

Bijlage II

Wetenschappelijke conclusies

Wetenschappelijke conclusies

De behandeling van congenitale hemofilie is momenteel gebaseerd op profylaxe of substitutietherapie met stollingsfactor VIII (FVIII) wanneer daarom wordt verzocht. FVIII-substitutietherapie kan globaal worden ingedeeld in twee brede productklassen: van plasma afgeleide (pdFVIII) en recombinante (rFVIII) FVIII. Een breed scala aan individuele pdFVIII- en rFVIII-middelen is goedgekeurd voor gebruik in de Europese Unie.

Een belangrijke complicatie van FVIII-therapie is de vorming van IgG-allo-antilichamen (remmers) die de FVIII-activiteit neutraliseren, met als gevolg dat bloedingen minder goed onder controle te krijgen zijn. Iedere patiënt die remmers heeft ontwikkeld moet een zorgvuldige individuele behandeling krijgen. Ook kunnen patiënten resistent tegen behandeling zijn.

De behandeling met pdFVIII en rFVIII kan leiden tot de vorming van remmers (getest met de Bethesda-test volgens de Nijmegen-methode en gedefinieerd als $\geq 0,6$ Bethesda-eenheden (BE) voor een remmer "in een lage titer" en >5 BE voor een remmer "in een hoge titer").

De vorming van remmers bij patiënten met hemofilie A die FVIII-middelen krijgen toegediend treedt het vaakst op bij niet eerder behandelde patiënten (PUP's) of minimaal behandelde patiënten (MTP's) die zich nog bevinden in de eerste 50 blootstellingsdagen (ED's) van de behandeling. De kans dat remmers worden gevormd is geringer bij eerder behandelde patiënten (PTP's).

De bekende risicofactoren voor de vorming van remmers kunnen worden ingedeeld in patiënt- en behandelingsgerelateerde factoren:

- Patiëntgerelateerde risicofactoren zijn onder andere het type F8-genmutatie, de ernst van de hemofilie, etniciteit, familiale voorgeschiedenis van de vorming van remmers en mogelijk HLA-DR-constitutie (humaan leukocytenantigeen - D-antigeen-gerelateerde constitutie).
- Behandelingsgerelateerde factoren zijn onder andere de intensiteit van de blootstelling, het aantal blootstellingsdagen (ED's), het feit dat behandeling op verzoek een groter risico vormt dan profylaxe, vooral in de context van gevaarsignalen zoals trauma of chirurgische ingreep, en het feit dat een eerste behandeling op jonge leeftijd een hoger risico vormt.

Of er significante verschillen zijn in het risico op de vorming van remmers tussen verschillende typen FVIII-substitutiemiddelen blijft onzeker. Verschillen tussen middelen in iedere FVIII-klasse en dientengevolge differentiële risico's tussen individuele middelen, zijn biologisch plausibel. De pdFVIII-klasse bestaat uit middelen met of zonder von Willebrand-factor (vWF) en de middelen met vWF bevatten uiteenlopende concentraties vWF. Uit sommige experimentele onderzoeken komt naar voren dat vWF mogelijk een rol speelt bij de bescherming van FVIII-epitopen tegen herkenning door de antigeen-presenterende cellen en zo de immunogeniciteit vermindert, hoewel dit nog steeds theoretisch is. VWF is niet aanwezig in rFVIII, maar er is significante heterogeniteit binnen de rFVIII-klasse, onder andere door het gebruik van verschillende productieprocessen, waarbij de afgelopen 20 jaar door verschillende fabrikanten een breed scala aan middelen werd geproduceerd. Deze verschillende productieprocessen (waaronder de verschillende cellijnen die worden gebruikt om de rFVIII-middelen te creëren) kunnen in theorie tot differentiële immunogeniciteit leiden.

In mei 2016 werd een open-label, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek gericht op de aanpak van de vorming van remmers bij gebruik van de twee klassen (pdFVIII-middelen ten opzichte van rFVIII-middelen) gepubliceerd in het *New England Journal of Medicine*¹. Dit onderzoek, aangeduid als het SIPPET-onderzoek ("Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers", onderzoek naar remmers bij aan plasmaproducten blootgestelde peuters), werd uitgevoerd om het relatieve risico op

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

remmers te beoordelen bij patiënten die met pdFVIII werden behandeld ten opzichte van patiënten die met rFVIII werden behandeld. Uit het onderzoek bleek dat bij patiënten die met rFVIII-middelen werden behandeld de vorming van alle remmers 87% hoger was dan bij patiënten die werden behandeld met pdFVIII (met vWF) (hazard ratio 1,87; 95% BI, 1,17-2,96).

Paul-Ehrlich-Institut Germany zette op 6 juli 2016 naar aanleiding van gegevens over geneesmiddelenbewaking een verwijzing krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG in gang en verzocht het PRAC de potentiële gevolgen van de resultaten van het SIPPET-onderzoek voor de vergunningen voor het in de handel brengen van relevante FVIII-middelen te beoordelen en een aanbeveling te doen over de vraag of deze moeten worden gehandhaafd, gewijzigd, geschorst of ingetrokken en of er risicobeperkende maatregelen dienen te worden toegepast. De verwijzing is gericht op het risico op de vorming van remmers bij PUP's.

Naar aanleiding van de recente publicatie over het SIPPET-onderzoek werd de houders van de vergunningen voor het in de handel brengen verzocht het potentiële effect van de resultaten van dit onderzoek en andere relevante veiligheidsgegevens over de vorming van remmers bij PUP's op de handelsvergunning van hun FVIII-middel te beoordelen met inbegrip van een beoordeling van de risicobeperkende maatregelen.

De hoofdauteurs van het SIPPET-onderzoek werden ook uitgenodigd een vragenlijst over de onderzoeksmethoden en -resultaten in te vullen en hun conclusies te presenteren tijdens de plenaire bijeenkomst van het PRAC in februari 2017. Bij het vaststellen van de conclusie nam het PRAC ook de informatie in aanmerking die de hoofdauteurs van het SIPPET-onderzoek gedurende de verwijzing hadden ingediend.

Klinische discussie

Gepubliceerde observationele onderzoeken

De antwoorden van de vergunninghouders hadden betrekking op een reeks gepubliceerde observationele onderzoeken (o.a. CANAL, RODIN, FranceCoag en UKHCDO) die erop gericht waren differentiële risico's op de vorming van remmers tussen de pdFVIII-klasse en de rFVIII-klasse te beoordelen alsook het differentiële risico op de vorming van remmers tussen middelen binnen de rFVIII-klasse te beoordelen.

Deze onderzoeken leverden verschillende resultaten op en hebben te kampen met de beperkingen van observationele onderzoeken en met name met mogelijke selectievertekening. Het risico op de vorming van remmers is multifactorieel (afgezien van vermoedelijke productspecifieke risico's) en het lukte bij dergelijke onderzoeken niet altijd om informatie over relevante co-variabelen te verzamelen en de analyses dienovereenkomstig aan te passen; resterende interfererende factoren vormen een onvermijdelijke significante onzekerheid. Verder hebben er in de loop van de tijd veranderingen plaatsgevonden in het productieproces van individuele middelen en in behandelingsregimes tussen centra. "Like-for-like"-vergelijkingen tussen middelen zijn daarom niet altijd mogelijk. Deze factoren bemoeilijken de controle van dergelijke onderzoeken en de interpretatie van de resultaten.

In het CANAL-onderzoek² werd geen bewijs gevonden voor een klasseverschil, ook niet voor pdFVIII-middelen met aanzienlijke hoeveelheden von Willebrand-factor; voor 'klinisch relevante' remmers was de gecorrigeerde hazard ratio 0,7 (95% BI 0,4-1,1) en voor remmers in een hoge titer (≥ 5 BE) 0,8 (95% BI 0,4-1,3).

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

In het RODIN/Pednet-onderzoek³ werd ook geen bewijs gevonden voor een klasseverschil in het risico op remmers tussen alle pdFVIII-middelen ten opzichte van alle rFVIII-middelen; voor 'klinisch relevante' remmers was de gecorrigeerde hazard ratio 0,96 (95% BI 0,62-1,49) en voor remmers in een hoge titer (≥ 5 BE/ml) 0,95 (95% BI 0,56-1,61). In het onderzoek werd echter wel bewijs gevonden voor een verhoogd risico op remmers (alle remmers en remmers in hoge titer) voor tweede-generatie rFVIII-octocog alfa (Kogenate FS/Helixate NexGen) ten opzichte van derde-generatie rFVIII-octocog alfa (dat uitsluitend gebaseerd was op gegevens voor Advate).

Net als in RODIN/Pednet werd in het UKHCDO-onderzoek een significant verhoogd risico op remmers (alle en in hoge titer) gevonden voor Kogenate FS/Helixate NexGen (tweede-generatie rFVIII) ten opzichte van Advate (derde-generatie rFVIII). Hoewel dit niet-significant werd toen Britse patiënten (die ook bij het RODIN/Pednet-onderzoek betrokken waren) werden uitgesloten. Er was ook bewijs voor een verhoogd risico bij Refacto AF (een andere derde-generatie rFVIII) ten opzichte van Advate, maar alleen voor de vorming van alle remmers. Net als in het UKHCDO-onderzoek werd in het FranceCoag-onderzoek geen statistisch significant verhoogd risico gevonden voor rFVIII-middelen ten opzichte van Advate wanneer Franse patiënten (die ook bij het RODIN/Pednet-onderzoek betrokken waren) werden uitgesloten.

Voorafgaand aan de huidige verwijzing werd opgemerkt dat het PRAC de gevolgen van de onderzoeken RODIN/Pednet, UKHCDO en FranceCoag voor de EU-handelsvergunningen voor FVIII-middelen al in aanmerking had genomen. In 2013 had het PRAC geconcludeerd dat de resultaten van RODIN/Pednet niet robuust genoeg waren om de conclusie te ondersteunen dat Kogenate FS/Helixate NexGen ten opzichte van andere middelen wordt geassocieerd met een verhoogd risico op de vorming van factor VIII-remmers. In 2016 had het PRAC de resultaten van een meta-analyse van alle drie de onderzoeken (RODIN/Pednet, UKHCDO en FranceCoag) beoordeeld en opnieuw geconcludeerd dat het momenteel beschikbare bewijs niet bevestigt dat Kogenate Bayer/Helixate NexGen geassocieerd wordt met een verhoogd risico op factor VIII-remmers ten opzichte van andere recombinante factor VIII-middelen bij PUP's.

Door de vergunninghouders gesponsorde onderzoeken

De vergunninghouders overlegden een analyse van de vorming van remmers in lage en hoge titer bij PUP's met ernstige hemofilie A (FVIII <1%) van alle klinische proeven en observationele onderzoeken die met hun producten zijn uitgevoerd, in combinatie met een kritische discussie over de beperkingen van deze onderzoeken.

De gegevens waren afkomstig van een breed scala aan heterogene onderzoeken van diverse middelen en verspreid over de tijd. Veel van deze onderzoeken waren kleinschalig en niet specifiek opgezet om het risico op remmers te beoordelen bij PUP's met ernstige hemofilie A. De onderzoeken waren voor het merendeel eenarmig en bieden geen gegevens voor de uitvoering van een vergelijkende analyse (tussen pdFVIII en rFVIII als vergelijking tussen klassen, of binnen de rFVIII-klasse). De algemene schattingen van de incidentie van remmers uit deze onderzoeken voor individuele middelen komen echter grotendeels overeen met de resultaten van grote observationele onderzoeken.

Van de grotere en relevantere onderzoeken voor pdFVIII-middelen varieerde de waargenomen incidentie van remmers (vaak zonder dat werd aangegeven of sprake was van een hoge of lage titer) van 3,5 tot 33%, waarbij een incidentie van 10-25% het meest voorkwam. In veel gevallen werd echter weinig informatie verstrekt over de methoden, patiëntenpopulaties en de aard van de remmers om de informatie te kunnen beoordelen in de context van recentere gepubliceerde gegevens. Voor de meeste rFVIII-middelen is nieuwere en relevantere informatie van klinische proeven bij PUP's

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>

beschikbaar. De incidentie van remmers in deze onderzoeken varieert van 15 tot 38% voor alle remmers en van 9 tot 22,6% voor remmers in een hoge titer; d.w.z. binnen het bereik van 'zeer vaak'.

Het PRAC beoordeelde ook door de vergunninghouders ingediende tussentijdse resultaten afkomstig van lopende onderzoeken van CSL (CRD019_5001) en Bayer (Leopold KIDS, 13400, deel B.).

Verder onderzocht het PRAC klinische proeven en de wetenschappelijke literatuur voor *de novo*-remmers bij PTP's. Uit de analyse bleek dat de frequentie van de vorming van remmers veel lager is bij PTP's dan bij PUP's. De beschikbare gegevens wezen uit dat in veel onderzoeken, waaronder het EUHASS-register (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵), de frequentie kon worden geclassificeerd als "soms".

Het SIPPET-onderzoek

Het SIPPET-onderzoek was een open-label, gerandomiseerde, multicentrische, multinationale proef waarin de incidentie van neutraliserende allo-antilichamen werd onderzocht bij patiënten met ernstige congenitale hemofilie A (plasmaconcentraties FVIII <1%) bij gebruik van pdFVIII- of rFVIII-concentraten. Er waren geschikte patiënten (<6 jaar, mannelijk, ernstige hemofilie A, geen eerdere behandeling met FVIII-concentraten of slechts minimale behandeling met bloedbestanddelen) van 42 centra bij het onderzoek betrokken. De in het onderzoek beoordeelde primaire en secundaire uitkomsten waren respectievelijk de incidentie van alle remmers ($\geq 0,4$ BE/ml) en de incidentie van remmers in een hoge titer (≥ 5 BE/ml).

Bij 76 patiënten werden remmers gevormd; 50 van hen hadden remmers in een hoge titer (≥ 5 BE). Er werden remmers gevormd bij 29 van de 125 patiënten die met pdFVIII werden behandeld (20 patiënten hadden remmers in een hoge titer) en bij 47 van de 126 patiënten die met rFVIII werden behandeld (30 patiënten hadden remmers in een hoge titer). De cumulatieve incidentie van alle remmers was 26,8% (95% betrouwbaarheidsinterval [BI], 18,4-35,2) bij pdFVIII en 44,5% (95% BI, 34,7-54,3) bij rFVIII; de cumulatieve incidentie van remmers in een hoge titer was respectievelijk 18,6% (95% BI, 11,2-26,0) en 28,4% (95% BI, 19,6-37,2). In Cox-regressiemodellen voor het primaire eindpunt van alle remmers werd rFVIII geassocieerd met een 87% hogere incidentie dan pdFVIII (hazard ratio 1,87; 95% BI, 1,17-2,96). Dit verband werd in multivariabele analyses consistent waargenomen. De hazard ratio voor remmers in een hoge titer was 1,69 (95% BI, 0,96-2,98).

Bijeenkomst van een ad-hocgroep van deskundigen

Het PRAC nam de tijdens een bijeenkomst van een ad-hocgroep van deskundigen geuite standpunten in overweging. De groep van deskundigen was van mening dat de relevante beschikbare gegevensbronnen in overweging waren genomen. De groep van deskundigen stelde dat er verdere gegevens nodig zijn om vast te stellen of er sprake is van klinisch relevante verschillen in de frequentie van de vorming van remmers tussen verschillende factor VIII-middelen en dat dergelijke gegevens voor individuele middelen in principe gescheiden moeten worden verzameld, aangezien de mate van immunogeniciteit moeilijk te generaliseren is voor de gecombineerde productklassen (d.w.z. de recombinante klasse ten opzichte van de van plasma afgeleide klasse).

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

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

De deskundigen waren het er ook over eens dat de mate van immunogeniciteit van verschillende middelen over het geheel genomen op afdoende wijze was beschreven met de door het PRAC voorgestelde wijzigingen in de SPC waarin de klinische relevantie van de vorming van remmers (vooral remmers in een lage titer ten opzichte van remmers in een hoge titer) alsook de frequentie 'zeer vaak' bij PUP's en 'soms' bij PTP's werd benadrukt. De deskundigen stelden ook voor onderzoeken uit te voeren om de immunogene eigenschappen van de factor VIII-middelen verder te kunnen karakteriseren (bijv. mechanistische, observationele onderzoeken).

Discussie

Het PRAC was van mening dat in het SIPPET-onderzoek, dat een prospectieve gerandomiseerde proef was, veel van de beperkingen werden vermeden in de opzet van de observationele en op registergegevens gebaseerde onderzoeken die tot nu toe waren uitgevoerd om het risico op de vorming van remmers bij PUP's te beoordelen. Het PRAC is echter van mening dat er onzekerheid bestaat over de bevindingen van het SIPPET-onderzoek waardoor het onmogelijk is te concluderen dat er een hoger risico op de vorming van remmers bestaat bij PUP's die met de in deze klinische proef onderzochte rFVIII-middelen worden behandeld dan bij PUP's die met de onderzochte pdFVIII-middelen worden behandeld, zoals hieronder uiteengezet:

- De SIPPET-analyse laat geen ruimte voor productspecifieke conclusies aangezien de analyse betrekking heeft op slechts een klein aantal specifieke FVIII-middelen. Het onderzoek was niet opgezet om voldoende productspecifieke gegevens te genereren en was daar ook niet gedegen genoeg voor; er konden derhalve geen conclusies worden getrokken over het risico op de vorming van remmers voor individuele middelen. Zo kregen slechts 13 patiënten (10% van de FVIII-arm) een rFVIII-middel van de derde generatie. Ondanks het ontbreken van robuust bewijs ter ondersteuning van differentiële risico's tussen rFVIII-middelen kunnen differentiële risico's niet worden uitgesloten, aangezien het een heterogene productklasse betreft met verschillen in samenstelling en formuleringen. Er is derhalve een grote mate van onzekerheid rond de extrapolatie van de bevindingen van SIPPET naar de hele rFVIII-klasse, vooral voor recenter goedgekeurde rFVIII-middelen die niet in het SIPPET-onderzoek waren opgenomen.
- Het SIPPET-onderzoek heeft methodologische beperkingen, met name onzekerheid rond de vraag of het randomisatieproces (blok grootte 2) heeft geleid tot een selectievertekening in het onderzoek.
- Er was ook sprake van afwijkingen van het definitieve protocol en het statistische analyseplan. Statistische bedenkingen zijn onder andere dat er geen vooraf gespecificeerde primaire analyse was gepubliceerd en dat het onderzoek voortijdig werd stopgezet na de publicatie van het RODIN-onderzoek waarin wordt aangegeven dat Kogenate FS in verband zou kunnen worden gebracht met een verhoogd risico op de vorming van remmers. Dit was weliswaar niet te voorkomen geweest, maar vroegtijdige beëindiging van een open-label onderzoek kan leiden tot vertekening door de onderzoeker en inflatie van de waarschijnlijkheid dat een effect wordt opgespoord dat niet aanwezig is.
- Behandelingsregimes in de EU zijn anders dan die in het SIPPET-onderzoek. Er worden derhalve vraagtekens geplaatst bij de relevantie voor de klinische praktijk in de EU (en dus voor de middelen die aan deze procedure werden onderworpen). Het is onzeker of de bevindingen van SIPPET kunnen worden geëxtrapoléerd naar het risico op remmers bij PUP's in de huidige klinische praktijk in de EU aangezien behandelmodaliteit en -intensiteit in eerdere onderzoeken werden genoemd als risicofactoren voor de vorming van remmers. Van belang is dat gemodificeerde profylaxe (zoals gedefinieerd in het SIPPET-onderzoek) als goedgekeurde

dosering niet in de SPC's van de EU-lidstaten is opgenomen en dat het effect van de schijnbare disbalans in de niet-gespecificeerde andere combinaties van behandelmodaliteit op de bevindingen van SIPPET onduidelijk is. Het blijft derhalve onduidelijk of hetzelfde differentiële risico op de vorming van remmers dat in het SIPPET-onderzoek werd waargenomen ook zou blijken op te treden bij patiëntenpopulaties die een standaardbehandeling krijgen in andere landen waar de behandelingsmodaliteit (d.w.z. primaire profylaxe) anders is dan die in het onderzoek. De aanvullende toelichtingen van de auteurs van het SIPPET-onderzoek nemen deze onzekerheid niet helemaal weg.

Na beoordeling van de bovengenoemde resultaten van SIPPET, de gepubliceerde literatuur en alle door de vergunninghouders ingediende informatie, alsook de tijdens de bijeenkomst van een ad-hocgroep van deskundigen geuite standpunten, concludeerde het PRAC als volgt:

- De vorming van remmers is een vastgesteld risico voor zowel pdFVIII-middelen als rFVIII-middelen. Tijdens de klinische onderzoeken werd voor sommige individuele middelen een beperkt aantal gevallen van remmervorming vastgesteld, maar dit waren vooral kleine onderzoeken met methodologische beperkingen of onderzoeken die niet adequaat waren opgezet om dit risico te beoordelen.
- De FVIII-middelen zijn heterogeen en de plausibiliteit van verschillende frequenties van remmervorming tussen individuele middelen kan niet worden uitgesloten.
- In individuele onderzoeken werden voor verschillende middelen diverse gevallen van remmervorming vastgesteld, maar de directe vergelijkbaarheid van onderzoeksresultaten op basis van uiteenlopende onderzoeksmethoden en patiëntenpopulaties verspreid over de tijd is twijfelachtig.
- Het SIPPET-onderzoek was niet opgezet om het risico op de vorming van remmers voor individuele middelen te beoordelen en in het onderzoek was een beperkt aantal FVIII-middelen opgenomen. Vanwege de heterogeniteit van de middelen bestaat er grote onzekerheid over de extrapolatie van de bevindingen van onderzoeken waarin alleen klasse-effecten naar individuele middelen werden beoordeeld, met name naar middelen (waaronder recenter goedgekeurde middelen) die niet in dergelijke onderzoeken waren opgenomen.
- Ten slotte merkte het PRAC op dat de meeste onderzoeken waarin een differentieel risico op de vorming van remmers tussen klassen FVIII-middelen wordt beoordeeld, tot op heden te kampen hebben met diverse potentiële methodologische beperkingen, en was het op basis van de beschikbare gegevens van mening dat er geen duidelijk en consistent bewijs is dat wijst op verschillen in het relatieve risico tussen klassen FVIII-middelen. Met name de bevindingen van het SIPPET-onderzoek en die van de individuele klinische proeven en observationele onderzoeken die in de antwoorden van de vergunninghouders waren opgenomen, zijn niet voldoende om consistente statistisch en klinisch belangrijke verschillen in het risico op remmers tussen de productklassen rFVIII en pdFVIII te kunnen bevestigen.

Gezien het bovenstaande adviseerde het PRAC de volgende aanpassingen in rubriek 4.4, 4.8 en 5.1 van de SPC en in rubrieken 2 en 4 van de bijsluiters voor de FVIII-middelen geïndiceerd voor de behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie):

- In rubriek 4.4 van de SPC moet een waarschuwing worden opgenomen over het klinische belang van controle van patiënten op de vorming van FVIII-remmers (met name een waarschuwing over de klinische gevolgen van remmers in een lage titer ten opzichte van die in een hoge titer).

- Met betrekking tot rubriek 4.8 en 5.1 van de SPC merkte het PRAC op dat voor verschillende FVIII-middelen momenteel wordt verwezen naar gegevens van onderzoeksresultaten die geen ruimte laten voor een definitieve conclusie over het risico op remmers voor individuele middelen. Aangezien uit het bewijs naar voren komt dat alle humane FVIII-middelen een risico op de vorming van remmers met zich meebrengen, dienen dergelijke opmerkingen te worden verwijderd. De beschikbare gegevens ondersteunen een frequentie voor de vorming van FVIII-remmers binnen het bereik 'zeer vaak' en 'soms', voor respectievelijk PUP's en PTP's. Het PRAC doet daarom de aanbeveling om de SPC's in overeenstemming te brengen met deze frequenties tenzij het op basis van productspecifieke gegevens gerechtvaardigd is dit niet te doen. Voor middelen waarvoor rubriek 4.2 de volgende opmerking voor PUP's bevat: "*Niet eerder behandelde patiënten. De veiligheid en werkzaamheid van {(Fantasie)naam} bij niet eerder behandelde patiënten zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. >*", dienen de bovenstaande frequentie voor PUP's niet te worden geïmplementeerd. Met betrekking tot rubriek 5.1 moeten alle verwijzingen naar onderzoeken naar de vorming van remmers bij PUP's en PTP's worden geschrapt tenzij de onderzoeken werden uitgevoerd overeenkomstig een pediatrisch onderzoeksplan of de onderzoeken robuust bewijs leveren van een frequentie voor remmers bij PUP's die lager is dan 'zeer vaak' of bij PTP's wanneer deze anders is dan 'soms' (zoals vastgesteld in de bijlagen van de PRAC AR).

Naar aanleiding van de beoordeling van alle door de vergunninghouder voor susoctocog alfa (Obizur) overgelegde antwoorden is het PRAC van mening dat de uitkomst van deze verwijzingsprocedure krachtens artikel 31 niet op dit middel van toepassing is vanwege de indicatie van Obizur (verworven hemofilie A als gevolg van remmende antilichamen tegen endogene FVIII) en de andere doelpopulatie.

Baten-risicoverhouding

Op basis van het huidige bewijs uit het SIPPET-onderzoek en gegevens van de individuele klinische proeven en observationele onderzoeken die in de antwoorden van de vergunninghouders waren opgenomen, en de tijdens de bijeenkomst van een ad-hocgroep van deskundigen geuite standpunten, was het PRAC van oordeel dat het huidige bewijs niet duidelijk en consistent aantoont dat er sprake is van statistisch en klinisch belangrijke verschillen in het risico op remmers tussen de productklassen rFVIII en pdFVIII. Er kunnen geen conclusies worden getrokken over de rol die vWF speelt bij de bescherming tegen de vorming van remmers.

Aangezien het heterogene middelen betreft, wordt hiermee niet uitgesloten dat individuele middelen in lopende of toekomstige onderzoeken bij PUP's in verband zullen worden gebracht met een verhoogd risico op de vorming van remmers.

In individuele onderzoeken zijn uiteenlopende frequenties voor de vorming van remmers bij PUP's vastgesteld voor alle middelen en het SIPPET-onderzoek was niet opgezet om onderscheid te maken tussen individuele middelen in iedere klasse. Vanwege de zeer verschillende onderzoeksmethoden en patiëntenpopulaties die verspreid over de tijd zijn onderzocht en inconsistente bevindingen in verschillende onderzoeken was het PRAC van oordeel dat het geheel aan bewijs geen ondersteuning biedt voor de conclusie dat recombinante factor VIII-middelen, als klasse, een groter risico op de vorming van remmers vormen dan de van plasma afgeleide klasse.

Daarnaast merkte het PRAC op dat in de productinformatie voor verschillende FVIII-middelen momenteel wordt verwezen naar gegevens van onderzoeksresultaten die geen ruimte laten voor een definitieve conclusie over het risico op remmers voor individuele middelen. Aangezien uit het bewijs naar voren komt dat alle humane FVIII-middelen een risico op de vorming van remmers met zich meebrengen, binnen de frequentie 'zeer vaak' en 'soms', voor respectievelijk PUP's en PTP's, doet het

PRAC de aanbeveling om de SPC's in overeenstemming te brengen met deze frequenties tenzij het op basis van productspecifieke gegevens gerechtvaardigd is dit niet te doen.

Gezien het bovenstaande concludeerde het PRAC dat de baten-risicoverhouding van factor VIII-middelen geïndiceerd voor de behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A (congenitale factor VIII-deficiëntie) gunstig blijft onder voorbehoud van de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie (rubriek 4.4, 4.8 en 5.1 van de SPC).

Heronderzoeksprocedure

Na vaststelling van het advies van het PRAC tijdens de PRAC-bijeenkomst van mei 2017 gaf de vergunninghouder LFB Biomedicaments aan het niet eens te zijn met de oorspronkelijke aanbeveling van het PRAC.

Gezien de gedetailleerde redenen die door de vergunninghouder werden overgelegd, voerde het PRAC in het kader van het heronderzoek een nieuwe beoordeling van de beschikbare gegevens uit.

Discussie van het PRAC over de redenen voor heronderzoek

Het SIPPET-onderzoek was niet opgezet om het risico op de vorming van remmers voor individuele middelen te beoordelen en in het onderzoek was een beperkt aantal FVIII-middelen opgenomen. Vanwege de heterogeniteit van de middelen bestaat er grote onzekerheid over de extrapolatie van de bevindingen van onderzoeken waarin alleen klasse-effecten naar individuele middelen werden beoordeeld, met name naar middelen (waaronder recenter goedgekeurde middelen) die niet in dergelijke onderzoeken waren opgenomen. De bevindingen van het SIPPET-onderzoek en die van de individuele klinische proeven en observationele onderzoeken zijn niet voldoende om consistente statistisch en klinisch belangrijke verschillen in het risico op remmers tussen de productklassen rFVIII en pdFVIII te kunnen bevestigen.

Over het geheel genomen handhaaft het PRAC zijn conclusie dat gestandaardiseerde informatie over de frequentie voor FVIII-middelen bij PUP's en PTP's dient te worden weergegeven in rubriek 4.8 van de SPC, tenzij voor een specifiek geneesmiddel een ander frequentiebereik wordt aangetoond aan de hand van robuuste klinische onderzoeken waarvan de resultaten zouden worden samengevat in rubriek 5.1.

Raadpleging van deskundigen

Het PRAC raadpleegde een ad-hocgroep van deskundigen over een aantal van de aspecten die deel uitmaakten van de gedetailleerde redenen die door LFB Biomedicaments waren ingediend.

Over het geheel genomen ondersteunde de groep van deskundigen de oorspronkelijke conclusies van het PRAC en was de groep het ermee eens dat de voorgestelde productinformatie een toereikend niveau van informatie biedt om voorschrijvers en patiënten op passende wijze te kunnen informeren over het risico op de vorming van remmers. Er werden geen aanbevelingen gedaan voor aanvullende mededelingen over risicofactoren voor de vorming van remmers naast de productinformatie of aanvullende risicobeperkende maatregelen.

De groep was het er ook mee eens dat specifieke gegevens over de frequentie van remmers voor ieder middel niet in de SPC mogen worden opgenomen aangezien de beschikbare onderzoeken niet gedegen genoeg zijn om precieze conclusies te kunnen trekken over de absolute frequentie voor ieder middel of over de relatieve frequentie van remmers tussen middelen.

De deskundigen benadrukten dat samenwerking tussen de academische wereld, de industrie en regelgevende instanties moet worden aangemoedigd om met behulp van registers geharmoniseerde gegevens te verzamelen.

Conclusies van het PRAC

Naar aanleiding van de oorspronkelijke beoordeling en de heronderzoeksprocedure handhaaft het PRAC zijn conclusie dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die van menselijk plasma afgeleide en recombinante stollingsfactor VIII bevatten, gunstig blijft onder voorbehoud van de overeengekomen wijzigingen in de productinformatie (rubrieken 4.4, 4.8 en 5.1 van de SPC).

Het PRAC stelde op 1 september 2017 een aanbeveling vast die vervolgens werd beoordeeld door het CHMP, in overeenstemming met artikel 107 *duodecies* van Richtlijn 2001/83/EG.

Algehele samenvatting van de wetenschappelijke beoordeling door het PRAC

Overwegende hetgeen volgt:

- Het PRAC heeft de procedure krachtens artikel 31 van Richtlijn 2001/83/EG, voortvloeiend uit gegevens over geneesmiddelenbewaking, voor geneesmiddelen die van menselijk plasma afgeleide en recombinante stollingsfactor VIII bevatten, in aanmerking genomen (zie bijlage I en bijlage A).
- Het PRAC beoordeelde het geheel aan ingediende gegevens met betrekking tot het risico op de vorming van remmers voor de klassen recombinante en van plasma afgeleide FVIII-middelen bij niet eerder behandelde patiënten (PUP's). Dit betrof onder andere gepubliceerde literatuur (SIPPET-onderzoek⁶), gegevens die werden gegenereerd in individuele klinische proeven en een reeks door de vergunninghouders ingediende observationele onderzoeken, waaronder in grote multicentrische cohortstudies gegenereerde gegevens, door de nationale bevoegde instanties van de EU-lidstaten ingediende gegevens alsook antwoorden van de auteurs van het SIPPET-onderzoek. Het PRAC overwoog ook de redenen die LFB Biomedicaments overlegde als basis voor het verzoek tot heronderzoek van de aanbeveling van het PRAC en de standpunten van twee bijeenkomsten van deskundigen die op 22 februari en 3 augustus 2017 werden gehouden.
- Het PRAC merkte op dat het SIPPET-onderzoek niet was opgezet om het risico op de vorming van remmers voor individuele middelen te beoordelen en dat in het onderzoek een beperkt aantal FVIII-middelen was opgenomen. Vanwege de heterogeniteit van de middelen bestaat er grote onzekerheid over de extrapolatie van de bevindingen van onderzoeken waarin alleen klasse-effecten naar individuele middelen worden beoordeeld, met name naar middelen die niet in dergelijke onderzoeken zijn opgenomen.
- Het PRAC was ook van mening dat onderzoeken tot op heden te kampen hebben met diverse methodologische beperkingen en dat er op basis van de beschikbare gegevens per saldo geen duidelijk en consistent bewijs is dat wijst op verschillen in relatieve risico's tussen klassen FVIII-middelen. Met name de bevindingen van het SIPPET-onderzoek en die van de individuele klinische proeven en observationele onderzoeken die in de antwoorden van de vergunninghouders waren opgenomen, zijn niet voldoende om consistente statistisch en klinisch belangrijke verschillen in het risico op remmers tussen de productklassen rFVIII en pdFVIII te kunnen bevestigen. Aangezien het heterogene middelen betreft, wordt hiermee niet uitgesloten dat individuele middelen in lopende of toekomstige onderzoeken bij PUP's in verband zullen worden gebracht met een verhoogd risico op de vorming van remmers.

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

- Het PRAC merkte op dat de werkzaamheid en veiligheid van Factor VIII-middelen zoals geïndiceerd voor de behandeling en profylaxe van bloedingen bij patiënten met hemofilie A zijn vastgesteld. Op basis van de beschikbare gegevens was het PRAC van mening dat aanpassingen van de SPC voor de FVIII-middelen gerechtvaardigd zijn: in rubriek 4.4 moet een waarschuwing worden opgenomen over het klinische belang van controle van patiënten op de vorming van FVIII-remmers. Met betrekking tot de rubrieken 4.8 en 5.1 merkte het PRAC op dat voor verschillende FVIII-middelen momenteel wordt verwezen naar gegevens van onderzoeksresultaten die geen ruimte laten voor een definitieve conclusie over het risico op remmers voor individuele middelen. Resultaten van klinische onderzoeken die niet robuust genoeg zijn (bijv. wegens methodologische beperkingen) mogen niet in de productinformatie van FVIII-middelen worden opgenomen. Het PRAC deed dienovereenkomstig aanbevelingen voor wijzigingen in de productinformatie. Aangezien uit het bewijs naar voren komt dat alle humane FVIII-middelen een risico op de vorming van remmers met zich meebrengen, binnen de frequentie 'zeer vaak' en 'soms', voor respectievelijk PUP's en PTP's, deed het PRAC daarnaast de aanbeveling om de productinformatie van deze middelen in overeenstemming te brengen met deze frequenties tenzij het op basis van productspecifieke gegevens gerechtvaardigd is dit niet te doen,

concludeerde het PRAC derhalve dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die van menselijk plasma afgeleide en recombinante stollingsfactor VIII bevatten, gunstig blijft, en adviseerde tot wijzigingen in de voorwaarden verbonden aan de handelsvergunningen.

Het advies van het CHMP

Na beoordeling van de aanbeveling van het PRAC stemt het CHMP in met de algemene conclusies en de redenen voor de aanbeveling van het PRAC.