

Anexa II
Concluzii științifice

Concluzii științifice

În prezent, tratamentul hemofiliei congenitale se bazează pe terapia de substituție cu factor de coagulare VIII (FVIII), realizată profilactic sau la nevoie. Terapia de substituție cu FVIII poate fi încadrată în general în două mari clase de medicamente: FVIII derivat din plasmă (pdFVIII) și FVIII recombinant (rFVIII). În Uniunea Europeană sunt autorizate pentru utilizare o gamă largă de medicamente individuale pdFVIII și rFVIII.

O complicație majoră a terapiei cu FVIII este apariția aloanticorpilor (inhibitorilor) IgG, care neutralizează activitatea FVIII, cauzând pierderea controlului asupra sângerării. Tratamentul pacienților care dezvoltă inhibitori impune o gestionare individuală atentă, deoarece se poate întâmpina rezistență la terapie.

Atât tratamentul cu pdFVIII, cât și cel cu rFVIII pot duce la dezvoltarea inhibitorilor [determinată prin metoda Nijmegen a testului Bethesda și definită ca $\geq 0,6$ unități Bethesda (BU) în cazul inhibitorilor „cu titru scăzut” și ca > 5 BU în cazul inhibitorilor „cu titru crescut”].

Apariția fenomenului de dezvoltare a inhibitorilor la pacienții cu hemofilie A cărora li se administrează medicamente cu FVIII se produce în special la pacienții netratați anterior sau la pacienții care au primit tratament minim și care se află încă în primele 50 de zile de expunere la tratament. Este mai puțin probabil ca inhibitorii să apară la pacienții tratați anterior. .

Factorii de risc cunoscuți pentru dezvoltarea inhibitorilor pot fi grupați în factori asociați pacientului și factori asociați tratamentului:

- factorii asociați pacientului se referă la tipul de mutație a genei F8, la severitatea hemofiliei, la apartenența etnică, la antecedentele familiale de dezvoltare a inhibitorilor și posibil la structura HLA-DR (antigen leucocitar uman - asociat antigenului D);
- factorii asociați tratamentului se referă la intensitatea expunerii, la numărul de zile de expunere, la faptul că tratamentul la nevoie este asociat cu un risc mai crescut decât profilaxia, în special în contextul semnelor funcționale, cum ar fi traumele sau intervențiile chirurgicale, și la vârsta tânără la primul tratament, care este asociată cu un risc crescut.

Rămâne incertă existența unor diferențe semnificative în privința riscului de dezvoltare a inhibitorilor între diferitele tipuri de medicamente de substituție cu FVIII. Diferențele dintre medicamentele din fiecare clasă FVIII și, în consecință, riscurile diferențiale între medicamentele individuale sunt plauzibile din punct de vedere biologic. Clasa pdFVIII constă în medicamente cu sau fără factor Von Willebrand (VWF), iar cele cu VWF conțin o gamă de niveluri ale VWF. Unele studii experimentale au sugerat existența unui rol al VWF în protejarea epitopurilor FVIII față de recunoașterea lor de către celulele care prezintă antigene, reducând prin urmare imunogenitatea, deși acest aspect rămâne la nivel teoretic. VWF nu este prezent în rFVIII, dar există o eterogenitate semnificativă în cadrul clasei rFVIII, de exemplu din cauza proceselor de fabricație diferite, existând o gamă largă de medicamente produse în ultimii 20 de ani de către producători diferiți. Aceste procese de fabricație diferite (inclusiv liniile celulare diferite utilizate pentru producerea prin inginerie genetică a medicamentelor cu rFVIII) pot, în teorie, să ducă la o imunogenitate diferențială.

În mai 2016, a fost publicat în *New England Journal of Medicine*¹ un studiu controlat, randomizat, deschis, care a avut ca scop abordarea incidenței inhibitorilor între cele două clase (medicamente cu pdFVIII față de cele cu rFVIII). Acest studiu, cunoscut ca studiul SIPPET [„Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers” (Analiza inhibitorilor la copiii mici expuși la medicamente derivate din plasmă)], a fost realizat pentru a se evalua riscul relativ de dezvoltare a inhibitorilor la pacienții

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)

tratați cu pdFVIII, în comparație cu rFVIII. Studiul a constatat că pacienții tratați cu medicamente cu rFVIII au prezentat o incidență a tuturor inhibitorilor cu 87 % mai mare decât cei tratați cu pdFVIII (care conținea VWF) (risc relativ 1,87; IÎ 95 %, 1,17-2,96).

La 6 iulie 2016, Paul-Ehrlich-Institut din Germania a inițiat o sesizare în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, a cărei necesitate a rezultat din datele de farmacovigilență, și a solicitat ca PRAC să evalueze impactul potențial al rezultatelor studiului SIPPET asupra autorizațiilor de punere pe piață ale medicamentelor cu FVIII relevante și să emită o recomandare prin care să indice dacă acestea trebuie menținute, modificate, suspendate sau revocate și dacă trebuie puse în aplicare măsuri de reducere la minimum a riscurilor. Sesizarea se axează pe riscul de dezvoltare a inhibitorilor la pacienții netratați anterior.

În urma publicării recente a studiului SIPPET, li s-a solicitat deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață să evalueze impactul potențial al rezultatelor acestui studiu, precum și al altor date relevante privind siguranța referitoare la dezvoltarea inhibitorilor la pacienții netratați anterior, asupra autorizațiilor de punere pe piață ale medicamentelor lor care conțin FVIII, analizând inclusiv oportunitatea unor măsuri de reducere la minimum a riscurilor.

Autorii principali ai studiului SIPPET au fost de asemenea invitați să răspundă la o listă de întrebări privind metodele și rezultatele studiului și să își prezinte concluziile la reuniunea plenară a PRAC din februarie 2017. La stabilirea concluziilor sale, PRAC a ținut cont și de informațiile prezentate de autorii principali ai studiului SIPPET în cursul sesizării.

Discuție clinică

Studii observaționale publicate

Răspunsurile deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață au făcut trimitere la o serie de studii observaționale publicate (printre altele, studiile CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO) care au avut ca scop să evalueze toate riscurile diferențiale de dezvoltare a inhibitorilor între clasele de medicamente cu pdFVIII și cu rFVIII, precum și toate riscurile diferențiale de dezvoltare a inhibitorilor între medicamentele din clasa rFVIII.

Aceste studii au produs rezultate diferite și suferă de limitările aferente studiilor observaționale, în special de posibilitatea unor erori sistematice de selecție. Riscul de dezvoltare a inhibitorilor este multifactorial (suplimentar altor eventuale riscuri prezumtiv specifice medicamentului), iar aceste studii nu au putut întotdeauna să colecteze informații privind covariantele relevante și să adapteze analizele în consecință; factorii de confuzie reziduali reprezintă inevitabil o incertitudine semnificativă. În plus, de-a lungul timpului s-au produs modificări ale proceselor de fabricație ale medicamentelor individuale, precum și schimbări ale schemelor de tratament folosite de diversele centre; prin urmare, nu sunt posibile întotdeauna comparații bazate pe principii asemănătoare. Acești factori fac ca interpretarea rezultatelor și controlul asupra unor astfel de studii să fie dificil de realizat.

Studiul CANAL² nu a identificat dovezi privind o diferență de clasă, referindu-se inclusiv la medicamente cu pdFVIII care conțineau cantități importante de factor von Willebrand; pentru inhibitorii „relevanți din punct de vedere clinic”, riscul relativ ajustat a fost de 0,7 (IÎ 95 % 0,4-1,1), iar pentru inhibitorii cu titru crescut (≥ 5 BU) acesta a fost de 0,8 (IÎ 95 % 0,4-1,3).

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

Nici studiul RODIN/Pednet³ nu a identificat dovezi privind o diferență de clasă în privința riscului de dezvoltare a inhibitorilor între toate medicamentele cu pdFVIII, comparativ cu toate medicamentele cu rFVIII; pentru inhibitorii „relevanți din punct de vedere clinic”, riscul relativ ajustat a fost de 0,96 (IÎ 95 % 0,62-1,49), iar pentru inhibitorii cu titru crescut (≥ 5 BU/ml), acesta a fost de 0,95 (IÎ 95 % 0,56-1,61). Studiul a identificat însă dovezi privind un risc crescut de dezvoltare a inhibitorilor (toți și cei cu titru crescut) pentru a doua generație de octocog alfa rFVIII (Kogenate FS/Helixate NexGen), comparativ cu octocog alfa rFVIII de generația a treia (reprezentat doar de datele pentru Advate).

În mod similar studiului RODIN/Pednet, studiul UKHCDO a identificat o creștere semnificativă a riscului de dezvoltare a inhibitorilor (toți și cei cu titru crescut) pentru Kogenate FS/Helixate NexGen (rFVIII de generația a doua), comparativ cu Advate (rFVIII de generația a treia). Această creștere a devenit însă nesemnificativă atunci când au fost excluși pacienții din Regatul Unit (care fuseseră incluși și în studiul RODIN/Pednet). De asemenea, au existat dovezi privind un risc crescut asociat cu Refacto AF (alt medicament cu rFVIII de generația a treia), comparativ cu Advate, dar numai pentru dezvoltarea tuturor inhibitorilor. La fel ca studiul UKHCDO, nici studiul FranceCoag nu a identificat o creștere semnificativă din punct de vedere statistic a riscului pentru niciunul dintre medicamentele cu rFVIII comparativ cu Advate, atunci când au fost excluși pacienții francezi (incluși și în studiul RODIN/Pednet).

S-a reținut faptul că, anterior sesizării actuale, PRAC analizase deja implicațiile studiilor RODIN/Pednet, UKHCDO și FranceCoag pentru autorizațiile de punere pe piață în UE a medicamentelor cu FVIII. În 2013, PRAC concluzionase că rezultatele studiului RODIN/Pednet nu erau suficient de solide pentru a susține concluzia conform căreia Kogenate FS/Helixate NexGen ar fi fost asociat cu un risc crescut de dezvoltare a inhibitorilor de factor VIII în comparație cu alte medicamente. În 2016, PRAC a analizat rezultatele metaanalizei tuturor celor trei studii (studiile RODIN/Pednet, UKHCDO și FranceCoag) și a concluzionat, din nou, că dovezile existente în prezent nu confirmă faptul că Kogenate Bayer/Helixate NexGen este asociat cu un risc crescut de dezvoltare a inhibitorilor de factor VIII la pacienții netratați anterior, în comparație cu alte medicamente cu factor VIII recombinant.

Studii sponsorizate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață

Deținătorii autorizațiilor de punere pe piață au prezentat o analiză a dezvoltării inhibitorilor cu titru scăzut și cu titru crescut la pacienții netratați anterior, cu hemofilie A severă (FVIII < 1 %), bazată pe toate studiile clinice și observaționale realizate cu medicamentele lor și însoțită de o discuție critică privind limitările acestor studii.

Datele au provenit dintr-o gamă foarte largă de studii eterogene realizate pentru toate medicamentele de-a lungul timpului. Multe dintre aceste studii au fost de mici dimensiuni și nu au fost concepute special pentru evaluarea riscului de dezvoltare a inhibitorilor la pacienții cu hemofilie A severă netratați anterior. În general, studiile au avut un singur braț și nu au furnizat date suficiente pentru o analiză comparativă (fie între pdFVIII și rFVIII ca o comparație între clase, fie în cadrul clasei rFVIII). Cu toate acestea, estimările generale ale ratelor de dezvoltare a inhibitorilor, obținute din aceste studii pentru medicamentele individuale, sunt în ansamblu în concordanță cu rezultatele obținute din studiile observaționale ample.

Din studiile mai ample și mai relevante pentru medicamentele cu pdFVIII, ratele de dezvoltare a inhibitorilor observate (deseori nefiind precizat dacă este vorba de titru scăzut sau de titru crescut) au variat între 3,5 și 33 %, majoritatea situându-se în jurul a 10-25 %. Totuși, în multe cazuri au fost furnizate prea puține informații privind metodele, populațiile de pacienți și natura inhibitorilor pentru ca acestea să poată fi evaluate în contextul datelor publicate mai recent. Pentru cele mai multe dintre

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>

medicamentele cu rFVIII sunt disponibile informații mai noi și mai relevante, obținute din studii clinice pe pacienți netratați anterior. În aceste studii, ratele de dezvoltare a inhibitorilor variază între 15 și 38 % pentru toți inhibitorii și între 9 și 22,6 % pentru inhibitorii cu titru crescut, adică în intervalul „foarte frecvent”.

PRAC a analizat și rezultatele intermediare prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, obținute din studiile în curs de la CSL (CRD019_5001) și Bayer (Leopold KIDS, 13400, partea B.).

În plus, PRAC a examinat studiile clinice și literatura științifică de specialitate pentru inhibitorii *de novo* la pacienții tratați anterior. Analiza a demonstrat că frecvența de dezvoltare a inhibitorilor este mult mai mică la pacienții tratați anterior decât la pacienții netratați anterior. Datele disponibile au demonstrat că în multe studii, inclusiv din registrul EUHASS (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵), riscurile au putut fi clasificate ca „mai puțin frecvente”.

Studiul SIPPET

Studiul SIPPET a fost un studiu internațional, multicentric, randomizat, deschis, care a investigat incidența neutralizării aloanticorpilor la pacienții cu hemofilie A congenitală severă (concentrație plasmatică a FVIII < 1 %) la utilizarea concentratelor de pdFVIII sau de rFVIII. Au fost incluși pacienți eligibili (< 6 ani, sex masculin, hemofilie A severă, fără tratament anterior cu concentrat de FVIII sau doar cu tratament minim cu componente din sânge) din 42 de locuri. Obiectivele primare și secundare evaluate în studiu au fost incidența tuturor inhibitorilor ($\geq 0,4$ BU/ml) și, respectiv, incidența inhibitorilor cu titru crescut (≥ 5 BU/ml).

S-au dezvoltat inhibitori la 76 de pacienți, 50 dintre aceștia prezentând inhibitori cu titru crescut (≥ 5 BU). Inhibitorii s-au dezvoltat la 29 dintre cei 125 de pacienți tratați cu pdFVIII (20 de pacienți au avut titru crescut de inhibitori) și la 47 dintre cei 126 de pacienți tratați cu rFVIII (30 de pacienți au avut titru crescut de inhibitori). Incidența cumulată a tuturor inhibitorilor a fost de 26,8 % [interval de încredere (IÎ) 95 %, 18,4-35,2] în asociere cu pdFVIII și de 44,5 % (IÎ 95 %, 34,7-54,3) în asociere cu rFVIII; incidența cumulată a inhibitorilor cu titru crescut a fost de 18,6 % (IÎ 95 %, 11,2-26,0) și, respectiv, de 28,4 % (IÎ 95 %, 19,6-37,2). În modelele de regresie Cox pentru criteriul final primar al tuturor inhibitorilor, rFVIII a fost asociat cu o incidență cu 87 % mai mare decât pdFVIII (risc relativ 1,87; IÎ 95 %, 1,17-2,96). Această asociere a fost observată în mod constant în analiza multivariată. Pentru inhibitorii cu titru crescut, riscul relativ a fost de 1,69 (IÎ 95 %, 0,96-2,98).

Reuniunea grupului de experți ad-hoc

PRAC a analizat opiniile exprimate de experți în timpul unei reuniuni ad-hoc. Grupul de experți a considerat că s-a ținut cont de sursele de date disponibile relevante și a sugerat că sunt necesare date suplimentare pentru a se stabili dacă există diferențe relevante din punct de vedere clinic între diferitele medicamente cu factor VIII în privința frecvenței de dezvoltare a inhibitorilor, precum și că, în principiu, astfel de date trebuie colectate separat pentru fiecare medicament, întrucât va fi dificil să se generalizeze gradul de imunogenitate la nivelul tuturor claselor de medicamente (adică medicamente cu FVIII recombinant în comparație cu derivat din plasmă).

De asemenea, experții au fost de acord că gradul de imunogenitate al diferitelor medicamente a fost descris în general în mod corespunzător, modificările la RCP propuse de PRAC evidențiind relevanța

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.

clinică a dezvoltării inhibitorilor (în special a inhibitorilor cu titru scăzut față de cei cu titru crescut), precum și incidența „foarte frecventă” la pacienții netratați anterior și „mai puțin frecventă” la pacienții tratați anterior. Experții au mai sugerat studii care ar putea să caracterizeze suplimentar proprietățile imunogene ale medicamentelor cu factor VIII (de exemplu, studii mecaniciste, observaționale).

Discuție

PRAC a considerat că studiul SIPET, ca studiu randomizat prospectiv, a evitat multe dintre limitările de concepție ale studiilor observaționale și de registru realizate până acum în vederea evaluării riscului de dezvoltare a inhibitorilor la pacienții netratați anterior. Totuși, PRAC consideră că există incertitudini cu privire la rezultatele studiului SIPPET, ceea ce împiedică formularea concluziei conform căreia ar exista un risc crescut de dezvoltare a inhibitorilor în urma tratamentului cu medicamente cu rFVIII, în comparație cu medicamentele cu pdFVIII studiate în acest studiu clinic, la pacienții netratați anterior, așa cum se detaliază mai jos:

- analiza SIPPET nu permite formularea unor concluzii specifice fiecărui medicament, întrucât se raportează doar la un număr mic dintre medicamentele cu FVIII. Studiul nu a fost proiectat și nu a dispus de resursele necesare pentru a genera suficiente date specifice fiecărui medicament și, prin urmare, nici pentru a formula vreoa concluzie privind riscul de dezvoltare a inhibitorilor în asociere cu medicamentele individuale. În fapt, doar 13 pacienți (10 % din grupul FVIII) au primit un medicament cu rFVIII din a treia generație. Totuși, în pofida lipsei dovezilor solide în susținerea riscurilor diferențiale între medicamentele cu rFVIII, nu se pot exclude riscurile diferențiale, întrucât este vorba despre o clasă eterogenă de medicamente, care prezintă diferențe în compoziție și în formulări. Prin urmare, există un grad mare de incertitudine cu privire la extrapolarea rezultatelor SIPPET la întreaga clasă de medicamente cu rFVIII, în special pentru medicamentele cu rFVIII autorizate mai recent și care nu au fost incluse în studiul SIPPET;
- studiul SIPPET are limitări metodologice, în special existând o incertitudine privind posibilitatea ca procesul de randomizare (o mărime a blocului de 2) să fi introdus în studiu o eroare sistematică de selecție;
- de asemenea, au existat abateri de la protocolul final și de la planul de analiză statistică. Motivele de îngrijorare de natură statistică includ faptul că nu a fost publicată nicio analiză preliminară prespecificată și faptul că studiul a fost întrerupt prematur, ca urmare a publicării studiului RODIN, care indica faptul că este posibil ca Kogenate FS să fie asociat cu un risc crescut de formare a inhibitorilor. Deși acest lucru nu ar fi putut fi evitat, întreruperea prematură a unui studiu deschis ridică problema unei posibile erori sistematice de investigare și mărește probabilitatea detectării unui efect care nu există de fapt.
- schemele de tratament aplicate în UE sunt diferite de cele din studiul SIPPET. Prin urmare, este discutabilă relevanța pentru practica clinică din UE (deci și pentru medicamentele care fac obiectul acestei proceduri). Nu este sigur dacă rezultatele studiului SIPPET pot fi extrapolate la riscul de dezvoltare a inhibitorilor la pacienții netratați anterior în practica clinică curentă din UE, întrucât în studiile anterioare s-a sugerat că modalitatea de tratament și intensitatea acestuia reprezintă factori de risc pentru dezvoltarea inhibitorilor. Este important de menționat că RCP-urile din UE nu includ profilaxia modificată (astfel cum este definită în studiul SIPPET) ca posologie autorizată, iar impactul asupra rezultatelor SIPPET al dezechilibrului vizibil dintre celelalte combinații nespecificate de modalități de tratament este neclar. Prin urmare, rămâne neclar dacă același risc diferențial de dezvoltare a inhibitorilor observat în studiul SIPPET ar fi vizibil și la populațiile de pacienți tratate în cursul îngrijirii obișnuite în alte țări, în care

modalitatea de tratament (adică profilaxia primară) diferă de cea din studiu. Clarificările suplimentare prezentate de autorii SIPPET nu elimină complet această incertitudine.

În urma analizării rezultatelor de mai sus obținute din SIPPET, a literaturii de specialitate publicate și a tuturor informațiilor prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, precum și a opiniilor exprimate de experți la reuniunea ad-hoc a experților, PRAC a concluzionat că:

- dezvoltarea de inhibitori reprezintă un risc identificat atât în asociere cu medicamentele cu pdFVIII, cât și în asociere cu medicamentele cu rFVIII. Deși studiile clinice pentru unele medicamente individuale au identificat un număr limitat de cazuri de dezvoltare a inhibitorilor, acestea tind să fie studii de mici dimensiuni, cu limitări metodologice, sau studii care nu au fost proiectate adecvat pentru a evalua acest risc;
- medicamentele cu FVIII sunt eterogene și nu poate fi exclusă plauzibilitatea unor rate diferite de dezvoltare a inhibitorilor între medicamentele individuale;
- studiile individuale au identificat o mare varietate de tipuri de dezvoltare a inhibitorilor la nivelul tuturor medicamentelor, dar comparabilitatea rezultatelor studiilor este discutabilă, având în vedere diversitatea metodelor utilizate în studii și a populațiilor de pacienți, de-a lungul timpului;
- studiul SIPPET nu a fost conceput pentru evaluarea riscului de dezvoltare a inhibitorilor în asociere cu medicamentele individuale și a inclus un număr limitat de medicamente cu FVIII. Din cauza eterogenității medicamentelor, există o incertitudine considerabilă în ceea ce privește extrapolarea la medicamentele individuale a rezultatelor unor studii care au evaluat doar efectele de clasă, și în special extrapolarea la medicamente care nu au fost incluse în aceste studii (printre care se numără și medicamentele autorizate mai recent);
- în sfârșit, PRAC a luat notă de faptul că până în prezent cele mai multe studii care au evaluat riscul diferențial de dezvoltare a inhibitorilor între clasele de medicamente cu FVIII suferă de o varietate de posibile limitări metodologice și, pe baza datelor disponibile, a considerat că nu există dovezi clare și consecvente care să sugereze diferențe între riscul relativ al claselor de medicamente cu FVIII. Mai precis, rezultatele obținute din studiul SIPPET, precum și cele obținute din studiile clinice individuale și din studiile observaționale incluse în răspunsurile deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață nu sunt suficiente pentru a confirma o diferență semnificativă din punct de vedere statistic sau clinic în privința riscului de dezvoltare a inhibitorilor între clasa medicamentelor cu rFVIII și clasa medicamentelor cu pdFVIII.

Având în vedere cele de mai sus, PRAC a recomandat următoarele actualizări pentru punctele 4.4, 4.8 și 5.1 din RCP, precum și pentru punctele 2 și 4 din prospectul medicamentelor cu FVIII indicate în tratamentul și profilaxia hemoragiei la pacienții cu hemofilie A (deficit congenital de factor VIII), după cum urmează:

- punctul 4.4 din RCP trebuie modificat pentru a include o atenționare privind importanța clinică a monitorizării pacienților cu privire la dezvoltarea de inhibitori ai FVIII (în special, o atenționare privind consecințele clinice ale inhibitorilor cu titru scăzut, comparativ cu cele ale inhibitorilor cu titru crescut);
- în ceea ce privește punctele 4.8 și 5.1 din RCP, PRAC a luat notă de faptul că mai multe medicamente cu FVIII includ în prezent trimiteri la date din rezultatele unor studii care nu permit formularea unei concluzii clare privind riscul de dezvoltare a inhibitorilor pentru medicamentele individuale. Întrucât dovezile sugerează că toate medicamentele cu FVIII uman prezintă un risc de dezvoltare a inhibitorilor, aceste mențiuni trebuie eliminate. Datele disponibile susțin caracterizarea riscurilor de dezvoltare a inhibitorilor FVIII ca „foarte

frecvente” pentru pacienții netratați anterior și ca „mai puțin frecvente” pentru pacienții tratați anterior; prin urmare, PRAC recomandă ca RCP-urile să fie armonizate cu aceste frecvențe, cu excepția cazurilor în care datele specifice medicamentului justifică alte mențiuni. În cazul medicamentelor la care punctul 4.2 conține următoarea mențiune pentru pacienții netratați anterior: „*Pacienți netratați anterior. Siguranța și eficacitatea {Numele (inventat)} la pacienții netratați anterior nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.*” >, nu trebuie introdusă mențiunea privind frecvența pentru pacienții netratați anterior. La punctul 5.1 trebuie eliminată orice trimitere la studiile privind dezvoltarea inhibitorilor la pacienții netratați anterior și la pacienții tratați anterior, cu excepția cazului în care studiile au fost realizate în conformitate cu un plan de investigație pediatrică sau furnizează dovezi solide privind faptul că riscul de dezvoltare a inhibitorilor este mai mic decât „foarte frecvent” în cazul pacienților netratați anterior sau este altfel decât „mai puțin frecvent” în cazul pacienților tratați anterior (astfel cum este stabilit în anexele la raportul de evaluare al PRAC).

În urma evaluării tuturor răspunsurilor prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață pentru susoctog alfa (Obizur), PRAC consideră că rezultatul acestei proceduri de sesizare în temeiul articolului 31 nu se aplică acestui medicament, având în vedere indicația pentru Obizur (hemofilia A dobândită determinată de anticorpii inhibitori pentru FVIII endogen) și populația țintă diferită.

Raportul beneficiu-risc

Pe baza dovezilor actuale obținute din studiul SIPPET, precum și a datelor obținute din studiile clinice individuale și din studiile observaționale incluse în răspunsurile deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață, la care se adaugă opiniile exprimate de experții participanți la reuniunea ad-hoc a experților, PRAC a fost de acord că dovezile actuale nu oferă dovezi clare și consecvente privind existența unei diferențe semnificative din punct de vedere statistic și clinic între medicamentele cu rFVIII și cele cu pdFVIII, în privința riscului de dezvoltare a inhibitorilor. Nu s-au putut formula concluzii privind eventualul rol al VWF ca protecție împotriva dezvoltării de inhibitori.

Deoarece aceste medicamente sunt eterogene, cele afirmate mai sus nu exclud asocierea unor medicamente individuale cu un risc crescut de dezvoltare a inhibitorilor în cadrul studiilor în curs sau viitoare pe pacienți netratați anterior.

Studiile individuale au identificat o gamă largă de frecvențe de dezvoltare a inhibitorilor la pacienții netratați anterior, la nivelul tuturor medicamentelor, iar studiul SIPPET nu a fost proiectat pentru a face distincția între medicamentele individuale din fiecare clasă. Din cauza metodelor foarte diferite folosite în studii și a diferențelor dintre populațiile de pacienți care au fost studiate de-a lungul timpului, precum și a neconcordanței dintre rezultatele diverselor studii, PRAC a considerat că ansamblul dovezilor existente nu susține concluzia conform căreia clasa medicamentelor cu factor VIII recombinant ar prezenta un risc mai mare de dezvoltare a inhibitorilor decât clasa medicamentelor cu FVIII derivat din plasmă.

În plus, PRAC a luat notă de faptul că mai multe medicamente cu FVIII includ în prezent în informațiile referitoare la medicament trimiteri la date din rezultatele unor studii care nu permit formularea unei concluzii precise privind riscul de dezvoltare a inhibitorilor pentru medicamentele individuale. Întrucât dovezile sugerează că toate medicamentele cu FVIII prezintă un risc de dezvoltare a inhibitorilor „foarte frecvent” în cazul pacienților netratați anterior și, respectiv, „mai puțin frecvent” în cazul pacienților tratați anterior, PRAC recomandă ca RCP-urile să fie armonizate cu aceste frecvențe, cu excepția cazurilor în care datele specifice medicamentului justifică altceva.

Având în vedere cele de mai sus, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele cu factor VIII indicate în tratamentul și profilaxia hemoragiilor la pacienții cu hemofilia A (deficit

congenital de factor VIII) se menține favorabil, sub rezerva modificărilor convenite pentru informațiile referitoare la medicament (punctele 4.4, 4.8 și 5.1 din RCP).

Procedura de reexaminare

În urma adoptării recomandării PRAC, în cadrul reuniunii PRAC din mai 2017 deținătorul autorizației de punere pe piață LFB Biomedicaments și-a exprimat dezacordul față de recomandarea inițială a PRAC.

Date fiind motivele detaliate furnizate de acest DAPP, PRAC a efectuat o nouă evaluare a datelor disponibile în contextul reexaminării.

Dezbaterea PRAC privind motivele reexaminării

Studiul SIPPET nu a fost conceput pentru evaluarea riscului de dezvoltare a inhibitorilor în asociere cu medicamentele individuale și a inclus un număr limitat de medicamente cu FVIII. Din cauza eterogenității medicamentelor, există o incertitudine considerabilă în ceea ce privește extrapolarea la medicamentele individuale a rezultatelor unor studii care au evaluat doar efectele de clasă, și în special extrapolarea la medicamente care nu au fost incluse în aceste studii (printre care se numără și medicamentele autorizate mai recent). Rezultatele obținute în studiul SIPPET, precum și cele obținute în studiile clinice individuale și în studiile observaționale, nu sunt suficiente pentru a confirma existența unor diferențe semnificative din punct de vedere statistic sau clinic între clasele de medicamente cu rFVIII și cu pdFVIII în privința riscului de dezvoltare a inhibitorilor.

În general, PRAC își menține concluziile conform cărora la punctul 4.8 din RCP trebuie incluse informații standardizate privind frecvența pentru medicamentele cu FVIII la pacienții netratați anterior și la pacienții tratați anterior, cu excepția cazului în care pentru anumite medicamente se va demonstra, prin studii clinice solide, un alt interval de frecvență, caz în care rezultatele trebuie sintetizate la punctul 5.1.

Consultarea experților

PRAC a consultat o reuniune ad-hoc de experți cu privire la o serie de aspecte care au făcut parte din motivele detaliate prezentate de LFB Biomedicaments.

În general, grupul de experți a susținut concluziile inițiale ale PRAC și a fost de acord că informațiile referitoare la medicament, astfel cum au fost propuse, oferă un nivel adecvat de informații pentru informa în mod corespunzător medicii prescriptori și pacienții despre existența riscului de dezvoltare a inhibitorilor. În afara informațiilor referitoare la medicament, nu au fost recomandate alte comunicări privind factorii de risc pentru dezvoltarea inhibitorilor și nici măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscurilor.

De asemenea, grupul a fost de acord că nu trebuie incluse în RCP date specifice privind frecvența de dezvoltare a inhibitorilor pentru fiecare medicament, întrucât studiile disponibile nu au dispus de resursele necesare pentru a formula concluzii precise privind frecvența absolută pentru fiecare medicament sau privind frecvența relativă de dezvoltare a inhibitorilor între diversele medicamente.

Experții au subliniat faptul că trebuie încurajată colaborarea între mediul academic, industrie și autoritățile de reglementare în vederea colectării de date armonizate, prin intermediul registrelor.

Concluziile PRAC

În concluzie, în urma evaluării inițiale și a procedurii de reexaminare, PRAC își menține concluzia conform căreia raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin factor de coagulare VIII derivat din plasmă umană sau recombinant rămâne favorabil, sub rezerva modificărilor convenite pentru informațiile referitoare la medicament (punctele 4.4, 4.8 și 5.1 din RCP).

PRAC a adoptat o recomandare la 1 septembrie 2017, aceasta fiind ulterior analizată de CHMP în conformitate cu articolul 107k din Directiva 2001/83/CE.

Rezumat general al evaluării științifice realizate de PRAC

Întrucât:

- PRAC a analizat procedura în temeiul articolului 31 din Directiva 2001/83/CE, a cărei necesitate a rezultat din datele de farmacovigilență pentru medicamentele care conțin factor de coagulare VIII derivat din plasmă umană sau recombinant (a se vedea anexa I);
- PRAC a analizat toate datele prezentate cu privire la riscul de dezvoltare a inhibitorilor la pacienții netratați anterior pentru clasele de medicamente care conțin FVIII derivat din plasmă umană și, respectiv, recombinant. Analiza a inclus literatura de specialitate publicată (studiul SIPPET⁶), datele generate de studiile clinice individuale și de o serie de studii observaționale prezentate de deținătorii autorizațiilor de punere pe piață, inclusiv date generate de studii de cohortă multicentrice de amploare, datele prezentate de autoritățile naționale competente ale statelor membre ale UE, precum și toate răspunsurile prezentate de autorii studiului SIPPET; PRAC a analizat și motivele prezentate de LFB Biomedicaments ca bază pentru cererea companiei de reexaminare a recomandării PRAC, precum și opiniile exprimate de experți în cele două reuniuni care au avut loc la 22 februarie și la 3 august 2017;
- PRAC a remarcat că studiul SIPPET nu a fost conceput pentru a evalua riscul de dezvoltare a inhibitorilor pentru medicamente individuale și că a inclus, în total, un număr limitat de medicamente cu FVIII. Din cauza eterogenității medicamentelor, există o incertitudine considerabilă în ceea ce privește extrapolarea la medicamentele individuale a rezultatelor unor studii care au evaluat doar efectele de clasă, în special extrapolarea la medicamente care nu au fost incluse în aceste studii;
- de asemenea, PRAC a considerat că studiile realizate până în prezent suferă de diverse limitări metodologice și că, în ansamblu, nu există dovezi clare și consecvente care să sugereze diferențe de risc relativ între clasele de medicamente cu FVIII, pe baza datelor disponibile. Mai precis, rezultatele obținute din studiul SIPPET și cele obținute din studiile clinice individuale și din studiile observaționale incluse în răspunsurile deținătorilor autorizațiilor de punere pe piață nu sunt suficiente pentru a confirma existența unor diferențe semnificative din punct de vedere statistic sau clinic între clasele de medicamente cu rFVIII și cu pdFVIII, în privința riscului de dezvoltare a inhibitorilor. Deoarece aceste medicamente sunt eterogene, cele afirmate mai sus nu exclud asocierea unor medicamente individuale cu un risc crescut de dezvoltare a inhibitorilor în studii în curs sau viitoare pe pacienți netratați anterior;
- PRAC a remarcat că au fost stabilite eficacitatea și siguranța medicamentelor cu factor VIII indicate în tratamentul și profilaxia hemoragiei la pacienții cu hemofilie A. Pe baza datelor disponibile, PRAC a considerat că se justifică actualizări ale RCP-urilor pentru medicamentele cu FVIII: punctul 4.4 trebuie modificat pentru a cuprinde o atenționare privind importanța clinică a monitorizării pacienților privind dezvoltarea de inhibitori ai FVIII. Referitor la punctele 4.8 și 5.1, PRAC a constatat că mai multe medicamente cu FVIII includ în prezent trimeri la date din rezultatele unor studii care nu permit formularea unei concluzii clare privind riscul de dezvoltare a inhibitorilor pentru medicamentele individuale. Rezultatele studiilor clinice care nu sunt suficient de solide (de exemplu, care suferă de limitări

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

metodologice) nu trebuie reflectate în informațiile referitoare la medicamentele cu FVIII. PRAC a recomandat ca informațiile referitoare la medicamente să fie modificate în consecință. În plus, întrucât dovezile sugerează că toate medicamentele de uz uman cu FVIII prezintă un risc de dezvoltare a inhibitorilor „foarte frecvent” pentru pacienții netratați anterior și, respectiv, „mai puțin frecvent” pentru pacienții tratați anterior, PRAC a recomandat ca informațiile referitoare la medicament să fie armonizate pentru a se menționa aceste frecvențe, cu excepția cazurilor în care datele specifice medicamentului justifică alte mențiuni.

Prin urmare, PRAC a concluzionat că raportul beneficiu-risc pentru medicamentele care conțin factor VIII derivat din plasmă umană și recombinant rămâne favorabil și a recomandat modificarea condițiilor prevăzute în autorizațiile de punere pe piață.

Avizul CHMP

În urma analizării recomandării PRAC, CHMP a fost de acord cu concluziile generale și cu motivele recomandării PRAC.