

Aneks II

Wnioski naukowe

Wnioski naukowe

Leczenie wrodzonej hemofilii jest obecnie oparte na terapii substytucyjnej czynnikiem krzepnięcia VIII (FVIII), stosowanym profilaktycznie lub w razie potrzeby. W terapii substytucyjnej FVIII wykorzystywane są preparaty FVIII z dwóch szerokich klas, zawierające odpowiednio osoczopochodny FVIII (pdFVIII) i rekombinowany FVIII (rFVIII). Do stosowania w krajach Unii Europejskiej dopuszczono szeroką gamę preparatów pdFVIII i rFVIII.

Znaczącym powikłaniem leczenia FVIII jest pojawienie się alloprzeciwciał klasy IgG (tzw. inhibitorów), które neutralizują aktywność FVIII, powodując utratę zdolności organizmu do hamowania krwawień. Leczenie pacjentów, u których pojawiły się inhibitory, wymaga ostrożnego zindywidualizowanego postępowania. Może wystąpić oporność na leczenie.

Do pojawienia się inhibitorów może prowadzić leczenie zarówno pdFVIII, jak i rFVIII. Miano inhibitorów, oznaczane metodą Bethesda w modyfikacji Nijmegen, określa się jako niskie, gdy wynosi ≥ 0.6 jednostek Bethesda (j.B.), i wysokie, gdy wynosi > 5 j.B.

U osób z hemofilią A leczonych preparatami FVIII inhibitory pojawiają się głównie u pacjentów wcześniej nieleczonych lub leczonych minimalnymi dawkami leków, u których pierwsza ekspozycja na lek miała miejsce przed nie więcej niż 50 dniami. Prawdopodobieństwo pojawienia się inhibitorów jest niższe u pacjentów wcześniej leczonych.

Znane czynniki ryzyka pojawienia się inhibitorów można podzielić na czynniki zależne od pacjenta i zależne od leczenia:

- Czynniki zależne od pacjenta obejmują rodzaj mutacji w genie F8, ciężkość przebiegu hemofilii, pochodzenie etniczne, występowanie inhibitorów u członków rodziny oraz, być może, profil HLA-DR (Human Leukocyte Antigen - antigen D related).
- Czynniki zależne od leczenia obejmują intensywność ekspozycji na lek, liczbę dni ekspozycji, przy czym leczenie podejmowane w razie potrzeby jest obarczone wyższym ryzykiem pojawienia się inhibitorów niż leczenie profilaktyczne, zwłaszcza w kontekście sygnałów niebezpieczeństwa takich jak uraz czy zabieg chirurgiczny; młody wiek w momencie rozpoczęcia leczenia jest związany z wyższym ryzykiem.

Nie zostało dotychczas ustalone, czy różne rodzaje preparatów FVIII stosowane w leczeniu substytucyjnym różnią się istotnie pod względem ryzyka pojawienia się inhibitorów. Występowanie różnic między preparatami w obrębie każdej klasy FVIII, a co za tym idzie, różnic ryzyka pojawienia się inhibitorów między różnymi preparatami jest biologicznie możliwe. Klasa pdFVIII obejmuje preparaty zawierające czynnik von Willebranda (VWF) oraz pozbawione tego czynnika, przy czym preparaty zawierające VWF zawierają VWF w różnych stężeniach. Wyniki niektórych badań eksperymentalnych wskazują, że VWF odgrywa rolę w ochronie epitopów FVIII przed rozpoznaniem przez komórki prezentujące antygen, dzięki czemu zmniejsza ich immunogenność. Takie wnioski pozostają jednak na razie w sferze teorii. Preparaty rFVIII nie zawierają VWF, jednak ta klasa preparatów jest bardzo zróżnicowana, co jest spowodowane wykorzystywaniem różnych procesów produkcji, w wyniku czego w ciągu ostatnich 20 lat wprowadzono do stosowania szeroką gamę preparatów pochodzących od różnych producentów. Zróżnicowanie procesów produkcji (związane m.in. z wykorzystywaniem w produkcji preparatów rFVIII różnych linii komórkowych) może teoretycznie być przyczyną różnic immunogenności.

W czasopiśmie New England Journal of Medicine opublikowano wyniki przeprowadzonego w maju 2016 r. randomizowanego badania klinicznego o charakterze otwartej próby z grupą kontrolną, w którym porównywano częstość pojawiania się inhibitorów u osób leczonych preparatami z obu klas (pdFVIII i

rFVIII)¹. Badanie to, o nazwie SIPPET (ang. "Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers" - badanie inhibitorów u uczących się chodzić dzieci leczonych preparatami osoczopochodnymi), służyło ocenie względnego ryzyka pojawienia się inhibitorów u pacjentów leczonych preparatami pdFVIII oraz rFVIII. W badaniu stwierdzono, że częstość pojawiania się inhibitorów bez względu na miano u pacjentów leczonych preparatami rFVIII była o 87% wyższa niż u leczonych preparatami pdFVIII (zawierającymi VWF) (współczynnik ryzyka 1,87, 95% CI 1,17-2,96).

Dlatego w dniu 6 lipca 2016 r. niemiecki Instytut im. Paula Ehrlicha wszczął procedurę wyjaśniającą na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE, opartą na danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii, i zwrócił się do PRAC z prośbą o ocenę wpływu wyników badania SIPPET na pozwolenia na dopuszczenie do obrotu niektórych preparatów FVIII oraz o wydanie zalecenia odnośnie do tego, czy stosowne pozwolenia na dopuszczenie do obrotu powinny zostać utrzymane, zmienione, zawieszane czy unieważnione oraz czy należy wdrożyć jakiegokolwiek sposoby ograniczenia ryzyka. Procedura dotyczy kwestii ryzyka pojawienia się inhibitorów u pacjentów wcześniej nieleczonych czynnikiem VIII.

W związku z niedawną publikacją wyników badania SIPPET zainteresowane podmioty odpowiedzialne zostały również poproszone o dokonanie oceny potencjalnego wpływu tego badania i innych istotnych danych o bezpieczeństwie dotyczących pojawiania się inhibitorów u wcześniej nieleczonych pacjentów na pozwolenia na dopuszczenie do obrotu udostępnianych przez nie preparatów FVIII, w tym o rozważenie sposobów ograniczenia ryzyka.

Poproszono także głównych autorów badania SIPPET o udzielenie odpowiedzi na listę pytań dotyczących metod wykorzystanych w badaniu i wyników badania oraz o przedstawienie wniosków na posiedzeniu plenarnym PRAC w lutym 2017 r. Informacje przedstawione przez głównych autorów badania SIPPET w ramach procedury wyjaśniającej również zostały wzięte pod uwagę przez PRAC podczas opracowywania wniosków.

Aspekty kliniczne

Opublikowane badania obserwacyjne

W udzielonych odpowiedziach podmioty odpowiedzialne powoływały się na pewną liczbę opublikowanych wyników badań obserwacyjnych (m.in. badania CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO), których celem była ocena możliwych różnic ryzyka pojawiania się inhibitorów u pacjentów leczonych preparatami z klasy pdFVIII oraz rFVIII oraz możliwych różnic ryzyka pojawiania się inhibitorów u osób leczonych różnymi preparatami z klasy rFVIII.

W cytowanych badaniach uzyskano zróżnicowane wyniki oraz są one obciążone ograniczeniami typowymi dla badań obserwacyjnych, a w szczególności możliwością błędu selekcji. Ryzyko pojawienia się inhibitorów ma charakter wieloczynnikowy (nawet bez uwzględnienia teoretycznego ryzyka związanego ze stosowaniem konkretnego preparatu), a takie badania nie zawsze pozwalają na zebranie informacji o istotnych zmiennych towarzyszących i odpowiednią modyfikację analiz; nieodmiennie istnieje w tym przypadku możliwość przeoczenia istotnego czynnika zakłócającego. Co więcej, z czasem wprowadzano zmiany technologii procesu produkcji konkretnych preparatów i zmiany schematów leczenia praktykowanych w różnych ośrodkach, w związku z czym analizowane preparaty nie zawsze są porównywalne. Z tych wszystkich powodów kontrolowanie takich badań i interpretacja ich wyników stanowią trudne wyzwanie.

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

W badaniu CANAL² nie stwierdzono dowodów różnic między klasami preparatów FVIII, w tym preparatami pdFVIII zawierającymi znaczne ilości czynnika von Willebranda; dla „istotnych klinicznie” inhibitorów skorygowany współczynnik ryzyka wyniósł 0,7 (95% CI 0,4-1,1), a dla inhibitorów o wysokim mianie (≥ 5 j.B.) – 0,8 (95% CI 0,4-1,3).

W badaniu RODIN/Pednet³ również nie stwierdzono różnic ryzyka pojawienia się inhibitorów między wszystkimi preparatami z klasy pdFVIII w porównaniu z wszystkimi preparatami klasy rFVIII; dla „istotnych klinicznie” inhibitorów skorygowany współczynnik ryzyka wyniósł 0.96 (95% CI 0.62-1.49), a dla inhibitorów o wysokim mianie (≥ 5 j.B./ml) – 0.95 (95% CI 0.56-1.61). Uzyskano jednak dane wskazujące na zwiększone ryzyko pojawienia się inhibitorów (bez względu na miano i inhibitorów o wysokim mianie) w przypadku rFVIII oktokog alfa II generacji (Kogenate FS/Helixate NexGen) w porównaniu z rFVIII oktokog alfa III generacji (wyniki uzyskano wyłącznie na podstawie danych dotyczących preparatu Advate).

Podobnie jak w badaniu RODIN/Pednet w badaniu UKHCDO stwierdzono istotnie zwiększone ryzyko pojawienia się inhibitorów (bez względu na miano i inhibitorów o wysokim mianie) u osób stosujących preparat Kogenate FS/Helixate NexGen (rFVIII II generacji) w porównaniu z preparatem Advate (rFVIII III generacji), choć różnica stała się nieistotna statystycznie po wyłączeniu pacjentów z Wlk. Brytanii (uwzględnionych także w badaniu RODIN/Pednet). Uzyskano także dane wskazujące na zwiększone ryzyko u osób przyjmujących preparat Refacto AF (kolejny preparat rFVIII III generacji) w porównaniu z preparatem Advate, ale tylko w odniesieniu do występowania inhibitorów bez względu na miano. Podobnie jak w badaniu UKHCDO w badaniu FranceCoag również nie stwierdzono istotnego statystycznie wzrostu ryzyka związanego ze stosowaniem dowolnego preparatu rFVIII w porównaniu z preparatem Advate po wyłączeniu (także w badaniu RODIN/Pednet) pacjentów z Francji.

Wskazano, że przed wszczęciem omawianej procedury wyjaśniającej PRAC rozważał już wcześniej implikacje badań RODIN/Pednet, UKHCDO i FranceCoag dla pozwoleń na dopuszczenie preparatów FVIII do obrotu na terenie Unii Europejskiej. W 2013 r. PRAC doszedł do wniosku, że dane z badania RODIN/Pednet nie były wystarczająco pełne, by można było na ich podstawie sformułować wniosek, że stosowanie preparatu Kogenate FS/Helixate NexGen jest związane z podwyższonym w porównaniu z innymi preparatami ryzykiem pojawienia się inhibitorów czynnika VIII. W 2016 r. PRAC analizował wyniki metaanalizy wszystkich trzech wyżej wspomnianych badań (RODIN/Pednet, UKHCDO, FranceCoag) i ponownie sformułował wniosek, że obecnie posiadane dane nie potwierdzają podwyższonego ryzyka pojawienia się inhibitorów czynnika VIII u wcześniej nieleczonych pacjentów przyjmujących preparat Kogenate FS/Helixate NexGen w porównaniu z innymi preparatami rekombinowanego czynnika VIII.

Badania sponsorowane przez podmioty odpowiedzialne

Podmioty odpowiedzialne dostarczyły analizę występowania inhibitorów o niskim i wysokim mianie u wcześniej nieleczonych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A (FVIII < 1%) obejmującą wszystkie badania kliniczne i obserwacyjne dotyczące ich produktów wraz z krytycznym omówieniem ograniczeń tych badań.

Uwzględnione dane dotyczyły bardzo szerokiego zakresu różnorodnych badań dotyczących różnych produktów i przeprowadzonych w różnym czasie. Wiele z uwzględnionych badań to badania małe, które nie służyły ocenie ryzyka występowania inhibitorów u wcześniej nieleczonych pacjentów z ciężką postacią hemofilii A. Uczestników badań zazwyczaj nie dzielono na grupy, a uzyskane w nich dane nie są odpowiednie do przeprowadzenia analiz porównawczych (między klasami pdFVIII i rFVIII oraz w obrębie klasy rFVIII). Mimo wszystko ogólne szacunki częstości występowania inhibitorów związanych

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>

ze stosowaniem poszczególnych preparatów opracowane na podstawie tych badań są ogólnie zgodne z wynikami szeroko zakrojonych badań obserwacyjnych.

W większych i bardziej istotnych badaniach preparatów pdFVIII inhibitory (często nie podawano, czy były to inhibitory o niskim czy wysokim mianie) obserwowano u 3,5-33% pacjentów (w większości badań ten odsetek mieścił się w zakresie 10-25%). W wielu badaniach ujawniono jednak niewiele informacji na temat metod, populacji pacjentów i typu inhibitorów, co uniemożliwia ocenę tych informacji w świetle nowszych danych z opublikowanych prac. Dla większości preparatów rFVIII dostępne są nowsze i bardziej istotne informacje z badań klinicznych z udziałem wcześniej nieleczonych pacjentów. W tych badaniach częstość pojawiania się inhibitorów wynosiła od 15 do 38% w ocenie bez różnicowania inhibitorów oraz od 9 do 22,6% w przypadku inhibitorów o wysokim mianie. Te wyniki mieszczą się w zakresie „bardzo często”.

PRAC analizował także wyniki cząstkowe z trwających badań: CSL (CRD019_5001) i Bayer (Leopold KIDS, 13400, część B.), przekazane przez podmioty odpowiedzialne,

jak również sprawozdania z badań klinicznych i literaturę przedmiotu dotyczącą pojawiania się inhibitorów *de novo* u osób wcześniej leczonych. Przeprowadzona analiza wykazała, że częstość pojawiania się inhibitorów u osób wcześniej leczonych preparatami FVIII jest znacznie niższa niż u pacjentów wcześniej nieleczonych. Z dostępnych danych wynika, że w wielu badaniach wykorzystujących dane z rejestru EUHASS (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵), częstość pojawiania się inhibitorów można zaliczyć do kategorii „niezbyt często”.

Badanie SIPPET

Badanie SIPPET to randomizowane, wieloośrodkowe, wielonarodowe badanie metodą otwartej próby oceniające częstość występowania neutralizujących alloprzeciwciał u pacjentów z ciężką postacią wrodzonej hemofilii A (stężenie FVIII w osoczu <1%) leczonych koncentratami pdFVIII lub rFVIII. W badaniu wzięli udział pacjenci spełniający warunki włączenia (wiek <6 lat, płeć męska, ciężka postać hemofilii A, nieleczony wcześniej żadnym koncentratem FVIII lub po minimalnej ekspozycji na preparaty składników krwi) z 42 ośrodków. Oceniane w badaniu zmienne główne i drugorzędowe to, odpowiednio, ogólna częstość pojawiania się inhibitorów ($\geq 0,4$ j.B./ml) i częstość pojawiania się inhibitorów o wysokim mianie (≥ 5 j.B./ml).

Inhibitory pojawiły się u 76 pacjentów, w tym u 50 stwierdzono wysokie miano inhibitorów (≥ 5 j.B.). Inhibitory stwierdzono u 29 z 125 pacjentów leczonych pdFVIII (u 20 stwierdzono wysokie miano inhibitorów) oraz u 47 z 126 pacjentów leczonych rFVIII (u 30 pacjentów były to inhibitory o wysokim mianie). Łączna częstość pojawiania się inhibitorów bez względu na miano u pacjentów leczonych pdFVIII wyniosła 26,8% (95% przedział ufności [CI] 18,4-35,2), a u leczonych rFVIII 44,5% (95% CI 34,7-54,3); łączna częstość pojawiania się inhibitorów o wysokim mianie wyniosła odpowiednio 18,6% (95% CI 11,2-26,0) i 28,4% (95% CI 19,6-37,2). W modelach regresji Coxa dla głównego punktu końcowego, tj. pojawienia się inhibitorów bez względu na miano, leczenie rFVIII w porównaniu z leczeniem pdFVIII było związane ze wzrostem występowania inhibitorów o 87% (współczynnik ryzyka 1,87; 95% CI 1,17-2,96). Tę zależność stwierdzano konsekwentnie w analizie wielu zmiennych. W przypadku inhibitorów o wysokim mianie współczynnik ryzyka wyniósł 1,69 (95% CI 0,96-2,98).

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.

Doraźne spotkanie grupy eksperckiej

PRAC analizował opinie wyrażone przez ekspertów na doraźnie zwołanym zebraniu. Grupa ekspercka była zdania, że przeanalizowano dostępne źródła istotnych danych. Członkowie grupy byli zdania, że ustalenie, czy istnieją klinicznie istotne różnice częstości pojawiania się inhibitorów u pacjentów stosujących różne preparaty FVIII, wymaga uzyskania dalszych danych oraz że takie dane należy zasadniczo gromadzić osobno dla różnych preparatów, ponieważ trudno będzie uogólniać dane na temat immunogenności dla całych klas preparatów (tj. zawierających FVIII rekombinowany i osoczopochodny).

Eksperci zgodzili się również, że stopień immunogenności różnych preparatów jest ogólnie wystarczająco opisany w poprawkach do ChPL zaproponowanych przez PRAC, podkreślających istotność kliniczną występowania inhibitorów (w szczególności inhibitorów o niskim mianie w porównaniu z inhibitorami o wysokim mianie) oraz ustaloną częstość ich pojawiania się, tj. „bardzo często” u pacjentów wcześniej nieleczonych i „niezbyt często” u pacjentów wcześniej leczonych. Ponadto eksperci przedstawili propozycje badań służących dalszej charakterystyce immunogennych właściwości produktów medycznych zawierających czynnik VIII (np. badania mechanistyczne, obserwacyjne).

Omówienie

PRAC wziął pod uwagę to, że jako badanie prospektywne z randomizacją badanie SIPPET było wolne od wielu ograniczeń planu badania typowych dla przeprowadzonych dotychczas badań obserwacyjnych i badań wykorzystujących dane z rejestrów oceniających ryzyko pojawiania się inhibitorów u osób wcześniej nieleczonych. PRAC jest jednak zdania, że wyniki badania SIPPET są obciążone niejasnościami, które uniemożliwiają sformułowanie wniosku, że u wcześniej nieleczonych osób otrzymujących preparaty rFVIII oceniane w tym badaniu ryzyko pojawienia się inhibitorów jest wyższe niż u takich osób leczonych preparatami pdFVIII. Występujące niejasności omówiono szczegółowo poniżej:

- Analiza z badania SIPPET nie pozwala na sformułowanie wniosków dotyczących konkretnych preparatów, ponieważ badanie dotyczyło jedynie niewielkiej liczby wybranych preparatów FVIII. Plan badania i jego moc statystyczna nie pozwoliły na uzyskanie wystarczającej ilości danych o poszczególnych preparatach, a co za tym idzie, wyciągnięcie jakichkolwiek wniosków na temat ryzyka pojawienia się inhibitorów podczas leczenia określonymi preparatami. W szczególności jedynie 13 pacjentów (10% grupy leczonej FVIII) przyjmowało preparat rFVIII III generacji. Pomimo braku uzasadnionych dowodów na istnienie różnic ryzyka pojawienia się inhibitorów u osób stosujących różne preparaty rFVIII, nie można jednak całkowicie wykluczyć takiej możliwości, ponieważ takie preparaty tworzą zróżnicowaną grupę leków różniących się składem i postacią użytkową. Z tego względu odnoszenie wyników badania SIPPET do całej klasy preparatów rFVIII jest obciążone dużą niepewnością - zwłaszcza w odniesieniu do niedawno dopuszczonych do stosowania preparatów z tej klasy, których badanie SIPPET nie obejmowało.
- Badanie SIPPET ma także ograniczenia metodologiczne; szczególnie dotyczą one wątpliwości, czy zastosowany proces randomizacji (wielkość bloku = 2) mógł wprowadzić do badania błąd selekcji.
- Stwierdzono także odstępstwa od ostatecznej wersji protokołu i planu analizy statystycznej. Zastrzeżenia do opracowania statystycznego danych obejmują m.in. brak opublikowanej analizy pierwotnej przeprowadzonej zgodnie z ujawnionymi wcześniej kryteriami oraz fakt przedwczesnego zakończenia badania po opublikowaniu sprawozdania z badania RODIN, z

którego wynikało, że stosowanie preparatu Kogenate FS może być związane ze zwiększonym ryzykiem pojawienia się inhibitorów. Chociaż nie można było temu zapobiec, przedwczesne zakończenie badania prowadzonego metodą otwartej próby budzi podejrzenie wystąpienia tzw. błędu badacza i nieuzasadnionego wzrostu prawdopodobieństwa wykrycia nieistniejącego wpływu podawania leku.

- Schematy leczenia stosowane na terenie Unii Europejskiej różnią się od schematów stosowanych w ramach badania SIPPET, toteż przydatność wyników badania dla praktyki klinicznej w krajach UE (a w konsekwencji dla preparatów podawanych zgodnie z tymi schematami) jest wątpliwa. Nie jest pewne, czy wyniki badania SIPPET można ekstrapolować na ryzyko pojawienia się inhibitorów u wcześniej nieleczonych pacjentów w warunkach aktualnej praktyki klinicznej w krajach UE, ponieważ we wcześniejszych badaniach wskazywano na to, że wybrana metoda i intensywność leczenia mogą być czynnikami ryzyka pojawienia się inhibitorów. Co ważne, ChPL zatwierdzone na terenie UE nie obejmują jako zatwierdzonego schematu dawkowania zmodyfikowanej profilaktyki (wg definicji przyjętej w badaniu SIPPET), a wpływ możliwej zaniżonej reprezentacji innych nieujawnionych schematów tej metody leczenia na wyniki badania SIPPET nie jest jasny. Dlatego też nadal nie ma pewności, czy różnice ryzyka pojawienia się inhibitorów obserwowane w badaniu SIPPET ujawniłyby się w populacjach pacjentów poddawanych rutynowemu leczeniu w innych krajach, gdzie stosowana metoda leczenia (tj. pierwotna profilaktyka) jest inna niż w omawianym badaniu. Tych niejasności nie wyjaśniają w pełni dodatkowe wyjaśnienia ze strony autorów badania SIPPET.

Po przeanalizowaniu omówionych powyżej wyników badania SIPPET, opublikowanych prac oraz wszystkich informacji dostarczonych przez podmioty odpowiedzialne oraz poglądów ekspertów przedstawionych podczas doraźnego spotkania ekspertów PRAC doszedł do wniosku, że:

- Pojawianie się inhibitorów to znane zagrożenie związane ze stosowaniem zarówno preparatów pdFVIII, jak i rFVIII. Chociaż w badaniach klinicznych niektórych preparatów stwierdzono ograniczoną liczbę przypadków pojawienia się inhibitorów, były to zazwyczaj niewielkie badania obciążone ograniczeniami metodologicznymi lub takie, które nie miały na celu oceny tego ryzyka.
- Preparaty FVIII to zróżnicowana grupa produktów, w związku z czym nie można wykluczyć różnic częstości pojawiania się inhibitorów u pacjentów przyjmujących poszczególne preparaty.
- Choć wyniki pojedynczych badań wskazują na dużą rozpiętość częstości pojawiania się inhibitorów u pacjentów leczonych różnymi preparatami, możliwość bezpośrednich porównań wyników określonych badań jest ograniczona ze względu na zmienność w czasie stosowanych metod badawczych i populacji pacjentów.
- Badanie SIPPET nie służyło ocenie ryzyka pojawienia się inhibitorów w trakcie leczenia konkretnymi preparatami, a ponadto obejmowało niewielką liczbę preparatów FVIII. Ze względu na zróżnicowanie badanych preparatów, odnoszenie wyników badań oceniających badane działanie w całej klasie leków do poszczególnych preparatów budzi znaczne wątpliwości. Dotyczy to szczególnie preparatów (w tym niedawno dopuszczonych do obrotu) nieoceniających w takich badaniach.
- PRAC zauważył także, że większość dotychczasowych badań oceniających różnice ryzyka pojawienia się inhibitorów podczas leczenia preparatami FVIII należącymi do różnych klas ma potencjalne ograniczenia metodologiczne, a na podstawie przeanalizowanych dostępnych danych nie ma jasnych i spójnych dowodów potwierdzających istnienie różnic ryzyka względnego między różnymi klasami preparatów FVIII. W szczególności wyniki badania SIPPET oraz badań klinicznych pojedynczych preparatów i badań obserwacyjnych wymienionych w

odpowiedziach przedstawionych przez podmioty odpowiedzialne nie wystarczają do potwierdzenia istnienia spójnych oraz klinicznie i statystycznie znaczących różnic ryzyka pojawienia się inhibitorów u pacjentów leczonych preparatami z klas rFVIII i pdFVIII.

W obliczu powyższych stwierdzeń PRAC zalecił wprowadzenie przedstawionych poniżej aktualizacji punktów 4.4, 4.8 i 5.1 ChPL oraz punktów 2 i 4 ulotek dla pacjenta dla preparatów FVIII wskazanych w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII):

- W punkcie 4.4 ChPL należy umieścić ostrzeżenie dotyczące znaczenia klinicznego kontrolowania, czy u pacjentów nie pojawiają się inhibitory FVIII (w szczególności dotyczące klinicznych konsekwencji pojawienia się inhibitorów o niskim i wysokim mianie).
- W odniesieniu do punktów 4.8 i 5.1 ChPL PRAC stwierdził, że charakterystyki kilkunastu preparatów FVIII zawierają odniesienia do danych z badań, które nie pozwalają na sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących ryzyka pojawienia się inhibitorów podczas stosowania konkretnego preparatu. Ponieważ z dostępnych danych wynika, że ryzyko pojawienia się inhibitorów istnieje w przypadku stosowania wszystkich preparatów ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII, takie stwierdzenia należy usunąć. Z dostępnych danych wynika, że częstość występowania inhibitorów FVIII mieści się w zakresie „bardzo często” u pacjentów wcześniej nieleczonych preparatami FVIII i „niezbyt często” u pacjentów leczonych wcześniej takimi preparatami. W związku z tym PRAC zaleca uwzględnienie tych zakresów częstości w tekstach ChPL, o ile z danych uzyskanych dla konkretnego produktu nie wynika inaczej. W przypadku preparatów, których ChPL zawierają w punkcie 4.2 następujące stwierdzenie: „<Wcześniej nieleczeni pacjenci Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego {Nazwa (własna)} u wcześniej nieleczonych pacjentów. Nie ma dostępnych danych. >), nie należy podawać powyższych określeń częstości pojawiania się inhibitorów u wcześniej nieleczonych pacjentów. W punkcie 5.1 należy usunąć wszelkie odniesienia do badań dotyczących pojawiania się inhibitorów u pacjentów wcześniej nieleczonych i leczonych, z wyjątkiem badań przeprowadzonych zgodnie z przyjętym planem badań dzieci i młodzieży lub dostarczających uzasadnionych dowodów na to, że inhibitory pojawiają się z częstością niższą niż „bardzo często” u wcześniej nieleczonych pacjentów lub inną niż „niezbyt często” u pacjentów wcześniej leczonych (zgodnie z treścią załączników do sprawozdania z oceny PRAC).

W nawiązaniu do oceny wszystkich odpowiedzi dotyczących produktu susoktokog alfa (Obizur) udzielonych przez podmiot odpowiedzialny PRAC jest zdania, że wyniki niniejszej procedury wyjaśniającej zgodnej z art. 31 nie mają zastosowania w przypadku produktu Obizur ze względu na odmienne wskazania do jego stosowania (nabyta hemofilia A wywołana obecnością hamujących przeciwciał przeciwko endogennemu FVIII) i inną populację docelową.

Stosunek korzyści do ryzyka

Na podstawie aktualnych wyników badania SIPPET, badań klinicznych pojedynczych preparatów i badań obserwacyjnych wymienionych w odpowiedziach przedstawionych przez podmioty odpowiedzialne oraz poglądów ekspertów przedstawionych podczas doraźnego spotkania ekspertów PRAC zgodził się, że obecnie dostępne dane nie dostarczają jasnych i spójnych dowodów istnienia klinicznie i statystycznie znaczących różnic ryzyka pojawienia się inhibitorów u pacjentów leczonych preparatami z klas rFVIII i pdFVIII. Nie jest możliwe sformułowanie wniosków na temat ochronnej roli VWF przed pojawianiem się inhibitorów.

Biorąc pod uwagę różnorodność preparatów FVIII, powyższe nie wyklucza stwierdzenia zwiększonego ryzyka pojawiania się inhibitorów w trwających lub przyszłych badaniach poszczególnych preparatów u osób wcześniej nieleczonych.

W badaniach pojedynczych preparatów wykazano dużą rozpiętość częstości pojawiania się inhibitorów u wcześniej nieleczonych pacjentów stosujących różne preparaty FVIII, a badanie SIPPET nie miało na celu oceny różnic między określonymi preparatami obu klas. Ze względu na znaczne różnice metodologii badań i populacji pacjentów w czasie oraz niespójność wyników badań PRAC stwierdził, że całość przedstawionych danych nie potwierdza tezy, że preparaty rekombinowanego czynnika VIII jako klasa leków charakteryzują się większym ryzykiem pojawienia inhibitorów niż klasa preparatów czynnika VIII uzyskanych z osocza.

PRAC stwierdził ponadto, że informacje o kilkunastu preparatach FVIII zawierają odniesienia do danych z badań, które nie pozwalają na sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących ryzyka pojawienia się inhibitorów podczas stosowania konkretnego preparatu. Ponieważ z dostępnych danych wynika, że ryzyko pojawienia się inhibitorów istnieje w przypadku stosowania wszystkich preparatów ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII, a częstość występowania inhibitorów FVIII mieści się w zakresie „bardzo często” u pacjentów wcześniej nieleczonych preparatami FVIII i „niezbyt często” u pacjentów leczonych wcześniej takimi preparatami, PRAC zaleca uwzględnienie tych zakresów częstości w tekstach ChPL, o ile z danych uzyskanych dla konkretnego produktu nie wynika inaczej.

Wobec powyższego PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku preparatów FVIII wskazanych w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII) pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian do informacji o produktach (punkty 4.4, 4.8 i 5.1 ChPL).

Procedura ponownej oceny

Po przyjęciu zalecenia PRAC podczas posiedzenia w maju 2017 r. podmiot odpowiedzialny LFB Biomedicaments wyraził brak akceptacji wstępnej rekomendacji PRAC.

Biorąc pod uwagę szczegółowe informacje przekazane przez podmiot odpowiedzialny, PRAC dokonał nowej oceny dostępnych danych w ramach ich ponownej oceny.

Omówienie przez PRAC uzasadnienia ponownej oceny

Badanie SIPPET nie służyło ocenie ryzyka pojawienia się inhibitorów w trakcie leczenia konkretnymi preparatami, a ponadto obejmowało niewielką liczbę preparatów FVIII. Ze względu na zróżnicowanie badanych preparatów, odnoszenie wyników badań oceniających badane działanie w całej klasie leków do poszczególnych preparatów budzi znaczne wątpliwości. Dotyczy to szczególnie preparatów (w tym niedawno dopuszczonych do obrotu) nieocenianych w takich badaniach. Wyniki badania SIPPET oraz badań klinicznych pojedynczych preparatów i badań obserwacyjnych nie wystarczają do potwierdzenia istnienia spójnych oraz klinicznie i statystycznie znaczących różnic ryzyka pojawienia się inhibitorów u pacjentów leczonych preparatami z klas rFVIII i pdFVIII.

Ogólnie PRAC podtrzymuje przedstawione wnioski o konieczności umieszczenia w punkcie 4.8 ChPL znormalizowanych informacji na temat częstości pojawiania się inhibitorów u pacjentów wcześniej nieleczonych i leczonych preparatami FVIII, o ile w wiarygodnych badaniach klinicznych określonego produktu medycznego nie wykazano innego zakresu częstości (wyniki takich badań należałoby streścić w punkcie 5.1).

Konsultacja z ekspertami

PRAC zwołał doraźne spotkanie ekspertów w celu omówienia niektórych aspektów, które uwzględniono w szczegółowym uzasadnieniu przedstawionym przez LFB Biomedicaments.

Grupa ekspercka ogólnie poparła wstępne wnioski PRAC i zgodziła się, że przedstawiona propozycja informacji o produkcie zapewnia odpowiedni poziom informacji wystarczający do przekazania lekarzom przepisującym lek i pacjentom informacji o ryzyku pojawiania się inhibitorów. Nie zalecono wdrożenia dodatkowych sposobów przekazania informacji na temat czynników ryzyka pojawiania się inhibitorów poza informacją o produkcie ani dodatkowych sposobów minimalizacji ryzyka.

Grupa ekspercka zgodziła się także, że w ChPL nie należy umieszczać danych o częstości pojawiania się inhibitorów u osób leczonych konkretnym preparatem, ponieważ dostępne badania nie mają mocy statystycznej pozwalającej na sformułowanie precyzyjnych wniosków dotyczących całkowitej częstości występowania inhibitorów w odniesieniu do każdego preparatu ani względnej częstości w porównaniach między różnymi preparatami.

Ekspersi podkreślali celowość zachęcania do współpracy między środowiskiem akademickim, przemysłem farmaceutycznym i organami regulacyjnymi polegającej na gromadzeniu zharmonizowanych danych za pośrednictwem rejestrów.

Wnioski PRAC

W nawiązaniu do oceny początkowej i procedury ponownej oceny, PRAC podtrzymuje przedstawiony wniosek, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających ludzki rekombinowany i osoczopochodny czynnik krzepnięcia VIII pozostaje korzystny pod warunkiem wprowadzenia uzgodnionych zmian do informacji o produktach (punkty 4.4, 4.8 i 5.1 ChPL).

W dniu 1 września 2017 r. PRAC przyjął zalecenie, które zostało następnie rozpatrzone przez CHMP, zgodnie z art. 107k dyrektywy 2001/83/WE.

Ogólne podsumowanie oceny naukowej PRAC

Zważywszy, że:

- PRAC rozpatrzył procedurę na podstawie art. 31 dyrektywy 2001/83/WE opartą na danych uzyskanych w ramach nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii dotyczących produktów leczniczych zawierających osoczopochodny i rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII (patrz aneks I i aneks A).
- PRAC rozpatrzył całość dostarczonych danych na temat ryzyka pojawiania się inhibitorów w odniesieniu do klas preparatów rekombinowanego i osoczopochodnego czynnika krzepnięcia VIII u wcześniej nieleczonych pacjentów. Dane pochodziły z opublikowanych opracowań (badanie SIPPET⁶), badań klinicznych pojedynczych preparatów i szerokiego zakresu badań obserwacyjnych przedstawionych przez podmioty odpowiedzialne, w tym dużych wielośrodkowych badań kohortowych, materiałów dostarczonych przez właściwe organy krajowe państw członkowskich UE oraz odpowiedzi przedstawionych przez autorów badania SIPPET. PRAC rozważył także przedstawione przez LFB Biomedicaments uzasadnienie złożonej przez ten podmiot prośby o ponowną ocenę zalecenia PRAC oraz poglądy wyrażone podczas dwóch spotkań ekspertów 22 lutego i 3 sierpnia 2017 r.

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 zauważył, że badanie SIPPET nie służyło ocenie ryzyka pojawienia się inhibitorów w trakcie leczenia konkretnymi preparatami, a ponadto obejmowało niewielką liczbę preparatów FVIII. Ze względu na zróżnicowanie badanych preparatów odnoszenie wyników badań oceniających badane działanie w całej klasie leków do poszczególnych preparatów budzi znaczne wątpliwości. Dotyczy to szczególnie preparatów nieoceniających w takich badaniach.
- PRAC uznał także, że dotychczasowe badania mają różne ograniczenia metodologiczne oraz że na podstawie dostępnych danych ostatecznie nie można mówić o jasnych i spójnych dowodach potwierdzających istnienie różnic ryzyka względnego między różnymi klasami preparatów FVIII. W szczególności wyniki badania SIPPET oraz badań klinicznych pojedynczych preparatów i badań obserwacyjnych wymienionych w odpowiedziach przedstawionych przez podmioty odpowiedzialne nie wystarczają do potwierdzenia istnienia spójnych oraz klinicznie i statystycznie znaczących różnic ryzyka pojawienia się inhibitorów u pacjentów leczonych preparatami z klas rFVIII i pdFVIII. Biorąc pod uwagę różnorodność preparatów FVIII, powyższe nie wyklucza stwierdzenia zwiększonego ryzyka pojawienia się inhibitorów w trwających lub przyszłych badaniach poszczególnych preparatów u osób wcześniej nieleczonych.
- PRAC stwierdził, że potwierdzono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatów FVIII wskazanych w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z hemofilią A (wrodzonym niedoborem czynnika VIII). Na podstawie dostępnych danych PRAC uznał, że uzasadnione jest wprowadzenie aktualizacji w tekstach ChPL preparatów FVIII: W punkcie 4.4 należy umieścić ostrzeżenie dotyczące znaczenia klinicznego kontrolowania, czy u pacjentów nie pojawiają się inhibitory FVIII. W odniesieniu do punktów 4.8 i 5.1 PRAC stwierdził, że charakterystyki kilkunastu preparatów FVIII zawierają odniesienia do danych z badań, które nie pozwalają na sformułowanie jednoznacznych wniosków dotyczących ryzyka pojawienia się inhibitorów podczas stosowania konkretnego preparatu. W informacjach o preparatach FVIII nie należy uwzględniać wyników badań klinicznych o niewystarczającej wiarygodności (np. obciążonych ograniczeniami metodologicznymi). PRAC zalecił wprowadzenie odpowiednich zmian w informacjach o produktach. Ponadto, ponieważ z dostępnych danych wynika, że ryzyko pojawienia się inhibitorów istnieje w przypadku stosowania wszystkich preparatów ludzkiego czynnika krzepnięcia VIII, a częstość występowania inhibitorów FVIII mieści się w zakresie „bardzo często” u pacjentów wcześniej nieleczonych preparatami FVIII i „niezbyt często” u pacjentów leczonych wcześniej takimi preparatami, PRAC zalecił uwzględnienie tych zakresów częstości w informacjach o produktach, o ile z danych uzyskanych dla konkretnego produktu nie wynika inaczej.

Z tego względu PRAC stwierdził, że stosunek korzyści do ryzyka w przypadku produktów leczniczych zawierających ludzki rekombinowany i osoczopochodny czynnik krzepnięcia VIII pozostaje korzystny, i zalecił wprowadzenie zmian do warunków pozwoleń na dopuszczenie do obrotu.

Opinia CHMP

Po dokonaniu przeglądu zalecenia PRAC CHMP zgadza się z ogółem wniosków i podstaw do wydanego zalecenia.