

Príloha II

Vedecké závery

Vedecké závery

Liečba vrodenej hemofílie je v súčasnosti založená na profylaktickej alebo akútnej náhradnej terapii koagulačným faktorom VIII (FVIII). Substitučná liečba FVIII sa dá vo všeobecnosti rozdeliť do dvoch širokých skupín výrobkov; odvodené z plazmy (pdFVIII) a rekombinantné (rFVIII) FVIII. V rámci Európskej únie je na použitie schválená široká škála výrobkov pdFVIII a rFVIII.

Hlavnou komplikáciou liečby FVIII je výskyt IgG aloprotilátok (inhibítorov), ktoré neutralizujú aktivitu FVIII, čo spôsobuje stratu kontroly nad procesom krvácania. Liečba pacientov, u ktorých sa vyvinuli inhibítory si vyžaduje opatrnú individuálnu liečbu a môže byť rezistentná na liečbu.

Liečba pdFVIII a rFVIII môže viesť k vzniku inhibítorov (testované Nijmegenovou metódou Bethesdovej skúšky, s definíciou $\geq 0,6$ jednotiek Bethesda (BU) pre „inhibítory s nízkym titrom“ a >5 BU pre „inhibítory s vysokým titrom“).

Tvorba inhibítorov u pacientov s hemofíliou A, ktorí dostávajú výrobky FVIII, nastáva väčšinou u predtým neliečených pacientov (PUP) alebo u minimálne liečených pacientov (MTP), ktorí sú stále v rámci prvých 50 dní expozície (ED) liečbe. Výskyt inhibítorov je menej pravdepodobný u predtým liečených pacientov (PTP).

Známe rizikové faktory vzniku inhibítorov je možné rozdeliť podľa pacientov a faktorov súvisiacich s liečbou:

- Rizikové faktory súvisiace s pacientom zahŕňajú typ mutácie génu F8, závažnosť hemofílie, etnický pôvod, rodinnú anamnézu vzniku inhibítorov a prípadne konštitúciu HLA-DR (ľudský leukocytový antigén - súvisiaci s antigénom D).
- Faktory súvisiace s liečbou zahŕňajú intenzitu expozície, počet dní expozície (ED) liečbe), akútnu liečbu, ktorá predstavuje väčšie riziko ako profylaxia, najmä v súvislosti s nebezpečnými príznakmi, ako sú úrazy, alebo operácie, a nízky vek pri prvom liečení predstavuje vyššie riziko.

To, či existujú významné rozdiely v riziku vzniku inhibítorov medzi rôznymi typmi substitučného výrobku FVIII, zostáva neisté. Rozdiely medzi výrobkami v každej triede FVIII a následne rozdielne riziká medzi jednotlivými výrobkami sú biologicky možné. Trieda pdFVIII pozostáva z výrobkov s alebo bez Von Willebrandovho faktora (VWF) a tie s VWF obsahujú rôzne množstvo VWF. Niektoré experimentálne štúdie naznačujú význam VWF pri ochrane epitopov FVIII od rozpoznávania buniek prezentujúcich antigén, čím sa znižuje imunogénnosť, aj keď to zostáva zatiaľ v teoretickej rovine. VWF nie je prítomný v rFVIII, ale v rámci triedy rFVIII existuje výrazná heterogénnosť, napríklad v dôsledku rôznych použitých výrobných postupov so širokou škálou výrobkov od rôznych výrobcov vyrobených za posledných 20 rokov. Tieto odlišné výrobné postupy (vrátane rôznych bunkových línií používaných na prípravu výrobkov rFVIII) môžu teoreticky viesť k rôznej imunogénnosti.

V máji 2016 bola v New England Journal of Medicine zverejnená otvorená randomizovaná kontrolovaná štúdia zameraná na skúmanie výskytu inhibítorov medzi dvoma triedami (výrobky pdFVIII a rFVIII).¹ Táto štúdia, známa ako štúdia SIPPET („Prieskum inhibítorov u batoliat vystavených výrobkom odvodeným z plazmy“), bola uskutočnená s cieľom vyhodnotiť relatívne riziko inhibítorov u pacientov liečených pdFVIII v porovnaní s rFVIII. Zistilo sa, že pacienti liečení rFVIII výrobkami mali o 87 % vyšší výskyt všetkých inhibítorov než pacienti liečení pdFVIII (ktorý obsahoval VWF) (pomer rizika, 1,87; 95 % IS, 1,17 až 2,96).

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

Dňa 6. júla 2016 podal Paul-Ehrlich-Institut v Nemecku žiadosť podľa článku 31 smernice 2001/83/ES na základe údajov z farmakovigilancie a požiadal výbor PRAC o posúdenie možného vplyvu výsledkov štúdie SIPPET na registráciu príslušných výrobkov FVIII a o vydanie odporúčania o tom, či by sa mali zachovať, zmeniť, pozastaviť alebo zrušiť a či by sa mali vykonať akékoľvek opatrenia na minimalizáciu rizika. Podnet sa sústreďuje na riziko vzniku inhibítorov u PUP.

V nadväznosti na nedávne zverejnenie štúdie SIPPET boli držiteľia rozhodnutia o registrácii požiadaní, aby posúdili potenciálny vplyv výsledkov tejto štúdie a iných relevantných bezpečnostných údajov o tvorbe inhibítorov u PUP na registráciu ich FVIII výrobkov vrátane zváženia opatrení na minimalizáciu rizika.

Vedúci autori štúdie SIPPET boli tiež vyzvaní, aby odpovedali na otázky týkajúce sa metodiky a zistení štúdie a predložili svoje závery na plenárnom zasadnutí PRAC vo februári 2017. Informácie poskytnuté vedúcimi autormi štúdie SIPPET v priebehu podania podnetu boli PRAC zohľadnené aj pri príprave tohto záveru.

Klinická diskusia

Publikované pozorovacie štúdie

Odpovede držiteľov rozhodnutia o registrácii sa týkali množstva publikovaných pozorovacích štúdií (medzi inými CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO), ktoré sa snažili vyhodnotiť akékoľvek rozdielne riziká vzniku inhibítorov medzi výrobkami v triede pdFVIII a rFVIII, ako aj rozdielne riziká vzniku inhibítorov v rámci triedy rFVIII.

Tieto štúdie priniesli odlišné výsledky a sú poznačené obmedzeniami pozorovacích štúdií a najmä z možnej selekčnej zaujatosti. Riziko vzniku inhibítorov je multifaktoriálne (okrem akéhokoľvek možného rizika špecifického pre daný výrobok) a takéto štúdie neboli vždy schopné zhromažďovať informácie o relevantných kovariátoch a podľa toho upravovať analýzy; zvyšné matúce faktory nevyhnutne predstavujú významný stupeň neistoty. Okrem toho v priebehu času došlo k zmenám vo výrobnom procese jednotlivých výrobkov a zmenám v režimoch liečby medzi centrami, preto nie je vždy možné porovnávať „podobné výrobky“. Tieto faktory sťažujú kontrolu týchto štúdií a interpretáciu výsledkov.

V štúdiu spoločnosti CANAL² sa nenašiel žiadny dôkaz rozdielu v triede, vrátane výrobkov pdFVIII so značným množstvom von Willebrandovho faktora; pre klinicky relevantné inhibítory bol adjustovaný pomer rizika 0,7 (95 % IS 0,4-1,1) a pre inhibítory s vysokým titrom (≥ 5 BU) 0,8 (95 % IS 0,4-1,3).

V štúdiu RODIN/Pednet³ sa takisto nenašiel žiadny dôkaz rozdielu tried v riziku vzniku inhibítora medzi všetkými pdFVIII a všetkým rFVIII; pre klinicky relevantné inhibítory bol upravený pomer rizika 0,96 (95 % IS 0,62-1,49) a pre inhibítory s vysokým titrom (≥ 5 BU/ml) 0,95 (95 % 0,56-1,61). V štúdiu sa však našiel dôkaz zvýšeného rizika inhibítorov (celkový a vysoký titer) pre rFVIII alfaoktokogu 2. generácie (liek Kogenate FS/Helixate NexGen) v porovnaní s rFVIII alfaoktokogu 3. generácie (výhradne na základe údajov pre liek Advate).

Podobne ako pri štúdiu RODIN/Pednet, v štúdiu UKHCDO sa zistilo významné zvýšenie rizika inhibítorov (všetkých a tých vysokým titrom) pre liek Kogenate FS/Helixate NexGen (rFVIII 2. generácie) v porovnaní s liekom Advate (rFVIII 3. generácie). Aj keď toto sa stalo nevýznamným, keď boli vylúčení UK pacienti (tiež zaradení do štúdie RODIN/Pednet). Objavili sa tiež dôkazy zvýšeného rizika pri lieku Refacto AF (ďalší rFVIII 3. generácie) v porovnaní s liekom Advate, ale iba pre vznik všetkých

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>

inhibítorov. Podobne ako pri štúdiu UKHCDO, štúdia FranceCoag tiež nezistila žiadne štatisticky významne zvýšené riziko pre akékoľvek výrobky rFVIII v porovnaní s liekom Advate, keď boli vylúčení francúzski pacienti (aj v štúdiu RODIN/Pednet).

Pred súčasným podaním podnetu sa konštatovalo, že výbor PRAC už zvažil dôsledky štúdií RODIN/Pednet, UKHCDO a FranceCoag pre registráciu výrobkov FVIII v EÚ. V roku 2013 dospel výbor PRAC k záveru, že nálezy štúdií RODIN/Pednet neboli dostatočne robustné na podporu záveru, že liek Kogenate FS/Helixate NexGen bol spojený so zvýšeným rizikom vzniku inhibítorov faktora VIII v porovnaní s inými liekmi. V roku 2016 výbor PRAC zvažil zistenia metaanalýzy všetkých troch štúdií (štúdie RODIN/Pednet, UKHCDO a FranceCoag) a opäť dospel k záveru, že v súčasnosti dostupné dôkazy nepotvrdzujú, že liek Kogenate Bayer/Helixate NexGen sa spája so zvýšeným rizikom inhibítorov faktora VIII v porovnaní s inými výrobkami na báze rekombinantného faktora VIII u PUP.

Štúdie zadávané držiteľmi rozhodnutia o registrácii

Držitelia rozhodnutia o registrácii poskytli analýzu vzniku inhibítorov s nízkym a vysokým titrom u PUP s ťažkou hemofíliou A (FVIII < 1 %) zo všetkých klinických štúdií a pozorovacích štúdií vykonaných s ich výrobkami spolu s kritickou diskusiou o obmedzeniach týchto štúdií.

Údaje pochádzali z veľmi širokého spektra heterogénnych štúdií naprieč výrobkami a v priebehu času. Mnohé z týchto štúdií boli malého rozsahu a neboli špecificky navrhnuté na posúdenie rizika vzniku inhibítora u PUP s ťažkou hemofíliou A. Štúdie boli vo väčšine prípadov s jediným ramenom a neposkytli údaje na vykonanie komparatívnej analýzy (buď medzi pdFVIII a rFVIII ako porovnanie tried, alebo porovnanie v rámci triedy rFVIII). Avšak všeobecné odhady miery vzniku inhibítorov z týchto štúdií pre jednotlivé výrobky sú v podstate v súlade so zisteniami z veľkých pozorovacích štúdií.

Z väčších a relevantnejších štúdií s výrobkami pdFVIII sa pozoroval výskyt inhibítorov (často neboli stanovené, či sú s vysokým, alebo nízkym titrom) v rozmedzí od 3,5 do 33 %, pričom väčšina z nich bola okolo 10 až 25 %. V mnohých prípadoch však bolo poskytnutých málo informácií o metódach, populáciách pacientov a charaktere inhibítorov na posúdenie informácií v kontexte novších publikovaných údajov. Pre väčšinu výrobkov rFVIII sú dostupné nové a relevantnejšie informácie z klinických skúšok u PUP. Výskyt inhibítorov v týchto štúdiách sa pohybuje od 15 do 38 % pre všetky inhibítory a 9 až 22,6 % pre inhibítory s vysokým titrom; t. j. v rozsahu „veľmi častý“.

Výbor PRAC tiež zvažoval priebežné výsledky predložené držiteľmi rozhodnutia o registrácii z prebiehajúcich štúdií z CSL (CRD019_5001) a Bayer (Leopold KIDS, 13400, part B.).

PRAC okrem toho skúmala klinické skúšky a vedeckú literatúru týkajúcu sa *de novo* vzniknutých inhibítorov u PTP. Analýzou sa preukázalo, že frekvencia vzniku inhibítorov je oveľa nižšia u PTP v porovnaní s PUP. Z dostupných údajov vyplynulo, že v mnohých štúdiách vrátane registra EUHASS (Iorio A, 2017⁴, Fischer K, 2015⁵) by sa frekvencia mohla klasifikovať ako „menej častá“.

Štúdia EAGER

Štúdia SIPPET bola otvorená, randomizovaná multicentrická medzinárodná štúdia, ktorá skúmala výskyt neutralizujúcich aloprotilátok u pacientov s ťažkou vrodenou hemofíliou A (plazmatická

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.

koncentrácia FVIII < 1 %) buď s použitím koncentrátov pdFVIII alebo rFVIII. Do štúdie boli zahrnutí pacienti, ktorí spĺňali kritériá (<6 rokov, muž, ťažká hemofília A, žiadna predchádzajúca liečba akýmkoľvek koncentrátom FVIII alebo len minimálna liečba krvnými zložkami), zo 42 pracovísk. Primárnymi a sekundárnymi výsledkami, ktoré boli hodnotené v štúdiu, boli výskyt všetkých inhibítorov ($\geq 0,4$ BU/ml) a výskyt inhibítorov s vysokým titrom (≥ 5 BU/ml).

Inhibítory sa vyvinuli u 76 pacientov, z ktorých 50 malo inhibítory s vysokým titrom (≥ 5 BU). Inhibítory sa vyvinuli u 29 zo 125 pacientov liečených pdFVIII (20 pacientov malo inhibítory s vysokým titrom) a u 47 zo 126 pacientov liečených rFVIII (30 pacientov malo inhibítory s vysokým titrom). Kumulatívna incidencia všetkých inhibítorov bola 26,8 % (95 % interval spoľahlivosti [IS], 18,4 až 35,2) pri pdFVIII a 44,5 % (95 % IS, 34,7 až 54,3) pri rFVIII; kumulatívna incidencia inhibítorov s vysokým titrom bola 18,6 % (95 % IS, 11,2 až 26,0) a 28,4 % (95 % CI, 19,6 až 37,2). V regresných modeloch podľa Coxa pre primárny parameter všetkých inhibítorov bol rFVIII spojený s o 87 % vyššou incidenciou ako pdFVIII (pomer rizika, 1,87; 95 % CI, 1,17 až 2,96). Táto spojitosť bola tiež pozorovaná pri multivariabilnej analýze. Pre inhibítory s vysokým titrom bol pomer rizika 1,69 (95 % IS, 0,96 až 2,98).

Ad hoc stretnutie expertnej skupiny

Výbor PRAC posudzoval názory vyjadrené expertmi počas ad hoc stretnutia. Skupina expertov zastávala názor, že sa zohľadnili relevantné dostupné zdroje údajov. Expertná skupina uviedla, že sú potrebné ďalšie údaje na zistenie, či existujú klinicky významné rozdiely vo frekvencii vzniku inhibítorov medzi rôznymi výrobkami na báze faktora VIII, a že tieto údaje by sa v zásade mali zhromažďovať oddelene pre jednotlivé výrobky, pretože stupeň imunogenicity sa bude ťažko generalizovať naprieč triedami výrobkov (t. j. rekombinantné v porovnaní s plazmatickými).

Experti sa tiež zhodli na tom, že stupeň imunogenicity rôznych výrobkov bol celkovo adekvátne popísaný v pozmeňujúcich a doplňujúcich návrhoch súhrnu charakteristických vlastností lieku predložených PRAC, ktoré zdôrazňujú klinický význam vzniku inhibítorov (najmä inhibítorov s nízkym titrom v porovnaní s inhibítormi s vysokým titrom), ako aj frekvenciu „veľmi časté“ u PUP a „menej časté“ u PTP. Experti tiež navrhli štúdie, ktoré by mohli ďalej charakterizovať imunogénne vlastnosti liekov s faktorom VIII (napr. mechanistické, pozorovacie štúdie).

Diskusia

Výbor PRAC usúdil, že ako prospektívne randomizované skúšanie sa štúdia SIPPET vyhýbala mnohým obmedzeniam návrhov pozorovacích štúdií a štúdií založených na registri, ktoré sa doteraz vykonali na vyhodnotenie rizika vzniku inhibítorov u PUP. Výbor PRAC je však toho názoru, že existujú nejasnosti v súvislosti so zisteniami štúdie SIPPET, ktoré vylučujú záver, že existuje zvýšené riziko vzniku inhibítorov u PUP liečených rFVIII výrobkami v porovnaní s výrobkami pdFVIII, ktoré sa sledovali v tomto klinickom skúšaní, vid' nižšie:

- Analýza SIPPET neumožňuje robiť závery špecifické pre daný výrobok, pretože sa týka iba malého počtu určitých výrobkov FVIII. Štúdia nebola navrhnutá a pripravená na to, aby generovala dostatok údajov špecifických pre daný výrobok a na základe toho vyvodila závery o riziku vzniku inhibítorov pre jednotlivé výrobky. Konkrétne, iba 13 pacientov (10 % ramena FVIII) dostalo výrobok rFVIII 3.generácie. Napriek nedostatku robustných dôkazov na potvrdenie rozdielnosti rizika medzi výrobkami rFVIII však nie je možné vylúčiť rozdielne riziká, pretože ide o heterogénnu triedu výrobkov s rozdielmi v zložení a vo formuláciách. Preto existuje vysoký stupeň neistoty okolo extrapolácie nálezov SIPPET na celú triedu rFVIII, najmä na nedávno schválené výrobky rFVIII, ktoré neboli zahrnuté do skúšania SIPPET.

- Štúdia SIPPET má metodické obmedzenia, obzvlášť v súvislosti s tým, či proces randomizácie (veľkosť bloku 2) mohol v štúdiu zaviesť výberovú zaujatosť.
- Vyskytli sa aj odchýlky od záväzného protokolu a plánu štatistickej analýzy. Výhrady týkajúce sa štatistickej analýzy zahŕňajú skutočnosť, že neboli zverejnené žiadne vopred špecifikované primárne analýzy a skutočnosť, že štúdia bola ukončená skoro po uverejnení štúdie RODIN, ktorá naznačila, že liek Kogenate FS môže byť spojený so zvýšeným rizikom tvorby inhibítorov. Hoci tomu nebolo možné zabrániť, predčasné ukončenie otvoreného skúšania zvýši možnosť zaujatosti skúšajúceho a zvyšuje pravdepodobnosť zistenia účinku, ktorý nie je prítomný.
- Liečebné režimy v EÚ sú odlišné od režimov v štúdiu SIPPET. Preto je relevantnosť pre klinickú prax v EÚ pochybná (a teda aj pre výrobky, na ktoré sa vzťahuje tento postup). Nie je isté, či sa zistenia SIPPET môžu extrapolovať na riziko vzniku inhibítorov u PUP v súčasnej klinickej praxi v EÚ, pretože v predchádzajúcich štúdiách boli ako rizikové faktory pre vznik inhibítorov uvádzané rôzne alternatívy a intenzita liečby. Je dôležité, že SPC v EÚ nezahŕňajú modifikovanú profylaxiu (ako je definované v štúdiu SIPPET) ako schválené dávkovanie a vplyv zdanlivej nerovnováhy v nešpecifikovaných iných kombináciách liečebných modalít na nálezy SIPPET je nejasný. Preto zostáva neisté, či by sa rovnaký rozdiel v riziku vzniku inhibítorov pozorovaný v štúdiu SIPPET ukázal aj u populácií pacientov liečených v rámci štandardnej starostlivosti v iných krajinách, kde sa spôsob liečby (t. j. primárna profylaxia) líši od spôsobu liečby v štúdiu. Dodatočné objasnenie poskytnuté autormi štúdie SIPPET nerieši túto neistotu úplne.

Po zvážení vyššie uvedených výsledkov štúdie SIPPET, publikovanej literatúry a všetkých informácií predložených držiteľmi rozhodnutia o registrácii, ako aj názorov expertov vyjadrených na expertnom *ad hoc* stretnutí, výbor PRAC dospel k záveru, že:

- Vznik inhibítorov je identifikované riziko spojené s výrobkami pdFVIII aj rFVIII. Hoci klinické štúdie pre niektoré konkrétne výrobky zistili obmedzený počet prípadov vzniku inhibítorov, ide skôr o malé štúdie s metodickými obmedzeniami alebo o štúdie, ktoré nie sú primerane navrhnuté na vyhodnotenie tohto rizika.
- Výrobky FVIII sú heterogénne a nemožno vylúčiť pravdepodobnosť rôznej miery vzniku inhibítorov medzi jednotlivými výrobkami.
- Jednotlivé štúdie identifikovali široký rozsah miery vzniku inhibítorov pri všetkých výrobkoch, ale priama porovnateľnosť výsledkov štúdie je diskutabilná kvôli rôznorodosti metód a populácií pacientov v priebehu času.
- Štúdia SIPPET nebola určená na posúdenie rizika vzniku inhibítorov pri jednotlivých výrobkoch a zahŕňala obmedzený počet výrobkov FVIII. Vzhľadom na heterogénnosť výrobkov existuje značná neistota pri extrapolácii výsledkov štúdií, ktoré hodnotili len účinky vzťahujúce sa na jednotlivé triedy výrobkov; a najmä na výrobky (vrátane nedávno schválených výrobky), ktoré nie sú zahrnuté do takýchto štúdií.
- Nakoniec výbor PRAC poznamenal, že väčšina štúdií, ktoré hodnotia rozdielne riziko vzniku inhibítorov medzi triedami výrobkov FVIII, trpí rôznymi potenciálnymi metodickými obmedzeniami a na základe dostupných údajov sa neuvažuje o jasných a konzistentných dôkazoch, ktoré by naznačovali rozdiely v relatívnom riziku medzi triedami výrobkov FVIII. Konkrétne zistenia zo štúdie SIPPET, ako aj výsledky z jednotlivých klinických skúšaní a pozorovacích štúdií zahrnuté v odpovediach držiteľa rozhodnutia o registrácii, nie sú dostatočné na potvrdenie akýchkoľvek konzistentných štatisticky a klinicky významných rozdielov v riziku vzniku inhibítora medzi triedami výrobkov rFVIII a pdFVIII.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor PRAC odporučil nasledujúce úpravy častí 4.4, 4.8 a 5.1 súhrnu charakteristických vlastností lieku, ako aj častí 2 a 4 písomnej informácie pre používateľov týkajúce sa výrobkov FVIII určených na liečbu a prevenciu krvácania u pacientov s hemofíliou A (vrodený nedostatok faktora VIII) nasledovne:

- Časť 4.4 v súhrne charakteristických vlastností lieku by mala byť zmenená tak, aby zahŕňala varovanie o klinickom význame monitorovania pacientov z hľadiska vzniku inhibítorov FVIII (najmä varovanie o klinických dôsledkoch nízkeho účinku v porovnaní s inhibítormi s vysokým titrom).
- Pokiaľ ide o časti 4.8 a 5.1 v súhrne charakteristických vlastností lieku, výbor PRAC poznamenal, že viaceré výrobky FVIII v súčasnosti obsahujú odkazy na údaje z výsledkov štúdie, ktoré neumožňujú prijať jednoznačný záver o riziku vzniku inhibítora u jednotlivých výrobkov. Keďže dôkazy naznačujú, že všetky humánne výrobky FVIII sú spojené s rizikom vzniku inhibítora, tieto tvrdenia by sa mali odstrániť. Dostupné údaje potvrdzujú frekvenciu vzniku inhibítorov FVIII na úrovni „veľmi časté“ a „menej časté“ pre PUP a PTP, preto výbor PRAC odporúča, aby sa súhrny charakteristických vlastností lieku zosúladiť s týmito frekvenciami, pokiaľ nie sú k dispozícii iné údaje špecifické pre daný výrobok. Pre výrobky, pre ktoré časť 4.2 obsahuje nasledujúce vyhlásenie pre PUP: *Predtým neliečená CLL Bezpečnosť a účinnosť {(Vymyslený) názov} u predtým neliečených pacientov ešte nebola stanovená. K dispozícii nie sú žiadne údaje. >*), vyššie uvedená frekvencia pre PUP sa nemá udávať. Pokiaľ ide o časť 5.1, akýkoľvek odkaz na štúdie zamerané na vznik inhibítorov u PUP a PTP sa má vypustiť, pokiaľ sa štúdie nevykonali v súlade s plánom pre pediatrický výskum alebo ak štúdie poskytujú spoľahlivé dôkazy o frekvencii vzniku inhibítorov u PUP, ktorá je nižšia ako „veľmi časté“ alebo pre PTP, s frekvenciou inou ako „menej časté“ (ako je stanovené v prílohách PRAC AR).

Po vyhodnotení všetkých odpovedí, ktoré predložil držiteľ rozhodnutia o registrácii pre susoktokog alfa (Obizur), výbor PRAC zastáva názor, že výsledok tohto podania podľa článku 31 sa nevzťahuje na tento výrobok vzhľadom na indikácie pre liek Obizur (získaná hemofília A v dôsledku inhibičných protilátok proti endogénnemu FVIII) a odlišnej cieľovej populácie.

Pomer prínosu a rizika

Na základe súčasných dôkazov zo štúdie SIPPET, ako aj údajov z jednotlivých klinických skúšok a pozorovacích štúdií zahrnutých v odpovediach držiteľa rozhodnutia o registrácii a názorov vyjadrených expertmi z expertného ad hoc stretnutia, výbor PRAC dospel k záveru, že súčasné údaje neposkytujú jasné a konzistentné dôkazy o akýchkoľvek štatisticky a klinicky významných rozdieloch v riziku vzniku inhibítorov medzi výrobkami rFVIII a pdFVIII. Nie je možné vyvodiť žiadne závery o úlohe VWF pri ochrane pred vznikom inhibítorov.

Vzhľadom na to, že ide o heterogénne výrobky, nebráni to tomu, aby jednotlivé výrobky boli spojené so zvýšeným rizikom vzniku inhibítorov v prebiehajúcich alebo budúcich štúdiách na PUP.

Jednotlivé štúdie identifikovali širokú škálu frekvencie výskytu inhibítorov u PUP pri rôznych výrobkoch a štúdia SIPPET nebola určená na rozlíšenie jednotlivých výrobkov v každej triede. Vzhľadom na veľmi odlišné metódy a populácie pacientov v rámci rôznych štúdií, a nekonzistentné zistenia v štúdiách, výbor PRAC dospel k záveru, že celkový počet dôkazov nepodporuje záver, že rekombinantné lieky s faktorom VIII ako trieda predstavujú väčšie riziko vzniku inhibítorov ako trieda výrobkov odvodených z plazmy.

Okrem toho, výbor PRAC poznamenal, že viaceré výrobky FVIII v súčasnosti obsahujú vo svojich informáciách k výrobkom odkazy na údaje z výsledkov štúdie, ktoré neumožňujú prijať jednoznačný záver o riziku vzniku inhibítora u jednotlivých výrobkov. Keďže dôkazy naznačujú, že všetky humánne výrobky FVIII so sebou nesú riziko vzniku inhibítora FVIII na úrovni „veľmi časté“ a „menej časté“ pre PUP a PTP, preto výbor PRAC odporúča, aby sa súhrny o charakteristických vlastnostiach lieku zosúladi s týmito frekvenciami, pokiaľ nie sú k dispozícii iné údaje špecifické pre daný výrobok.

Vzhľadom na uvedené skutočnosti výbor PRAC dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika výrobkov faktora VIII indikovaných na liečbu a profylaxiu krvácania u pacientov s hemofíliou A (vrodená deficiencia faktora VIII), zostáva priaznivý za predpokladu dohodnutých úprav v informáciách o výrobku (časť 4.4, 4.8 a 5.1 KPC).

Postup opätovného preskúmania

Po prijatí odporúčania výboru PRAC na zasadnutí výboru PRAC, ktoré sa konalo v marci 2017, dvaja držiteľia povolenia na uvedenie na trh (spoločnosti Bracco a GE Healthcare) vyslovili nesúhlas s pôvodným odporúčaním výboru PRAC.

Bez ohľadu na tieto skutočnosti a vzhľadom na podrobné odôvodnenie, ktoré predložili držiteľia povolenia na uvedenie na trh, výbor PRAC znova posúdil dostupné údaje v kontexte opätovného preskúmania.

Závery výboru PRAC týkajúce sa odôvodnenia opätovného preskúmania

Štúdia SIPPET nebola určená na posúdenie rizika vzniku inhibítora pri jednotlivých výrobkoch a zahŕňala obmedzený počet výrobkov FVIII. Vzhľadom na heterogénnosť výrobkov existuje značná neistota pri extrapolácii výsledkov štúdií, ktoré hodnotili len účinky vzťahujúce sa na jednotlivé triedy výrobkov; a najmä na výrobky (vrátane nedávno schválených výrobky), ktoré nie sú zahrnuté do takýchto štúdií. Zistenia zo štúdie SIPPET, ako aj výsledky z jednotlivých klinických skúšaní a pozorovacích štúdií nie sú dostatočné na potvrdenie akýchkoľvek konzistentných štatisticky a klinicky významných rozdielov v riziku vzniku inhibítora medzi triedami výrobkov rFVIII a pdFVIII.

Celkove výbor PRAC trvá na svojich záveroch, že štandardné informácie o frekvencii pri výrobkoch FVIII u PUP a PTP by sa mali uvádzať v časti 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku, pokiaľ nie je preukázaný iný frekvenčný rozsah pre konkrétny liek v robustných klinických štúdiách, pre ktoré by výsledky boli zhrnuté v časti 5.1.

Konzultácia s odborníkmi

Výbor PRAC usúdil, že na vyriešenie niektorých aspektov, ktoré tvorili súčasť podrobného odôvodnenia predloženého spoločnosťami Bracco a GE Healthcare, je potrebné druhé stretnutie odborníkov ad hoc.

Celkove skupina expertov podporila pôvodné závery PRAC a súhlasila s tým, že navrhované informácie o lieku poskytujú primeranú úroveň informácií na to, aby vhodne informovali lekárov a pacientov o riziku vzniku inhibítora. Neodporúčajú sa žiadne ďalšie oznámenia o rizikových faktoroch pre vznik inhibítora nad rámec informácií o lieku alebo o ďalších opatreniach na minimalizáciu rizika.

Skupina sa tiež dohodla na tom, že špecifické údaje o frekvencii inhibítora pre každý výrobok by sa nemali zahrnúť do súhrnu charakteristických vlastností lieku, keďže dostupné štúdie nie sú dostatočne rozsiahle na získanie presných záverov o absolútnej frekvencii pre každý výrobok alebo o relatívnej frekvencii výskytu inhibítora medzi výrobkami.

Experti zdôraznili, že by sa mala podporovať spolupráca medzi akademickou obcou, priemyslom a regulačnými orgánmi za účelom zhromaždenia harmonizovaných údajov prostredníctvom registrov.

Závery výboru PRAC

Na záver, v nadväznosti na počiatočné posúdenie a postup opätovného preskúmania, výbor PRAC trvá na svojom závere, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich ľudskú plazmu a rekombinantný koagulačný faktor VIII zostáva priaznivý za predpokladu dohodnutých úprav v informácii o lieku (v časti 4.4, 4.8 a 5.1 súhrnu charakteristických vlastností lieku).

Výbor PRAC prijal 1. september 2017 odporúčanie, ktoré následne posúdil výbor CHMP v súlade s článkom 107 písm. k) smernice 2001/83/ES.

Celkový súhrn vedeckého hodnotenia výborom PRAC

Kedže

- Výbor PRAC posudzoval postup podľa článku 31 smernice 2001/83/ES vyplývajúci z údajov o farmakovigilancii pre lieky obsahujúce ľudskú plazmu a rekombinantný koagulačný faktor VIII (pozri prílohu I a prílohu A).
- Výbor PRAC považoval všetky údaje predložené v súvislosti s rizikom vzniku inhibítorov pre triedy rekombinantných a plazmatických derivátov FVIII u predtým neliečených pacientov (PUP). Zahŕňali publikovanú literatúru (štúdia SIPPET⁶), údaje získané v jednotlivých klinických skúšaníach a množstve pozorovacích štúdií predložených držiteľmi rozhodnutia o registrácii, vrátane údajov získaných vo veľkých multicentrických kohortových štúdiách, údaje predložené príslušnými vnútroštátnymi orgánmi členských štátov EÚ, ako aj odpovede poskytnuté autormi štúdie SIPPET. Výbor PRAC tiež zvažil dôvody predložené spoločnosťou LFB Biomedicaments ako základ pre svoju žiadosť o opätovné preskúmanie odporúčania PRAC a názory dvoch stretnutí expertov, ktoré sa konali 22. februára a 3. augusta 2017.
- Výbor PRAC poznamenal, že štúdia SIPPET nebola určená na posúdenie rizika vzniku inhibítorov pri jednotlivých výrobkoch a zahŕňala obmedzený celkový počet výrobkov FVIII. Vzhľadom na heterogénnosť výrobkov existuje značná neistota pri extrapolácii výsledkov štúdií, ktoré hodnotili len účinky triedy na jednotlivé výrobky; a najmä na výrobky, ktoré nie sú zahrnuté do takýchto štúdií.
- Výbor PRAC takisto usúdil, že doterajšie štúdie trpia rôznymi metodickými obmedzeniami a že neexistujú jasné a konzistentné dôkazy, ktoré by na základe dostupných údajov naznačovali rozdiely v relatívnych rizikách medzi triedami výrobkov FVIII. Konkrétne zistenia zo štúdie SIPPET, ako aj výsledky z jednotlivých klinických skúšaní a pozorovacích štúdií zahrnuté v odpovediach držiteľa rozhodnutia o registrácii nie sú dostatočné na potvrdenie akýchkoľvek konzistentných štatisticky a klinicky významných rozdielov v riziku vzniku inhibítora medzi triedami výrobkov rFVIII a pdFVIII. Vzhľadom na to, že ide o heterogénne výrobky, nebráni to tomu, aby jednotlivé výrobky boli spojené so zvýšeným rizikom vzniku inhibítorov v prebiehajúcich alebo budúcich štúdiách na PUP.
- Výbor PRAC poznamenal, že bola potvrdená účinnosť a bezpečnosť liekov s faktorom VIII, ako sa uvádza v indikácii na liečbu a profylaxiu krvácania u pacientov s hemofíliou A. Na základe dostupných údajov výbor PRAC usúdil, že sú potrebné úpravy SPC pre výrobky FVIII: časť 4.4 by mala byť zmenená a doplnená tak, aby obsahovala varovanie o klinickom význame sledovania pacientov z hľadiska vzniku inhibítora FVIII. Pokiaľ ide o časti 4.8 a 5.1, výbor PRAC poznamenal, že viaceré výrobky FVIII v súčasnosti obsahujú odkazy na údaje z výsledkov

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

štúdie, ktoré neumožňujú prijať jednoznačný záver o riziku vzniku inhibítora u jednotlivých výrobkov. Výsledky klinických štúdií, ktoré nie sú dostatočne robustné (napríklad trpia metodickými obmedzeniami), by sa nemali uvádzať v informáciách o výrobkoch týkajúcich sa výrobkov FVIII. Výbor PRAC odporučil zodpovedajúcim spôsobom upraviť informácie o výrobku. Okrem toho, keďže dôkazy naznačujú, že všetky humánne výrobky FVIII so sebou nesú riziko vzniku inhibítorov FVIII na úrovni „veľmi časté“ a „menej časté“ pre PUP a PTP, preto výbor PRAC odporúča, aby sa súhrny charakteristických vlastností lieku zosúlادili s týmito frekvenciami, pokiaľ nie sú k dispozícii iné údaje špecifické pre daný výrobok.

Výbor PRAC preto dospel k záveru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich ľudskú plazmu a rekombinantný koagulačný faktor VIII zostáva priaznivý a odporučil zmeny v podmienkach rozhodnutia o registrácii.

Stanovisko výboru CHMP

Výbor CHMP preskúmal odporúčanie výboru PRAC a súhlasí s celkovými závermi výboru PRAC a s odôvodnením odporúčania.