

ierobežojumi, un, pamatojoties uz šeit aplūkotajiem pieejamajiem datiem, nav skaidrības un nav konsekventu pierādījumu, kas liecinātu par relatīvā riska atšķirībām starp FVIII zāļu klasēm. Proti, rezultāti no *SIPPET* pētījuma, kā arī no reģistrācijas apliecību īpašnieku atbildēs minētajiem atsevišķajiem klīniskajiem pētījumiem un novērošanas pētījumiem nav pietiekami, lai apstiprinātu jebkādas konsekventas statistiski un klīniski jēgpilnas inhibitoru riska atšķirības starp rFVIII un pdFVIII zāļu klasēm.

Ņemot vērā iepriekš minēto, *PRAC* ieteica veikt tālāk norādītos grozījumus zāļu apraksta 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktā, kā arī lietošanas instrukcijas 2. un 4. punktā FVIII zālēm, kas indicētas asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pacientiem ar hemofiliju A (iedzimtu VIII faktora nepietiekamību).

- Zāļu apraksta 4.4. apakšpunkts ir jāgroza, iekļaujot brīdinājumu, ka ir klīniski svarīgi uzraudzīt FVIII inhibitoru veidošanos pacientiem (jo īpaši brīdinājumu par zema titra inhibitoru klīniskajām sekām, salīdzinot ar augsta titra inhibitoriem).
- Attiecībā uz zāļu apraksta 4.8. un 5.1. apakšpunktu *PRAC* norādīja, ka vairāku FVIII zāļu aprakstos pašlaik ir norādīti dati par tādiem pētījumu rezultātiem, kas neļauj izdarīt pārliecinošus secinājumus par atsevišķām zālēm piemētošo inhibitoru veidošanās risku. Tā kā pierādījumi liecina, ka visām cilvēka FVIII zālēm piemīt inhibitoru veidošanās risks, šādi apgalvojumi ir jāizņem. Pieejamie dati pamato FVIII inhibitoru veidošanās biežuma kategoriju "ļoti bieži" iepriekš neārstētiem pacientiem un "reti" – iepriekš ārstētiem pacientiem, tāpēc *PRAC* iesaka zāļu aprakstos vienādot šo informāciju par biežuma kategorijām, ja vien dati par konkrētajām zālēm nepamato citas biežuma kategorijas lietošanu. Zālēm, kam zāļu apraksta 4.2. apakšpunktā attiecībā uz iepriekš neārstētiem pacientiem ir ietverts šāds apgalvojums: "*Iepriekš neārstēti pacienti. {(Piešķirtais) nosaukums} drošums un efektivitāte iepriekš neārstētiem pacientiem vēl nav noteikta. Dati nav pieejami. >*", nav piemērojama minētā norāde par biežumu iepriekš neārstētiem pacientiem. No 5.1. apakšpunkta ir jāsvīturo jebkādas norādes uz pētījumiem par inhibitoru veidošanos iepriekš neārstētiem un iepriekš ārstētiem pacientiem, ja vien šie pētījumi nav veikti saskaņā ar Pediatriko pētījumu plānu vai ja pētījumos nav gūti pārliecinoši pierādījumi, ka inhibitoru veidošanās biežums iepriekš neārstētiem pacientiem ir mazāks par kategoriju "ļoti bieži" vai iepriekš ārstētiem pacientiem atšķiras no biežuma kategorijas "reti" (kā noteikts *PRAC* novērtējuma ziņojuma pielikumos).

Izvērtējot visas reģistrācijas apliecības īpašnieka iesniegtās atbildes par alfa-susoktokogu (*Obizur*), *PRAC* uzskata, ka šīs saskaņā ar 31. pantu veiktās pārvērtēšanas procedūras iznākums neattiecas uz šīm zālēm, ņemot vērā *Obizur* lietošanas indikāciju (iegūta hemofilija A saistībā ar inhibējošām antivielām pret endogēno FVIII) un atšķirīgo mērķa populāciju.

Ieguvumu un riska attiecība

Pamatojoties uz pašreizējiem pierādījumiem no *SIPPET* pētījuma, kā arī datiem no atsevišķiem klīniskajiem pētījumiem un novērošanas pētījumiem, kas iekļauti reģistrācijas apliecību īpašnieku atbildēs, un ņemot vērā ekspertu paustos viedokļus *ad hoc* ekspertu sanāksmē, *PRAC* vienojās, ka pašlaik nav pieejami skaidri un konsekventi pierādījumi par statistiski un klīniski jēgpilnām inhibitoru veidošanās riska atšķirībām starp rFVIII un pdFVIII zālēm. Nevar izdarīt nekādus secinājumus par *VWF* nozīmi aizsardzībā pret inhibitoru veidošanos.

Tā kā šo klašu zāles ir heterogēnas, nav izslēgta konkrētu zāļu saistība ar paaugstinātu inhibitoru veidošanās risku vēl notiekošos vai nākotnē veicamos pētījumos ar iepriekš neārstētiem pacientiem.

Atsevišķos pētījumos dažādām zālēm ir konstatēts plašs inhibitoru veidošanās biežuma diapazons iepriekš neārstētiem pacientiem, un *SIPPET* pētījuma nolūks nebija noskaidrot atšķirības starp

atsevišķām zālēm katras zāļu klases ietvaros. Tā kā pētījumos ir izmantotas ļoti atšķirīgas metodes un ir pētītas atšķirīgas pacientu populācijas ilgākā laika periodā, kā arī dažādos pētījumos iegūtie rezultāti ir savstarpēji nesakrītīgi, *PRAC* uzskatīja, ka šis pierādījumu kopums nepamato secinājumu, ka rekombinantās VIII faktora zāles kā zāļu klase radītu lielāku inhibitoru veidošanās risku nekā no plazmas atvasināto zāļu klase.

Turklāt *PRAC* norādīja, ka vairāku FVIII zāļu informācijā pašlaik ir norādīti dati par tādiem pētījumu rezultātiem, kas neļauj izdarīt pārliecinošus secinājumus par konkrētām zālēm piemītošo inhibitoru veidošanās risku. Tā kā pierādījumi liecina, ka visas cilvēku FVIII zāles rada inhibitoru veidošanās risku ar biežuma kategoriju "ļoti bieži" iepriekš neārstētiem pacientiem un "reti" – iepriekš ārstētiem pacientiem, *PRAC* iesaka zāļu aprakstos vienādot šo informāciju par biežuma kategorijām, ja vien dati par konkrētajām zālēm nepamato citas biežuma kategorijas lietošanu.

Ņemot vērā iepriekš minēto, *PRAC* secināja, ka ieguvumu un riska attiecība VIII faktora zālēm, kas indicētas asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pacientiem ar hemofiliju A (iedzimtu VIII faktora nepietiekamību), aizvien ir pozitīva, ja tiek veiktas saskaņotās izmaiņas zāļu aprakstā (zāļu apraksta 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktā).

Atkārtotās pārskatīšanas procedūra

Pēc *PRAC* ieteikuma pieņemšanas *PRAC* sanāksmē 2017. gada maijā reģistrācijas apliecības īpašnieks *LFB Biomedicaments* izteica iebildumus par sākotnējo *PRAC* ieteikumu.

Ņemot vērā reģistrācijas apliecības īpašnieka sniegto detalizēto pamatojumu, *PRAC* veica jaunu pieejamo datu novērtēšanu atkārtotās pārskatīšanas kontekstā.

***PRAC* diskusija, pamatojoties uz atkārtotu pārskatīšanu**

SIPPET pētījuma nolūks nebija novērtēt inhibitoru veidošanās risku katrām zālēm, un tajā iekļauts tikai neliels skaits FVIII preparātu. Tā kā zāles ir heterogēnas, pastāv būtiskas neskaidrības par to, vai rezultātus no pētījumiem, kuros vērtēta tikai zāļu klases ietekme, var ekstrapolēt uz konkrētām zālēm, jo īpaši zālēm, kas netika iekļautas šajos pētījumos (tostarp vēlāk reģistrētām zālēm). Rezultāti no *SIPPET* pētījuma, kā arī no reģistrācijas apliecību īpašnieku atbildēs minētajiem atsevišķajiem klīniskajiem pētījumiem un novērošanas pētījumiem nav pietiekami, lai apstiprinātu jebkādas konsekvantas statistiski un klīniski jēgpilnas inhibitoru riska atšķirības starp rFVIII un pdFVIII zāļu klasēm.

Kopumā *PRAC* saglabā spēkā secinājumu, ka zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā vajadzētu iekļaut standartizētu informāciju par FVIII zāļu izraisīta inhibitoru veidošanās riska biežumu iepriekš neārstētiem un iepriekš ārstētiem pacientiem, ja vien pārliecinošos klīniskajos pētījumos konkrētajām zālēm nav pierādīts cits biežuma diapazons. Tādā gadījumā kopsavilkums par pētījumu rezultātiem ir jāsniedz 5.1. apakšpunktā.

Ekspertu konsultācijas

Ad hoc ekspertu sanāksmē *PRAC* konsultējās par dažiem aspektiem, kas bija norādīti *LFB Biomedicaments* iesniegtajā detalizētajā pamatojumā.

Kopumā ekspertu grupa atbalstīja *PRAC* sākotnējos secinājumus un piekrita, ka ar ierosinātajām izmaiņām zāļu informācijā tiek nodrošināts attiecīgs informācijas līmenis, sniedzot ziņas zāļu parakstītājiem un pacientiem par inhibitoru veidošanās risku. Netika ieteikts sniegt nekādus citus paziņojumus par inhibitoru veidošanās riska faktoriem, izņemot par izmaiņām zāļu informācijā, un netika ieteikti arī nekādi citi riska mazināšanas pasākumi.

Grupa arī vienojās, ka zāļu aprakstā nav jāiekļauj konkrēti dati par inhibitoru veidošanās biežumu saistībā ar katrām zālēm, jo pieejamie pētījumi nav atbilstoši veikti, lai varētu izdarīt precīzus secinājumus par absolūto inhibitoru riska biežumu katrām zālēm vai relatīvo biežumu salīdzinājumā ar citām zālēm.

Eksperti uzsvēra, ka ir jāveicina sadarbība starp akadēmiķiem, nozari un regulatoriem, lai saskaņotu datus apkopotu reģistros.

PRAC secinājumi

Pamatojoties uz sākotnējo novērtēšanu un atkārtotās pārskatīšanas procedūru, PRAC saglabā spēkā secinājumu, ka ieguvumu un riska attiecība zālēm, kas satur no cilvēka plazmas atvasinātu un rekombinantu koagulācijas VIII faktoru, aizvien ir pozitīva, ja tiek veiktas saskaņotās izmaiņas zāļu aprakstā (zāļu apraksta 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktā).

PRAC 2017. gada 1. septembrī pieņēma ieteikumu, ko CHMP pēc tam izskatīja saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.k pantu.

PRAC zinātniskā novērtējuma vispārējs kopsavilkums

Tā kā:

- PRAC izskatīja procedūru saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 31. pantu, kas izriet no farmakovigilances datiem un attiecas uz zālēm, kas satur no cilvēka plazmas atvasinātu un rekombinantu koagulācijas VIII faktoru (skat. I pielikumu un A pielikumu);
- PRAC izskatīja iesniegto datu kopumu par rekombinanto un no plazmas atvasināto FVIII zāļu klašu radīto inhibitoru veidošanās risku iepriekš neārstētiem pacientiem. Tas ietvēra publicēto literatūru (*SIPPET* pētījumu⁶), reģistrācijas apliecību īpašnieku iesniegtos datus par atsevišķiem klīniskajiem pētījumiem un dažādiem novērošanas pētījumiem, tostarp datus no lieliem vairākcentru kohortas pētījumiem, ES dalībvalstu nacionālo kompetento iestāžu iesniegtos datus, kā arī *SIPPET* pētījuma autoru sniegtās atbildes. PRAC izskatīja arī *LFB Biomedicaments* sniegto pamatojumu prasībai atkārtoti pārskatīt PRAC ieteikumu, kā arī viedokļus, kas tika pausti divās ekspertu sanāksmēs 2017. gada 22. februārī un 3. augustā;
- PRAC norādīja, ka *SIPPET* pētījuma nolūks nebija novērtēt inhibitoru veidošanās risku atsevišķām zālēm un tajā kopumā ir iekļauts neliels skaits FVIII preparātu. Tā kā zāles ir ļoti heterogēnas, pastāv būtiskas neskaidrības par to, vai rezultātus no pētījumiem, kuros vērtēta tikai zāļu klases ietekme, var ekstrapolēt uz konkrētām zālēm, jo īpaši zālēm, kuras netika iekļautas šajos pētījumos;
- PRAC arī uzskatīja, ka līdz šim veiktajiem pētījumiem ir dažādi metodoloģiskie ierobežojumi, turklāt, pamatojoties uz pieejamajiem datiem, nav skaidru un konsekventu pierādījumu, kas liecinātu par relatīvā riska atšķirībām starp FVIII zāļu klasēm. Proti, rezultāti no *SIPPET* pētījuma, kā arī no reģistrācijas apliecību īpašnieku atbildēs minētajiem atsevišķajiem klīniskajiem pētījumiem un novērošanas pētījumiem nav pietiekami, lai apstiprinātu jebkādas konsekventas statistiski un klīniski jēgpilnas inhibitoru riska atšķirības starp rFVIII un pdFVIII zāļu klasēm. Tā kā šo klašu zāles ir heterogēnas, nav izslēgta konkrētu zāļu saistība ar paaugstinātu inhibitoru veidošanās risku vēl notiekošos vai nākotnē veicamos pētījumos ar iepriekš neārstētiem pacientiem.

⁶ Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *The New England Journal of medicine* 2016 May 26;374(21):2054-64

- *PRAC* norādīja, ka ir noteikta efektivitāte un drošums VIII faktora zālēm, kas indicētas asiņošanas ārstēšanai un profilaksei pacientiem ar hemofiliju A. Pamatojoties uz pieejamajiem datiem, *PRAC* uzskatīja, ka ir pamatoti atjaunināt FVIII zāļu aprakstu — 4.4. apakšpunkts jāgroza, tam pievienojot brīdinājumu klīnisko nozīmību uzraudzīt FVIII inhibitoru veidošanos pacientiem. Attiecībā uz zāļu apraksta 4.8. un 5.1. apakšpunktu *PRAC* norādīja, ka vairāku FVIII zāļu informācijā pašlaik ir norādīti dati no tādiem pētījumu rezultātiem, kas neļauj izdarīt pārliecinošus secinājumus par atsevišķām zālēm piemītošo inhibitoru veidošanās risku. Rezultāti no klīniskajiem pētījumiem, kas nav pietiekami pārliecinoši (piemēram, metodoloģisku ierobežojumu dēļ), nav jāiekļauj FVIII zāļu informācijā. *PRAC* ieteica veikt attiecīgas izmaiņas zāļu informācijā. Turklāt pierādījumi liecina, ka visas cilvēku izcelsmes FVIII zāles rada inhibitoru veidošanās risku ar biežuma kategoriju "Joti bieži" iepriekš neārstētiem pacientiem un "reti" – iepriekš ārstētiem pacientiem, tāpēc *PRAC* ieteica zāļu aprakstos vienādot šo informāciju par biežuma kategorijām, ja vien ar datiem par konkrētajām zālēm netiek pamatota citas biežuma kategorijas lietošana.

Tāpēc *PRAC* secināja, ka ieguvumu un riska attiecība zālēm, kas satur no cilvēka plazmas atvasinātu un rekombinantu koagulācijas VIII faktoru, aizvien ir pozitīva, un ieteica veikt izmaiņas reģistrācijas apliecību nosacījumos.

CHMP atzinums

Izskatot *PRAC* ieteikumu, *CHMP* piekrīt *PRAC* vispārējiem secinājumiem un ieteikuma pamatojumam.