

Anexo II

Conclusões científicas

Conclusões científicas

O tratamento da hemofilia congénita baseia-se atualmente na terapia de substituição profilática ou quando necessária com fator de coagulação VIII (FVIII). Geralmente, a terapia de substituição do FVIII pode ser categorizada em duas classes amplas de medicamentos: FVIII derivado do plasma (FVIII_{dp}) e recombinante (FVIII_r). Está autorizada na União Europeia a utilização de uma vasta gama de medicamentos individuais com FVIII_{dp} e FVIII_r.

Uma importante complicação da terapia com FVIII é a ocorrência de aloanticorpos IgG (inibidores) que neutralizam a atividade do FVIII, causando perda de controlo hemorrágico. O tratamento de doentes que desenvolveram inibidores exige uma gestão individual cuidadosa e pode ser resistente à terapia.

O tratamento tanto com FVIII_{dp} como com FVIII_r pode levar ao desenvolvimento de inibidores (testados com o método de Nijmegen do ensaio Bethesda e definidos como $\geq 0,6$ unidades Bethesda (UB) para um inibidor de «baixo título» e >5 UB para um inibidor de «título elevado»).

A ocorrência de desenvolvimento de inibidores em doentes com hemofilia A que se encontram a receber medicamentos com FVIII verifica-se principalmente em doentes sem tratamento prévio (DSTP) ou doentes minimamente tratados (DMT) que ainda estão nos primeiros 50 dias de exposição (DE) ao tratamento. É menos provável a ocorrência de inibidores em doentes previamente tratados (DPT).

Os fatores de risco conhecidos para o desenvolvimento de inibidores podem ser agrupados em fatores relacionados com o doente e com o tratamento:

- Os fatores de risco relacionados com o doente incluem o tipo de mutação do gene F8, a gravidade da hemofilia, a etnia, os antecedentes familiares de desenvolvimento de inibidores e, possivelmente, a constituição HLA-DR (antigénio leucocitário humano/relacionado com o antigénio D).
- Os fatores relacionados com o tratamento incluem a intensidade da exposição, o número de dias de exposição (DE), o tratamento quando necessário impõe um maior risco do que a profilaxia, em especial no contexto de sinais de perigo tais como traumatismo ou cirurgia, e uma idade jovem na altura do primeiro tratamento implica um maior risco.

A questão de se existem ou não diferenças significativas no risco de desenvolvimento de inibidores entre os diferentes tipos de medicamento de substituição do FVIII permanece uma área de incerteza. São biologicamente plausíveis diferenças entre os medicamentos de cada classe de FVIII e, conseqüentemente, riscos diferenciais entre os medicamentos individuais. A classe de FVIII_{dp} consiste em medicamentos com ou sem Fator de Von Willebrand (FVW) e os que têm FVW contêm uma diversidade de níveis de FVW. Alguns estudos experimentais sugeriram um papel para o FVW na proteção dos epitopos de FVIII de serem reconhecidos pelas células apresentadoras de antigénios, reduzindo desse modo a imunogenicidade. No entanto, isto permanece teórico. O FVW não se encontra presente no FVIII_r, mas há uma heterogeneidade significativa dentro da classe de FVIII_r, nomeadamente devido aos diferentes processos de fabrico utilizados, com uma vasta gama de medicamentos de diferentes fabricantes a ser produzida ao longo dos últimos 20 anos. Estes diferentes processos de fabrico (incluindo as diferentes linhas celulares utilizadas para produzir os medicamentos com FVIII) podem, em teoria, conduzir a imunogenicidade diferencial.

Em maio de 2016, foi publicado no *New England Journal of Medicine*¹ um ensaio aleatorizado, controlado e sem ocultação destinado a determinar a incidência de inibidores entre as duas classes (medicamentos com FVIII_{dp} vs. FVIII_r). Esse ensaio, conhecido como o estudo SIPPET («Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers») [Estudo de inibidores em crianças pequenas expostas

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

a produtos derivados do plasma]), foi realizado para avaliar o risco relativo de inibidores em doentes tratados com FVIII_{dp} em comparação com FVIII_r. O estudo verificou que os doentes tratados com medicamentos com FVIII_r tinham uma incidência 87% maior de todos os inibidores do que os tratados com FVIII_{dp} (que continha FVW) (*hazard ratio*: 1,87; IC 95%: 1,17 a 2,96).

Em 6 de julho de 2016, o Paul-Ehrlich-Institut na Alemanha iniciou uma consulta ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância e solicitou ao PRAC que avaliasse o potencial impacto dos resultados do estudo SIPPET nas autorizações de introdução no mercado dos medicamentos com FVIII relevantes e que emitisse uma recomendação sobre se as mesmas devem ser mantidas, alteradas, suspensas ou revogadas e se devem ser implementadas eventuais medidas de minimização do risco. A consulta centra-se no risco de desenvolvimento de inibidores em DSTP.

Na sequência da publicação recente do estudo SIPPET, foi pedido aos titulares das AIM que avaliassem o potencial impacto dos resultados deste estudo e de outros dados de segurança relevantes no desenvolvimento de inibidores em DSTP na AIM dos seus medicamentos com FVIII, incluindo uma consideração sobre as medidas de minimização do risco.

Os autores principais do estudo SIPPET foram também convidados a responderem a uma lista de perguntas respeitantes aos métodos e resultados do estudo, e a apresentarem as suas conclusões na reunião plenária do PRAC de fevereiro de 2017. As informações submetidas pelos autores principais do estudo SIPPET durante o período de consulta foram também tidas em consideração pelo PRAC para chegar à sua conclusão.

Discussão clínica

Estudos observacionais publicados

As respostas dos titulares das AIM remeteram para uma variedade de estudos observacionais publicados (CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO, entre outros) que procuraram avaliar quaisquer riscos diferenciais de desenvolvimento de inibidores entre as classes de FVIII_{dp} e FVIII_r, bem como qualquer risco diferencial de desenvolvimento de inibidores entre medicamentos da classe de FVIII_r.

Estes estudos forneceram diferentes resultados e sofrem das limitações dos estudos observacionais e, em particular, de possível viés de seleção. O risco de desenvolvimento de inibidores é multifatorial (além de qualquer suposto risco específico do medicamento) e estes estudos nem sempre foram capazes de recolher informações sobre as covariáveis relevantes e de ajustar as análises em conformidade; o confundimento residual é inevitavelmente uma incerteza significativa. Além disso, ao longo do tempo, houve alterações no processo de fabrico de medicamentos individuais e alterações nos regimes de tratamento entre centros, pelo que nem sempre são possíveis comparações numa base semelhante entre medicamentos. Estes fatores tornam desafiante o controlo dos estudos em causa e a interpretação dos resultados.

O estudo CANAL² não encontrou indícios de uma diferença entre classes, incluindo medicamentos com FVIII_{dp} com quantidades consideráveis de fator de von Willebrand; para os inibidores «clínicamente relevantes» a *hazard ratio* ajustada foi de 0,7 (IC 95%: 0,4-1,1) e para os inibidores de título elevado (≥ 5 UB) foi de 0,8 (IC 95%: 0,4-1,3).

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

O estudo RODIN/Pednet³ também não encontrou indícios de uma diferença entre classes no risco de inibidores entre todos os FVIIIIdp vs. todos os FVIIIr; para os inibidores «cl clinicamente relevantes» a *hazard ratio* ajustada foi de 0,96 (IC 95%: 0,62-1,49) e para os inibidores de título elevado (≥ 5 UB) foi de 0,95 (IC 95%: 0,56-1,61). No entanto, o estudo encontrou indícios de um risco aumentado de inibidores (todos e de título elevado) para o FVIIIr de 2.^a geração octocog alfa (Kogenate FS/Helixate NexGen) em comparação com o FVIIIr de 3.^a geração octocog alfa (unicamente com base em dados relativos ao Advate).

À semelhança do estudo RODIN/Pednet, o estudo UKHCDO verificou um risco aumentado significativo de inibidores (todos e de título elevado) para o Kogenate FS/Helixate NexGen (FVIIIr de 2.^a geração) em comparação com o Advate (FVIIIr de 3.^a geração), embora este risco se tenha tornado não significativo quando os doentes do Reino Unido (também incluídos no estudo RODIN/Pednet) foram excluídos. Verificaram-se também indícios de um risco aumentado com o Refacto AF (outro FVIIIr de 3.^a geração) vs. Advate, mas apenas para o desenvolvimento de todos os inibidores. Tal como o estudo UKHCDO, o estudo FranceCoag também não verificou nenhum risco aumentado estatisticamente significativo para qualquer medicamento com FVIIIr vs. Advate quando os doentes franceses (também no estudo RODIN/Pednet) foram excluídos.

Antes da presente consulta, foi observado que o PRAC já tinha considerado as implicações dos estudos RODIN/Pednet, UKHCDO e FranceCoag para as autorizações de introdução no mercado na UE relativas aos medicamentos com FVIII. Em 2013, o PRAC tinha concluído que os resultados do estudo RODIN/Pednet não eram suficientemente robustos para apoiar uma conclusão de que o Kogenate FS/Helixate NexGen estava associado a um risco aumentado de desenvolver inibidores do fator VIII, em comparação com outros medicamentos. Em 2016, o PRAC tinha considerado os resultados da meta-análise dos três estudos (estudos RODIN/Pednet, UKHCDO e FranceCoag) e, mais uma vez, tinha concluído que os dados disponíveis não confirmavam que o Kogenate Bayer/Helixate NexGen estava associado a um risco aumentado de inibidores do fator VIII, em comparação com outros medicamentos com fator VIII recombinante em DSTP.

Estudos promovidos pelos titulares das AIM

Os titulares das AIM forneceram uma análise do desenvolvimento de inibidores de baixo e elevado título em DSTP com hemofilia A grave (FVIII <1%) de todos os ensaios clínicos e estudos observacionais realizados com os seus medicamentos, juntamente com uma discussão crítica acerca das limitações desses estudos.

Os dados provinham de uma gama muito vasta de estudos heterogéneos entre medicamentos e ao longo do tempo. Muitos desses estudos eram pequenos e não concebidos especificamente para avaliar o risco de inibidores em DSTP com hemofilia A grave. Os estudos eram essencialmente de um único braço e não fornecem dados para efetuar uma análise comparativa (entre FVIIIIdp e FVIIIr como uma comparação entre classes ou dentro da classe de FVIIIr). No entanto, as estimativas gerais das taxas de inibidores destes estudos para os medicamentos individuais encontram-se largamente em linha com os resultados de grandes estudos observacionais.

Nos estudos de maiores dimensões e mais relevantes para os medicamentos com FVIIIIdp, as taxas de inibidores observadas (frequentemente não referido se de elevado ou baixo título) variaram de 3,5 a 33%, com a maioria à volta de 10-25%. Contudo, em muitos casos foi disponibilizada pouca informação sobre os métodos, as populações de doentes e a natureza dos inibidores para avaliar a informação no contexto dos dados publicados mais recentemente. Para a maioria dos medicamentos com FVIIIr, estão disponíveis informações mais recentes e mais relevante de ensaios clínicos em DSTP.

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>

As taxas de inibidores nestes estudos variam de 15 a 38% para todos os inibidores e de 9 a 22,6% para os inibidores de título elevado; ou seja, dentro da gama de «muito frequentes».

O PRAC também considerou os resultados intercalares submetidos pelos titulares das AIM dos estudos em curso da CSL (CRD019_5001) e da Bayer (Leopold KIDS, 13400, parte B).

Além disso, o PRAC examinou ensaios clínicos e a literatura científica relativamente a inibidores *de novo* em DPT. A análise demonstrou que a frequência de desenvolvimento de inibidores é muito inferior nos DPT em comparação com os DSTP. Os dados disponíveis mostraram que em muitos estudos, incluindo o registo EUHASS (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵), a frequência poderá ser classificada como «pouco frequente».

Estudo SIPPET

O estudo SIPPET foi um ensaio multinacional, multicêntrico, aleatorizado e sem ocultação que investigou a incidência de aloanticorpos neutralizantes em doentes com hemofilia A congénita grave (concentração de FVIII no plasma <1%) com o uso de concentrados de FVIII_{dp} ou FVIII_r. Os doentes elegíveis (<6 anos, sexo masculino, hemofilia A grave, sem tratamento prévio com qualquer concentrado de FVIII ou apenas com tratamento mínimo com componentes sanguíneos) foram incluídos a partir de 42 locais. Os resultados primários e secundários avaliados no estudo foram a incidência de todos os inibidores ($\geq 0,4$ UB/ml) e a incidência de inibidores de título elevado (≥ 5 UB/ml), respetivamente.

Desenvolveram-se inibidores em 76 doentes, 50 dos quais tinham inibidores de título elevado (≥ 5 UB). Desenvolveram-se inibidores em 29 dos 125 doentes tratados com FVIII_{dp} (20 doentes tinham inibidores de título elevado) e em 47 dos 126 doentes tratados com FVIII_r (30 doentes tinham inibidores de título elevado). A incidência cumulativa de todos os inibidores foi de 26,8% (intervalo de confiança [IC] de 95%: 18,4 a 35,2) com FVIII_{dp} e de 44,5% (IC 95%: 34,7 a 54,3) com FVIII_r; a incidência cumulativa de inibidores de título elevado foi de 18,6% (IC 95%: 11,2 a 26,0) e 28,4% (IC 95%: 19,6 a 37,2), respetivamente. Em modelos de regressão de Cox para o *endpoint* primário de todos os inibidores, o FVIII_r foi associado a uma incidência 87% superior à do FVIII_{dp} (*hazard ratio*: 1,87; IC 95%: 1,17 a 2,96). Esta associação foi observada de modo consistente numa análise multivariada. Para os inibidores de título elevado, a *hazard ratio* foi de 1,69 (IC 95%: 0,96 a 2,98).

Reunião ad hoc do grupo de peritos

O PRAC considerou as opiniões expressas pelos peritos durante uma reunião *ad hoc*. O grupo de peritos entendeu que as fontes de dados disponíveis relevantes foram consideradas. O grupo de peritos sugeriu que são necessários mais dados para estabelecer se existem diferenças clinicamente relevantes na frequência de desenvolvimento de inibidores entre os diferentes medicamentos com fator VIII e que, em princípio, esses dados devem ser recolhidos separadamente para os medicamentos individuais, pois o grau de imunogenicidade será difícil de generalizar entre as classes de medicamentos (ou seja, recombinantes vs. derivados do plasma).

Os peritos também concordaram que o grau de imunogenicidade dos diferentes medicamentos foi adequadamente descrito de forma global com as alterações ao RCM propostas pelo PRAC, que realçam a relevância clínica do desenvolvimento de inibidores (em particular, os inibidores de baixo título

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, Rousset-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.

comparados com os de título elevado), bem como a frequência de «muito frequentes» em DSTP e de «pouco frequentes» em DPT. Os peritos também sugeriram estudos que poderão caracterizar melhor as propriedades imunogénicas dos medicamentos com fator VIII (p. ex. estudos mecanísticos e observacionais).

Discussão

O PRAC considerou que, enquanto ensaio aleatorizado prospetivo, o estudo SIPPET evitou muitas das limitações de desenho dos estudos observacionais e baseados em registos efetuados até agora para avaliar o risco de desenvolvimento de inibidores em DSTP. Contudo, o PRAC considera que existem incertezas no que respeita aos resultados do estudo SIPPET que impedem a conclusão de que existe um maior risco de desenvolvimento de inibidores em DSTP tratados com medicamentos com FVIIIr do que com medicamentos com FVIIIIdp estudados neste ensaio clínico, como detalhado em seguida:

- A análise do SIPPET não permite retirar conclusões específicas dos medicamentos, pois está relacionada apenas com um pequeno número de medicamentos com FVIII. O estudo não foi concebido e não teve poder estatístico para gerar dados específicos dos medicamentos suficientes e, por conseguinte, para retirar quaisquer conclusões sobre o risco de desenvolvimento de inibidores para os medicamentos individuais. Especificamente, apenas 13 doentes (10% do braço de FVIII) receberam um medicamento com FVIIIr de terceira geração. Contudo, apesar da falta de dados robustos para sustentar riscos diferenciais entre os medicamentos com FVIIIr, não é possível excluir a existência de riscos diferenciais, pois trata-se de uma classe de medicamentos heterogénea com diferenças na composição e nas formulações. Por conseguinte, existe um elevado grau de incerteza quanto à extrapolação dos resultados do SIPPET para toda a classe de FVIIIr, em particular para os medicamentos com FVIIIr mais recentemente autorizados que não foram incluídos no ensaio SIPPET.
- O estudo SIPPET tem limitações metodológicas, com especial incerteza relativamente a se o processo de aleatorização (dimensão dos blocos de 2) poderá ter introduzido um viés de seleção no estudo.
- Também se verificaram desvios em relação ao protocolo final e ao plano de análise estatística. As preocupações estatísticas incluem o facto de não ter sido publicada nenhuma análise primária pré-especificada e o facto de o estudo ter sido interrompido precocemente após a publicação do estudo RODIN, que indicava que o Kogenate FS poderia estar associado a um risco aumentado de formação de inibidores. Embora isto não pudesse ter sido evitado, o término precoce de um ensaio sem ocultação levanta a possibilidade de viés do investigador e de inflação da probabilidade de detetar um efeito que não está presente.
- Os regimes de tratamento na UE são diferentes dos do estudo SIPPET. Por conseguinte, é questionada a relevância para a prática clínica na UE (e, como tal, para os medicamentos sujeitos a este procedimento). Não é certo se os resultados do SIPPET podem ser extrapolados para o risco de inibidores em DSTP na prática clínica atual na UE, pois a modalidade e a intensidade de tratamento foram sugeridas como fatores de risco para o desenvolvimento de inibidores em estudos anteriores. É importante notar que os RCM na UE não incluem a profilaxia modificada (tal como definida no estudo SIPPET) como posologia autorizada e não é claro o impacto do desequilíbrio aparente na modalidade de tratamento de outras associações não especificadas nos resultados do SIPPET. Por conseguinte, permanece incerto se o mesmo risco diferencial de desenvolvimento de inibidores observado no estudo SIPPET será visível em populações de doentes tratadas em cuidados de rotina noutros países onde a modalidade de tratamento (ou seja, profilaxia primária) seja diferente da do estudo. Os pontos adicionais de

esclarecimento fornecidos pelos autores do SIPPET não resolvem completamente esta incerteza.

Tendo considerado os resultados supracitados do SIPPET, a literatura publicada e todas as informações submetidas pelos titulares das AIM, bem como as opiniões expressas pelos peritos na reunião *ad hoc* de peritos, o PRAC concluiu que:

- O desenvolvimento de inibidores é um risco identificado dos medicamentos com FVIII_{dp} e com FVIII_r. Embora os estudos clínicos de alguns medicamentos individuais tenham identificado números limitados de casos de desenvolvimento de inibidores, estes tendem a ser estudos pequenos com limitações metodológicas ou estudos não adequadamente concebidos para avaliar este risco.
- Os medicamentos com FVIII são heterogêneos e não é possível excluir a plausibilidade de diferentes taxas de desenvolvimento de inibidores entre os medicamentos individuais.
- Estudos individuais identificaram uma vasta gama de desenvolvimento de inibidores entre os vários medicamentos, mas a comparabilidade direta dos resultados dos estudos é questionável devido à diversidade de métodos de estudo e de populações de doentes ao longo do tempo.
- O estudo SIPPET não foi concebido para avaliar o risco de desenvolvimento de inibidores para os medicamentos individuais e incluiu um número limitado de medicamentos com FVIII. Devido à heterogeneidade entre os medicamentos, há uma incerteza considerável na extrapolação dos resultados dos estudos que avaliaram apenas os efeitos de classe para os medicamentos individuais; e, em especial, para medicamentos (incluindo os medicamentos mais recentemente autorizados) que não estão incluídos nesses estudos.
- Por fim, o PRAC observou que, até à data, a maioria dos estudos que avaliaram um risco diferencial de desenvolvimento de inibidores entre classes de medicamentos com FVIII sofre de uma variedade de potenciais limitações metodológicas e que, com base nos dados disponíveis considerados, não existem provas claras e consistentes para sugerir diferenças no risco relativo entre classes de medicamentos com FVIII. Especificamente, os resultados do estudo SIPPET, bem como os dos ensaios clínicos individuais e estudos observacionais incluídos nas respostas dos titulares das AIM, não são suficientes para confirmar quaisquer diferenças consistentes estatisticamente e clinicamente significativas no risco de inibidores entre as classes de medicamentos com FVIII_r e FVIII_{dp}.

Face ao acima exposto, o PRAC recomendou as seguintes atualizações das secções 4.4, 4.8 e 5.1 do RCM, bem como das secções 2 e 4 do Folheto Informativo para os medicamentos com FVIII indicados para o tratamento e a profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII):

- A secção 4.4 do RCM deve ser alterada de modo a incluir uma advertência sobre a importância clínica de monitorizar os doentes relativamente ao desenvolvimento de inibidores do FVIII (em especial, uma advertência acerca das consequências clínicas dos inibidores de baixo título em comparação com os de título elevado).
- No que respeita às secções 4.8 e 5.1 do RCM, o PRAC observou que vários medicamentos com FVIII incluem atualmente uma referência a dados de resultados de estudos que não permitem uma conclusão definitiva sobre o risco de inibidores para os medicamentos individuais. Uma vez que os dados sugerem que todos os medicamentos com FVIII humano acarretam um risco de desenvolvimento de inibidores, essas afirmações devem ser retiradas. Os dados disponíveis apoiam uma frequência de desenvolvimento de inibidores do FVIII de «muito frequente» e «pouco frequente», respetivamente para os DSTP e os DPT, pelo que o PRAC recomenda que

os RCM sejam alinhados com essas frequências, a menos que justificado por dados específicos dos medicamentos. Relativamente aos medicamentos para os quais a secção 4.2 contém a seguinte afirmação para os DSTP: «<Doentes sem tratamento prévio. A segurança e eficácia de {Nome (de fantasia)} em doentes sem tratamento prévio não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis. >», a frequência supra para os DSTP não deve ser implementada. Em relação à secção 5.1, qualquer referência a estudos de desenvolvimento de inibidores em DSTP e DPT deve ser eliminada, a menos que os estudos tenham sido realizados em conformidade com um Plano de Investigação Pediátrica ou forneçam provas robustas de uma frequência de inibidores nos DSTP que seja inferior a «*muito frequente*» ou, para os DPT, que seja diferente de «*pouco frequente*» (como estabelecido nos anexos do relatório de avaliação do PRAC).

Na sequência da avaliação da totalidade das respostas submetidas pelo titular da AIM do susoctocog alfa (Obizur), o PRAC entende que o resultado deste procedimento de consulta no âmbito do artigo 31.º não se aplica a este medicamento, tendo em conta a indicação de Obizur (hemofilia A adquirida devido a anticorpos inibitórios contra o FVIII endógeno) e a diferente população-alvo.

Relação benefício-risco

Com base nos dados atuais do estudo SIPPET, bem como nos dados dos ensaios clínicos individuais e estudos observacionais incluídos nas respostas dos titulares das AIM e nas opiniões expressas pelos peritos da reunião *ad hoc* de peritos, o PRAC concordou que os dados atuais não fornecem provas claras e consistentes de quaisquer diferenças estatisticamente e clinicamente significativas no risco de inibidores entre os medicamentos com FVIIIr e FVIII dp. Não é possível retirar nenhuma conclusão sobre qualquer papel do FVW na proteção contra o desenvolvimento de inibidores.

Dado que se trata de medicamentos heterogêneos, isto não exclui que os medicamentos individuais sejam associados a um risco aumentado de desenvolvimento de inibidores em estudos futuros ou em curso de DSTP.

Estudos individuais identificaram uma vasta gama de frequência de inibidores em DSTP entre os vários medicamentos e o estudo SIPPET não foi concebido para diferenciar entre medicamentos individuais em cada classe. Devido aos métodos de estudo e populações de doentes muito diferentes que foram estudadas ao longo do tempo e aos resultados inconsistentes entre os estudos, o PRAC verificou que a totalidade dos dados não corrobora uma conclusão de que os medicamentos com fator VIII recombinante, enquanto classe, impõem um maior risco de desenvolvimento de inibidores do que a classe derivada do plasma.

Além disso, o PRAC observou que vários medicamentos com FVIII incluem atualmente na sua informação do medicamento uma referência a dados de resultados de estudos que não permitem uma conclusão definitiva sobre o risco de inibidores para os medicamentos individuais. Uma vez que os dados sugerem que todos os medicamentos com FVIII humano acarretam um risco de desenvolvimento de inibidores, com a frequência de «*muito frequente*» e «*pouco frequente*» respetivamente para os DSTP e os DPT, o PRAC recomenda que os RCM sejam alinhados com essas frequências, a menos que justificado por dados específicos dos medicamentos.

Face ao acima exposto, o PRAC concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos com FVIII indicados para o tratamento e a profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A (deficiência congénita de fator VIII) permanece favorável, sob reserva das alterações à informação do medicamento acordadas (secções 4.4, 4.8 e 5.1 do RCM).

Procedimento de reexame

Na sequência da adoção da recomendação do PRAC durante a reunião do PRAC de maio de 2017, o titular da AIM (LFB Biomedicaments) expressou o seu desacordo com a recomendação inicial do PRAC.

Tendo em consideração os fundamentos detalhados fornecidos pelo titular da AIM, o PRAC efetuou uma nova avaliação dos dados disponíveis no contexto do reexame.

Discussão do PRAC relativamente aos fundamentos para o reexame

O estudo SIPPET não foi concebido para avaliar o risco de desenvolvimento de inibidores para os medicamentos individuais e incluiu um número limitado de medicamentos com FVIII. Devido à heterogeneidade entre os medicamentos, há uma incerteza considerável na extrapolação dos resultados dos estudos que avaliaram apenas os efeitos de classe para os medicamentos individuais; e, em especial, para medicamentos (incluindo os medicamentos mais recentemente autorizados) que não estão incluídos nesses estudos. Os resultados do estudo SIPPET, bem como os dos ensaios clínicos individuais e estudos observacionais, não são suficientes para confirmar quaisquer diferenças consistentes estatisticamente e clinicamente significativas no risco de inibidores entre as classes de medicamentos com FVIIIr e FVIII dp.

Globalmente, o PRAC mantém as suas conclusões de que a secção 4.8 do RCM deve refletir informações harmonizadas sobre a frequência para medicamentos com FVIII em DSTP e DPT, a menos que seja demonstrado outro intervalo de frequências para um medicamento específico através de estudos clínicos robustos cujos resultados devem ser resumidos na secção 5.1.

Consulta de peritos

O PRAC consultou uma reunião *ad hoc* de peritos acerca de alguns dos aspetos que fizeram parte dos fundamentos detalhados submetidos pela LFB Biomedicaments.

Globalmente, o grupo de peritos apoiou as conclusões iniciais do PRAC e concordou que a informação do medicamento proposta fornece um nível adequado de informação para comunicar apropriadamente aos prescritores e aos doentes o risco de desenvolvimento de inibidores. Não foi recomendada nenhuma comunicação adicional sobre os fatores de risco para o desenvolvimento de inibidores, para além da informação do medicamento, nem nenhuma medida adicional de minimização do risco.

O grupo também acordou que não devem ser incluídos no RCM dados específicos sobre a frequência de inibidores para cada medicamento, pois os estudos disponíveis não têm um poder estatístico adequado para retirar conclusões precisas sobre a frequência absoluta para cada medicamento ou acerca da frequência relativa dos inibidores entre os medicamentos.

Os peritos realçaram que a colaboração entre o meio académico, a indústria e os reguladores deve ser encorajada para recolher dados harmonizados através de registos.

Conclusões do PRAC

Em conclusão, após a avaliação inicial e o procedimento de reexame, o PRAC mantém a sua conclusão de que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm fator VIII de coagulação humano derivado do plasma ou recombinante permanece favorável, sob reserva das alterações acordadas à informação do medicamento (secções 4.4, 4.8 e 5.1 do RCM).

O PRAC adotou uma recomendação em 1 de setembro de 2017 que foi em seguida examinada pelo CHMP, em conformidade com o artigo 107.^o-K da Diretiva 2001/83/CE.

Resumo da avaliação científica pelo PRAC

Considerando que:

- O PRAC teve em conta o procedimento realizado ao abrigo do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE resultante dos dados de farmacovigilância, relativamente aos medicamentos que contêm fator VIII de coagulação humano derivado do plasma ou recombinante (ver Anexo I e Anexo A).
- O PRAC considerou a totalidade dos dados submetidos no que respeita ao risco de desenvolvimento de inibidores para as classes de medicamentos com FVIII recombinante ou derivado do plasma, em doentes sem tratamento prévio (DSTP). Isto incluiu a literatura publicada (estudo SIPPET⁶), dados gerados em ensaios clínicos individuais e uma variedade de estudos observacionais submetidos pelos titulares das autorizações de introdução no mercado, incluindo os dados gerados em grandes estudos multicêntricos de coorte, dados submetidos pelas autoridades nacionais competentes dos Estados-Membros da UE, bem como respostas fornecidas pelos autores do estudo SIPPET. O PRAC também considerou os fundamentos submetidos pela LFB Biomedicaments como base para o seu pedido de reexame da recomendação do PRAC e as opiniões de duas reuniões de peritos realizadas em 22 de fevereiro e 3 de agosto de 2017.
- O PRAC observou que o estudo SIPPET não foi concebido para avaliar o risco de desenvolvimento de inibidores para os medicamentos individuais e incluiu um número total limitado de medicamentos com FVIII. Devido à heterogeneidade entre os medicamentos, há uma incerteza considerável na extrapolação dos resultados dos estudos que avaliaram apenas os efeitos de classe para os medicamentos individuais; e, em especial, para os medicamentos que não estão incluídos nesses estudos.
- O PRAC também considerou que os estudos realizados até à data sofrem de uma variedade de limitações metodológicas e que, em última análise, não existem provas claras e consistentes para sugerir diferenças nos riscos relativos entre classes de medicamentos com FVIII com base nos dados disponíveis. Especificamente, os resultados do estudo SIPPET, bem como os dos ensaios clínicos individuais e estudos observacionais incluídos nas respostas dos titulares das AIM, não são suficientes para confirmar quaisquer diferenças consistentes estatisticamente e clinicamente significativas no risco de inibidores entre as classes de medicamentos com FVIIIr e FVIII dp. Dado que se trata de medicamentos heterogêneos, isto não exclui que os medicamentos individuais sejam associados a um risco aumentado de desenvolvimento de inibidores em estudos futuros ou em curso de DSTP.
- O PRAC observou que a eficácia e a segurança dos medicamentos com fator VIII como indicados no tratamento e na profilaxia de hemorragias em doentes com hemofilia A foram estabelecidas. Com base nos dados disponíveis, o PRAC considerou que eram necessárias atualizações dos RCM para os medicamentos com FVIII: a secção 4.4 deve ser alterada de modo a incluir uma advertência sobre a importância clínica de monitorizar os doentes relativamente ao desenvolvimento de inibidores do FVIII. No que respeita às secções 4.8 e 5.1, o PRAC observou que vários medicamentos com FVIII incluem atualmente uma referência a dados de resultados de estudos que não permitem uma conclusão definitiva sobre o risco de inibidores para os medicamentos individuais. Os resultados de estudos clínicos não suficientemente robustos (p. ex. que sofrem de limitações metodológicas) não devem ser refletidos na informação do medicamento para os medicamentos com FVIII. O PRAC

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

recomendou alterações à informação do medicamento em conformidade. Além disso, uma vez que os dados sugerem que todos os medicamentos com FVIII humano acarretam um risco de desenvolvimento de inibidores, com a frequência de «muito frequente» e «pouco frequente» respetivamente para os DSTP e os DPT, o PRAC recomendou que a informação do medicamento desses medicamentos seja alinhada com essas frequências, a menos que justificado por dados específicos dos medicamentos.

Por conseguinte, o PRAC concluiu que a relação benefício-risco dos medicamentos que contêm fator VIII de coagulação humano derivado do plasma ou recombinante permanece favorável e recomendou alterações aos termos das autorizações de introdução no mercado.

Parecer do CHMP

Tendo analisado a recomendação do PRAC, o CHMP concorda com as conclusões gerais do PRAC e os fundamentos da sua recomendação.