

Priloga II

Znanstveni zaključki

Znanstveni zaključki

Zdravljenje kongenitalne hemofilije trenutno temelji na profilaktični ali nadomestni terapiji na zahtevo s koagulacijskim faktorjem VIII (FVIII). Nadomestno zdravljenje s FVIII je na splošno mogoče razvrstiti v dve široki skupini izdelkov; plazemski (pdFVIII) in rekombinantni (rFVIII) FVIII. V Evropski uniji ima dovoljenje za promet niz zdravil s pdFVIII in rFVIII.

Glavni zaplet zdravljenja s FVIII je pojav aloprotiteles IgG (zaviralcev), ki nevtralizirajo aktivnost FVIII, kar onemogoči obvladovanje krvavitav. Zdravljenje bolnikov, pri katerih so se pojavili zaviralci, zahteva skrbno individualno obravnavo in je lahko brez odziva.

Zdravljenje s pdFVIII in rFVIII lahko privede do pojava zaviralcev (ki se dokažejo z Nijmegenovo metodo v testu Bethesda in so opredeljeni kot $\geq 0,6$ Bethesda enot (BU) pri „nizkem titru“ in > 5 BU pri „visokem titru“ zaviralcev).

Pojav zaviralcev pri bolnikih s hemofilijo A, ki so prejeli zdravila s FVIII, se večinoma pojavlja pri predhodno nezdravljenih bolnikih (PUP; previously-untreated patients) ali pri minimalno zdravljenih bolnikih (MTP; minimally treated patients), ki so še vedno v prvih 50 dneh izpostavljenosti zdravljenju. Pri predhodno zdravljenih bolnikih (PTP) se zaviralci manj pogosto pojavijo.

Znane dejavnike tveganja za pojav zaviralcev lahko združimo v dejavnike, povezane z bolniki in zdravljenjem:

- dejavniki tveganja, povezani z bolniki, obsegajo vrsto mutacije gena F8, resnost hemofilije, etnično pripadnost, družinsko anamnezo pojava zaviralcev in morda sestavo HLA-DR (humani levkocitni antigen – povezan z antigenom D);
- dejavniki, povezani z zdravljenjem, vključujejo intenzivnost izpostavljenosti, število dni izpostavljenosti, nižjo starost pri prvem zdravljenju in zdravljenje na zahtevo ter predstavljajo večje tveganje kot profilaksa, zlasti v zvezi z opozorilnimi signali, kot so travma ali kirurški poseg.

Ni še povsem jasno, ali obstajajo pomembne razlike v tveganju za pojav zaviralcev med različnimi vrstami zdravil za nadomeščanje FVIII. Razlike med zdravili v vsakem razredu FVIII in posledično različna tveganja med posameznimi zdravili so biološko verjetne. Razred pdFVIII sestavljajo zdravila z Von Willebrandovim faktorjem (VWF) ali brez njega, pri čemer zdravila z VWF vsebujejo različne odmerke VWF. Nekatere eksperimentalne študije so nakazale, da VWF prepreči antigen-predstavitvenim celicam, da bi prepoznale epitope FVIII, s čimer se imunogenost zmanjša, čeprav je to še vedno teoretično. VWF ni prisoten pri rFVIII, vendar je v razredu rFVIII znatna heterogenost, na primer zaradi različnih proizvodnih postopkov, saj je bil v zadnjih 20 letih proizveden širok nabor zdravil različnih izdelovalcev. Različni proizvodni postopki (vključno z različnimi celičnimi linijami, ki se uporabljajo za pripravo zdravil rFVIII) lahko teoretično vodijo do različne imunogenosti.

Maja 2016 je bilo v reviji New England Journal of Medicine¹ objavljeno neslepo, randomizirano nadzorovano preskušanje, namenjeno obravnavi pojavnosti zaviralcev pri zdravljenju z dvema razredoma zdravil (pdFVIII in rFVIII). To preskušanje, imenovano študija SIPPET („Študija zaviralcev pri malih otrocih, izpostavljenih zdravilom iz plazme“), je bilo opravljeno za ocenitev relativnega tveganja za zaviralce pri bolnikih, zdravljenih s pdFVIII, v primerjavi z rFVIII. Ugotovili so, da je pri bolnikih, zdravljenih z zdravili z rFVIII, za 87 % večja pojavnost vseh zaviralcev kot pri bolnikih, zdravljenih s pdFVIII (ki je vseboval VWF) (razmerje ogroženosti 1,87; 95-odstotni IZ od 1,17 do 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

Družba Paul-Ehrlich-Institut iz Nemčije je 6. julija 2016 sprožila napotitev na podlagi člena 31 Direktive 2001/83/ES in podatkov o farmakovigilanci in zaprosila odbor PRAC, da oceni možen učinek rezultatov študije SIPPET na dovoljenja za promet z ustreznimi zdravili s FVIII in izda priporočilo, ali je treba ta dovoljenja ohraniti, spremeniti, začasno prekiniti ali preklicati ali pa je treba izvajati ukrepe za zmanjšanje tveganja. Napotitev se osredotoča na tveganje za pojav zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikih.

Po nedavni objavi študije SIPPET so morali imetniki dovoljenja za promet z zdravilom oceniti morebitni učinek rezultatov študije in drugih pomembnih varnostnih podatkov o pojavu zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikih na dovoljenja za promet z njihovim zdravilom s FVIII in preučiti ukrepe za zmanjšanje tveganja.

Vodilni avtorji študije SIPPET so bili pozvani, naj odgovorijo na seznam vprašanj v zvezi z metodami v študiji in ugotovitvami ter predstavijo svoje sklepe na plenarnem zasedanju odbora PRAC februarja 2017. Informacije, ki so jih predložili vodilni avtorji študije SIPPET med napotitvijo, je odbor PRAC upošteval pri oblikovanju mnenja.

Klinična razprava

Objavljene opazovalne študije

Odgovori imetnikov dovoljenja za promet so se nanašali na vrsto objavljenih opazovalnih študij (CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO idr.), v katerih so skušali oceniti morebitne razlike v tveganju za pojav zaviralcev med razredoma pdFVIII in rFVIII in razlike v tveganju za pojav zaviralcev med zdravili znotraj razreda rFVIII.

Te študije so prinesle različne rezultate in imajo omejitve opazovalnih študij, zlasti zaradi morebitne napake pri izbiri. Tveganje za pojav zaviralca je posledica več dejavnikov (poleg vseh domnevnih tveganj, povezanih s posameznim zdravilom) in takšne študije niso vedno zmogle zbrati informacij o ustreznih kovariatah ter ustrezno prilagoditi analize; preostale begave spremenljivke so neizogibna velika negotovost. Poleg tega je sčasoma prišlo do sprememb v proizvodnem postopku pri posameznih zdravilih in sprememb v shemah zdravljenja med centri, zato primerjave „med podobnimi“ niso vedno možne. Ti dejavniki predstavljajo izziv pri nadzoru in interpretaciji takšnih študij.

V študiji CANAL² niso našli dokazov o razlikah med razredi, vključno z zdravili s pdFVIII z znatnimi količinami von Willebrandovega faktorja, tako da je bilo za „klinično pomembne“ ravni zaviralcev popravljeno razmerje tveganja 0,7 (95-odstotni IZ 0,4–1,1), za visoke titre zaviralcev (≥ 5 BU) pa 0,8 (95-odstotni IZ 0,4–1,3).

V študiji RODIN/Pednet³ prav tako niso našli razlik glede tveganja za zaviralce med vsemi zdravili s pdFVIII in vsemi zdravili z rFVIII, tako da je bilo za „klinično pomembne“ ravni zaviralcev popravljeno razmerje ogroženosti 0,96 (95-odstotni IZ 0,62–1,49), za visoke titre zaviralcev (≥ 5 BU/ml) pa 0,95 (95-odstotni IZ 0,56–1,61). Vendar pa so v študiji odkrili dokaz o povečanem tveganju za zaviralce (vsi titri in visoki titri) za rFVIII oktokog alfa 2. generacije (Kogenate FS/Helixate NexGen) v primerjavi z rFVIII oktokog alfa 3. generacije (ki so ga predstavljali izključno podatki zdravila Advate).

V študiji UKHCDO so enako kot v študiji RODIN/Pednet ugotovili znatno povečanje tveganja za zaviralce (vsi titri in visoki titri) pri zdravilih Kogenate FS/Helixate NexGen (rFVIII 2. generacije) v primerjavi z zdravilom Advate (rFVIII 3. generacije). Vendar je to postalo statistično nepomembno, ko

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>

so iz študije izključili bolnike iz Združenega kraljestva (vključeni tudi v študijo RODIN/Pednet). V študiji so odkrili tudi dokaze za povečano tveganje z zdravilom Refacto AF (drugo zdravilo z rFVIII 3. generacije) v primerjavi z zdravilom Advate, vendar le za vse titre zaviralcev. V študiji FranceCoag, tako kot v študiji UKHCDO, niso odkrili statistično pomembnega povečanega tveganja za nobeno zdravilo z rFVIII v primerjavi z zdravilom Advate, če so izključili bolnike iz Francije (ki so bili tudi vključeni v študijo RODIN/Pednet).

Pred trenutno napotitvijo je bilo ugotovljeno, da je odbor PRAC že preučil posledice študij RODIN/Pednet, UKHCDO in FranceCoag za dovoljenja za promet z zdravili s FVIII v EU. Leta 2013 je odbor PRAC ugotovil, da ugotovitve študije RODIN/Pednet niso bile dovolj robustne, da bi podprle sklep, da sta zdravila Kogenate FS/Helixate NexGen povezani z večjim tveganjem za pojav zaviralcev faktorja VIII v primerjavi z drugimi zdravili. Leta 2016 je odbor PRAC upošteval ugotovitve metaanalize vseh treh študij (študije RODIN/Pednet, UKHCDO in FranceCoag) in ponovno ugotovil, da trenutno razpoložljivi dokazi ne potrjujejo, da je zdravilo Kogenate Bayer/Helixate NexGen povezano z večjim tveganjem za pojav zaviralcev faktorja VIII v primerjavi z drugimi zdravili z rekombinantnim faktorjem VIII pri predhodno nezdravljenih bolnikih.

Študije pod pokroviteljstvom imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom

Imetniki dovoljenj za promet z zdravilom so predložili analizo pojava nizkih in visokih titrov zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikih s hudo hemofilijo A (FVIII < 1 %) iz vseh kliničnih preskušanj in opazovalnih študij, opravljenih z njihovimi zdravili, skupaj s kritično razpravo o omejitvah omenjenih študij.

Podatki so izhajali iz zelo širokega nabora heterogenih študij z različnimi zdravili in v različnih obdobjih. Mnoge od teh študij so bile majhne in niso bile posebej oblikovane za oceno tveganja za pojav zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikih s hudo hemofilijo A. Študije so večinoma imele eno vejo in niso zbirale podatkov za izvedbo primerjalne analize (samo primerjava pdFVIII in rFVIII ali znotraj razreda rFVIII). Vendar so splošne ocene stopenj pojava zaviralcev iz teh študij za posamezna zdravila na splošno v skladu z ugotovitvami velikih opazovalnih študij.

Pri večjih in bolj relevantnih študij za zdravila s pdFVIII so bile opažene stopnje pojava zaviralcev (pogosto ni bila navedena raven titrov) v razponu od 3,5 do 33 %, pri večini približno 10–25 %. Vendar pa je bilo v številnih primerih premalo podatkov o metodah, populaciji bolnikov in naravi zaviralcev, da bi ocenili informacije v okviru novejših objavljenih podatkov. Za večino zdravil z rFVIII so na voljo novejši in ustrežnejši podatki iz kliničnih preskušanj pri predhodno nezdravljenih bolnikih. Stopnje pojava zaviralcev v teh študijah se gibljejo od 15 do 38 % za vse titre zaviralcev in od 9 do 22,6 % za visoke titre zaviralcev; tj. v območju „zelo pogosti“.

Odbor PRAC je obravnaval tudi vmesne rezultate iz študij, ki potekajo, in sta jih predložila imetnika dovoljenj za promet z zdravilom CSL (CRD019_5001) in Bayer (Leopold KIDS, 13400, del B.).

Poleg tega je odbor PRAC pregledal klinična preskušanja in strokovno literaturo glede zaviralcev *de novo* pri predhodno zdravljenih bolnikih. Analiza je pokazala, da je pogostnost pojava zaviralcev veliko manjša pri predhodno zdravljenih kot pri predhodno nezdravljenih bolnikih. Iz razpoložljivih podatkov je razvidno, da se v številnih študijah, vključno z registrom EUHASS (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵) pogostnost lahko razvrsti kot „občasno“.

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 F, 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

Študija SNIPPET

Študija SIPPET je bila neslepo, randomizirano, multicentrično, večnacionalno preskušanje, v kateri so preučili pojavnost nevtralizirajočih aloprotiteles pri bolnikih s hudo prirojeno hemofilijo A (plazemska koncentracija FVIII < 1 %) s koncentratom pdFVIII ali rFVIII. Vključeni so bili primerni bolniki (< 6 let, moški, huda hemofilija A, brez predhodnega zdravljenja s katerim koli koncentratom FVIII ali le minimalno zdravljeni s krvnimi komponentami) iz 42 ustanov. V študiji ocenjeni primarni in sekundarni izidi so bili pojavnost vseh zaviralcev ($\geq 0,4$ BU/ml) in pojavnost visokega titra zaviralcev (≥ 5 BU/ml).

Zaviralci so se pojavili pri 76 bolnikih, od katerih jih je 50 imelo visoke titre zaviralcev (≥ 5 BU). Zaviralci so se pojavili pri 29 od 125 bolnikov, zdravljenih s pdFVIII (20 bolnikov je imelo visoke titre zaviralcev), in pri 47 od 126 bolnikov, zdravljenih z rFVIII (30 bolnikov je imelo visoke titre zaviralcev). Kumulativna pojavnost vseh titrov zaviralcev je bila 26,8 % (95-odstotni interval zaupanja [IZ] od 18,4 do 35,2) pri pdFVIII in 44,5 % (95-odstotni IZ od 34,7 do 54,3) pri rFVIII; kumulativna pojavnost visokega titra zaviralcev je bila 18,6 % (95-odstotni IZ od 11,2 do 26,0) pri pdFVIII in 28,4 % (95% IZ, 19,6 na 37,2) pri rFVIII. V Coxovih regresijskih modelih primarnega kazalnika izida je bil rFVIII povezan s 87 % večjo pojavnostjo kot pdFVIII (razmerje ogroženosti 1,87; 95-odstotni IZ od 1,17 do 2,96). Ta povezava je bila dosledno ugotovljena v multivariabilni analizi. Za zaviralce z visokim titrom je bilo razmerje ogroženosti 1,69 (95-odstotni IZ od 0,96 do 2,98).

Sestanek ad hoc strokovne skupine

Odbor PRAC je obravnaval stališča, ki so jih izrazili strokovnjaki na ad hoc sestanku. Strokovna skupina je menila, da so bili upoštevani ustrezni razpoložljivi viri podatkov. Strokovna skupina je predlagala, da so potrebni dodatni podatki za ugotavljanje, ali obstajajo klinično pomembne razlike v pogostnosti pojava zaviralcev med različnimi zdravili s faktorjem VIII in da bi bilo treba takšne podatke načeloma zbirati ločeno za posamezna zdravila, ker bo stopnja imunogenosti težko posplošiti po razredih zdravil (npr. rekombinantni faktor in faktor, pridobljen iz plazme).

Strokovnjaki so se tudi strinjali, da je bila stopnja imunogenosti različnih zdravil na splošno zadostno opisana s spremembami povzetka glavnih značilnosti zdravila, ki jih je predlagal odbor PRAC, pri čemer so poudarili klinični pomen pojava zaviralcev (zlasti nizkih titrov v primerjavi z visokimi titri) in pogostnosti „zelo pogosti“ pri predhodno nezdravljenih bolnikih in „občasni“ pri predhodno zdravljenih bolnikih. Strokovnjaki so predlagali tudi študije, s katerimi bi lahko dodatno pojasnili imunogene lastnosti zdravil s faktorjem VIII (npr. mehanistične, opazovalne študije).

Razprava

Odbor PRAC je menil, da študija SIPPET kot prospektivno randomizirano preskušanje nima številnih omejitev zasnove opazovalnih in registrskih študij, ki so bile izvedene do sedaj, da bi ocenile tveganje za pojav zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikih. Vendar odbor PRAC meni, da obstajajo negotovosti v zvezi z ugotovitvami študije SIPPET, ki preprečujejo zaključek, da obstaja večje tveganje za pojav zaviralcev pri predhodno zdravljenih bolnikih z rFVIII kot s pdFVIII v zdravljenih, preučeni v tem kliničnem preskušanju, kot je podrobno opisano v nadaljevanju:

- analiza študije SIPPET ne omogoča sklepanja o specifičnih zdravljenih, saj se nanaša samo na majhno število določenih zdravil s FVIII. Študija ni bila zasnovana in ni imela zadostne moči za zbiranje podatkov o posameznih zdravljenih in posledično sklepanje o tveganju za pojav zaviralcev pri posameznih zdravljenih. Pravzaprav je le 13 bolnikov (10 % veje FVIII) prejelo zdravilo z rFVIII tretje generacije. Vendar kljub pomanjkanju robustnih dokazov v podporo

različnega tveganja med zdravili z rFVIII slednjega ni mogoče izključiti, saj gre za heterogen razred zdravil z razlikami v sestavi in formulacijah. Zato obstaja velika negotovost glede ekstrapolacije ugotovitev študije SIPPET na celoten razred rFVIII, zlasti za nedavno odobrena zdravila z rFVIII, ki niso bila vključena v preskušanje SIPPET;

- študija SIPPET ima metodološke omejitve, zlasti negotovost, ali je postopek randomizacije (velikost bloka 2) v študiji lahko povzročil pristranskost izbire;
- obstajajo tudi odstopanja od končnega protokola in načrta statistične analize. Statistični zadržki obsegajo dejstvo, da ni bila objavljena predhodno določena primarna analiza in dejstvo, da je bila študija predčasno ustavljena po objavi študije RODIN, ki je pokazala, da bi lahko bilo zdravilo Kogenate FS povezano s povečanim tveganjem za pojav zaviralcev. Čeprav tega ni bilo mogoče preprečiti, pri predčasni prekinitvi neslepih preskušanj obstaja možnost napake raziskovalca in povečanja verjetnosti zaznave neobstoječega učinka;
- režimi zdravljenja v EU se razlikujejo od režimov v študiji SIPPET. Zato je vprašljiva ustreznost klinične prakse v EU (in torej za zdravila, ki so predmet tega postopka). Ni znano, ali se ugotovitve študije SIPPET lahko ekstrapolirajo na tveganje za pojav zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikih v sedanji klinični praksi v EU, saj sta bila v preteklih študijah kot dejavnik tveganja za pojav zaviralcev predlagana način in intenzivnost zdravljenja. Pomembno je, da povzetki glavnih značilnosti zdravila v EU ne vključujejo modificirane profilakse (kot je opredeljena v študiji SIPPET) kot dovoljene sheme odmerjanja, zato učinek očitnega neravnovesja v neopredeljenih drugih kombinacijah načina zdravljenja na ugotovitve študije SIPPET ni jasen. Posledično še vedno obstaja negotovost, ali bi bila razlika v tveganju za pojav zaviralcev, ugotovljenem v študiji SIPPET, razvidna pri bolnikih, zdravljenih z rutinsko oskrbo, v drugih državah, kjer je način zdravljenja (tj. primarna profilaksa) drugačen od tistega v študiji. Dodatna pojasnila, ki so jih predložili avtorji študije SIPPET, teh negotovosti ne odpravijo v celoti.

Ob upoštevanju zgoraj omenjenih rezultatov študije SIPPET, objavljene literature, vseh informacij, ki so jih predložili imetniki dovoljenj za promet z zdravilom, in mnenj strokovnjakov, izraženih na *ad-hoc* strokovnem sestanku, je odbor PRAC sklenil, da:

- pojav zaviralcev je dokazano tveganje pri zdravilih s pFVIII in rFVIII. Čeprav so klinične študije za nekatera posamezna zdravila ugotovile omejeno število primerov pojava zaviralcev, gre za majhne študije z metodološkimi omejitvami ali študije, ki niso ustrezno zasnovane za ovrednotenje tega tveganja;
- zdravila s FVIII so heterogena in verjetnosti različnih stopenj pojavljanja zaviralcev med posameznimi zdravili ni mogoče izključiti;
- v posameznih študijah so odkrili širok razpon pojavljanja zaviralcev med zdravili, vendar je neposredna primerljivost rezultatov študije vprašljiva zaradi razlik v metodologiji študij in populacijah bolnikov v odvisnosti od časa;
- študija SIPPET ni bila zasnovana za ocenjevanje tveganja za pojav zaviralcev za posamezna zdravila in zajema majhno število zdravil s FVIII. Zaradi heterogenosti med zdravili obstaja precejšnja negotovost pri ekstrapoliranju ugotovitev študij, v katerih so obravnavali samo učinke razreda zdravil, zlasti na zdravila (vključno z nedavno odobrenimi zdravili), ki niso bila vključena v študije;
- na koncu je odbor PRAC ugotovil, da ima večina do sedaj opravljenih študij, v katerih so vrednotili razlike v tveganju za pojav zaviralcev med razredi zdravil s FVIII, različne možne metodološke omejitve, zato je na podlagi razpoložljivih podatkov menil, da ni jasnih in

doslednih dokazov, ki bi kazali na razlike v relativnem tveganju med razredi zdravil s FVIII. Natančneje, ugotovitve iz študije SIPPET in tudi iz posameznih kliničnih preskušanj in opazovalnih študij, vključenih v odzive imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom, ne zadostujejo za potrditev doslednih statistično in klinično pomembnih razlik v tveganju za pojav zaviralcev med razredi zdravil z rFVIII in pdFVIII.

Glede na navedeno je odbor PRAC priporočil naslednje spremembe poglavij 4.4, 4.8 in 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila ter poglavij 2 in 4 navodila za uporabo za zdravila s FVIII, ki so indicirana za zdravljenje in preprečevanje krvavitav pri bolnikih s hemofilijo A (prirojenim pomanjkanjem faktorja VIII), kot sledi:

- poglavje 4.4 povzetka glavnih značilnosti zdravila je treba spremeniti tako, da se vključi opozorilo o kliničnem pomenu spremljanja bolnikov za pojav zaviralcev FVIII (zlasti opozorilo o različnih kliničnih posledicah nizkega in visokega titra zaviralcev);
- v zvezi s poglavjema 4.8 in 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila je odbor PRAC ugotovil, da več zdravil s FVIII trenutno vsebuje sklice na rezultate študij, ki ne omogočajo dokončnega zaključka o tveganju za pojav zaviralcev pri posameznih zdravilih. Ker dokazi kažejo, da imajo vsa zdravila s FVIII v humani medicini tveganje za pojav zaviralcev, je treba take izjave odstraniti. Razpoložljivi podatki podpirajo pogostnost pojava zaviralcev FVIII v kategoriji pogostnosti „zelo pogosti“ pri predhodno nezdravljenih bolnikih in „občasni“ pri predhodno zdravljenih bolnikih, zato odbor PRAC priporoča, da se povzetki glavnih značilnosti zdravila uskladijo s temi pogostnostmi, razen če jih je mogoče utemeljiti s podatki, ki so specifični za zdravilo. Za zdravila, pri katerih poglavje 4.2 vsebuje naslednjo izjavo za predhodno nezdravljene bolnike: „<Predhodno nezdravljeni bolniki. Varnost in učinkovitost zdravila { (izmišljeno) ime} pri predhodno nezdravljenih bolnikih še nista bili dokazani. Podatki niso na voljo. >), zgoraj navedene pogostnosti za predhodno nezdravljene bolnike ne bi smeli uveljaviti. V zvezi s poglavjem 5.1 je treba vse sklice na študije pojava zaviralcev pri predhodno nezdravljenih in predhodno zdravljenih bolnikih izbrisati, razen če so bile študije izvedene v skladu z načrtom študij za pediatrično populacijo ali študije zagotavljajo zanesljive dokaze o pogostnosti pojava zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikih, ki je manjša kot „zelo pogosti“ ali pri predhodno zdravljenih bolnikih, ki se razlikuje od „občasni“ (kot je določeno v prilogah PRAC AR).

Poleg ocene vseh odgovorov, ki jih je predložil imetnik dovoljenja za promet s susoktokogom alfa (Obizur), je odbor PRAC menil, da izid tega napotitvenega postopka v skladu s členom 31 ne velja za omenjeno zdravilo zaradi indikacije za zdravilo Obizur (pridobljena hemofilija A zaradi inhibitornih protiteles proti endogenemu FVIII) in drugačne ciljne populacije.

Razmerje med koristmi in tveganji

Na podlagi dokazov iz študije SIPPET ter podatkov iz posameznih kliničnih preskušanj in opazovalnih študij, vključenih v odzive imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom, ter stališč, ki so jih izrazili strokovnjaki *ad-hoc* strokovnega sestanka, se je odbor PRAC strinjal, da sedanji dokazi ne zagotavljajo jasnih in doslednih dokazov o statistično in klinično pomembnih razlikah glede tveganja za pojav zaviralcev med zdravili z rFVIII in pdFVIII. Ni mogoče sklepati o vlogi VWF pri zaščiti pred pojavom zaviralcev.

Glede na to, da so zdravila heterogena, ne moremo izključiti, da so s povečanim tveganjem za pojav zaviralcev v študijah pri predhodno nezdravljenih bolnikih v teku ali v prihodnosti povezana posamezna zdravila.

V posameznih študijah so odkrili širok razpon pojavnosti zaviralcev pri predhodno nezdravljenih bolnikih med zdravili, študija SIPPET pa ni bila zasnovana, da bi razlikovala med zdravili znotraj posameznega razreda. Zaradi zelo različnih študijskih metod in populacij bolnikov, ki so bili proučeni v različnih obdobjih, ter nedoslednih ugotovitev med študijami, je odbor PRAC ugotovil, da dokazi v celovitosti ne podpirajo sklepa, da zdravila z rekombinantnim faktorjem VIII kot razred predstavljajo večje tveganje za pojav zaviralcev kot razred zdravil, pridobljenih iz plazme.

Poleg tega je odbor PRAC opozoril, da so trenutno pri več zdravilih s FVIII v informacijah o zdravlilu navedeni rezultati študij, ki ne omogočajo dokončnega zaključka o tveganju za pojav zaviralcev pri posameznih zdravilih. Ker dokazi kažejo, da imajo vsa zdravila s FVIII v humani medicini tveganje za pojav zaviralcev v kategoriji pogostnosti „zelo pogosti“ pri predhodno nezdravljenih in „občasni“ pri predhodno zdravljenih bolnikih, odbor PRAC priporoča, da se povzetki glavnih značilnosti zdravila uskladijo s temi pogostnostmi, razen če jih je mogoče utemeljiti s podatki, ki so specifični za zdravilo.

Glede na navedeno je odbor PRAC menil, da razmerje med koristjo in tveganjem zdravil s faktorjem VIII, indiciranih za zdravljenje in preprečevanje krvavitev pri bolnikih s hemofilijo A (prirojeno pomanjkanje faktorja VIII), ostaja ugodno, če se spremenijo informacije o zdravlilu (poglavja 4.4, 4.8 in 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila).

Postopek ponovne proučitve

Po sprejetju priporočila odbora PRAC maja 2017 na seji odbora PRAC je imetnik dovoljenja za promet z zdravilom LFB Biomedicaments izrazil nestrinjanje s prvotnim priporočilom odbora PRAC.

Glede na podrobno opisane razloge imetnika dovoljenja za promet je odbor PRAC v okviru ponovne proučitve znova ocenil razpoložljive podatke.

Razprava odbora PRAC v zvezi z razlogi za ponovno proučitev

Študija SIPPET ni bila zasnovana za ocenjevanje tveganja za pojav zaviralcev za posamezna zdravila in zajema majhno število zdravil s FVIII. Zaradi heterogenosti med zdravili obstaja precejšnja negotovost pri ekstrapoliranju ugotovitev študij, v katerih so obravnavali samo učinke razreda zdravil, zlasti na zdravila (vključno z nedavno odobrenimi zdravili), ki niso bila vključena v študije. Ugotovitve iz študije SIPPET in tudi iz posameznih kliničnih preskušanj in opazovalnih študij, ne zadostujejo za potrditev doslednih statistično in klinično pomembnih razlik v tveganju za pojav zaviralcev med razredi zdravil z rFVIII in pdFVIII.

Na splošno je odbor PRAC ohranil svoje mnenje, da se morajo standardizirane informacije o pogostnosti za zdravila s FVIII pri predhodno nezdravljenih in pri predhodno zdravljenih bolnikih odražati v poglavju 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, razen če se za specifično zdravilo ne dokaže drugo območje pogostnosti z robustnimi kliničnimi študijami, katerih rezultati so povzeti v poglavju 5.1.

Posvetovanje s strokovnjaki

Odbor PRAC se je posvetoval s strokovnjaki na *ad hoc* sestanku glede nekaterih vidikov, ki so del podrobno opisanih razlogov, predloženih s strani družbe LFB Biomedicaments.

Na splošno je strokovna skupina podprla prvotne zaključke odbora PRAC in se strinjala, da predlagane informacije o zdravlilu zagotavljajo ustrezno raven podatkov, s katero primerno obvestijo zdravnika in bolnike o tveganju za pojav zaviralcev. Dodatna sporočila o dejavnih tveganjih za pojav zaviralcev, ki presega informacije o zdravlilu, ali dodatni ukrepe za zmanjšanje tveganja niso bili priporočeni.

Skupina se je strinjala tudi, da se specifični podatki o pogostnosti zaviralcev za vsako zdravilo ne smejo vključiti v povzetek glavnih značilnosti zdravila, ker razpoložljive študije nimajo zadostne moči

za natančne sklepe o absolutni pogostnosti za vsako zdravilo ali za relativne pogostnosti pojava zaviralcev med zdravili.

Strokovnjaki so poudarili, da je treba spodbujati sodelovanje med akademskim svetom, industrijo in regulativnimi organi za zbiranje usklajenih podatkov prek registrov.

Zaključki odbora PRAC

Po začetnem ocenjevanju in postopku ponovnega pregleda odbor PRAC ohranja mnenje, da razmerje med koristmi in tveganjem pri zdravilih, ki vsebujejo faktor VIII, pridobljen iz človeške plazme ali rekombinantno, ostaja ugodno, če se upoštevajo dogovorjene spremembe informacij o zdravilu (poglavje 4.4, 4.8 in 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila).

Odbor PRAC je 1. septembra 2017 sprejel priporočilo, ki ga je nato v skladu s členom 107k Direktive 2001/83/ES obravnaval odbor CHMP.

Splošni povzetek znanstvenega vrednotenja odbora PRAC

Ob upoštevanju naslednjega:

- odbor PRAC je upošteval napotitev v skladu s členom 31 Direktive 2001/83/ES, ki je bila na podlagi farmakovigilancijskih podatkov predložena za zdravila, ki vsebujejo rekombinantni koagulacijski faktor VIII (glejte prilogo I in prilogo A);
- odbor PRAC je upošteval celotne predložene podatke z vidika tveganja za pojav zaviralcev za razrede zdravil s FVIII, pridobljenih rekombinantno ali iz plazme, pri predhodno nezdravljenih bolnikih. To je obsegalo objavljeno literaturo (študija SIPPET⁶), podatke, pridobljene v posameznih kliničnih preskušanjih, in vrsto opazovalnih študij, ki so jih predložili imetniki dovoljenja za promet, vključno s podatki, pridobljenimi v velikih multicentričnih kohortnih študijah, podatke, ki so jih predložili pristojni nacionalni organi držav članic EU, ter odzive avtorjev študije SIPPET. Odbor PRAC je upošteval tudi razloge, ki jih je predložila družba LFB Biomedicaments kot podlago za zahtevo za ponovno preučitev priporočila odbora PRAC, ter mnenji z dveh strokovnih sestankov, ki sta potekala 22. februarja in 3. avgusta 2017;
- odbor PRAC je ugotovil, da študija SIPPET ni bila zasnovana za ocenjevanje tveganja za pojav zaviralcev za posamezna zdravila in zajema majhno število zdravil s FVIII. Zaradi heterogenosti med zdravili obstaja precejšnja negotovost pri ekstrapoliranju ugotovitev študij, v katerih so obravnavali samo učinke razreda zdravil, zlasti na zdravila, ki niso bila vključena v študije;
- odbor PRAC je prav tako menil, da imajo dosedanje študije številne metodološke omejitve in da na podlagi razpoložljivih podatkov na splošno ni jasnih in doslednih dokazov, ki bi nakazovali razlike v relativnih tveganjih med razredi zdravil s FVIII. Natančneje, ugotovitve iz študije SIPPET in tudi iz posameznih kliničnih preskušanj in opazovalnih študij, vključenih v odzive imetnikov dovoljenj za promet z zdravilom, ne zadostujejo za potrditev doslednih statistično in klinično pomembnih razlik v tveganju za pojav zaviralcev med razredi zdravil z rFVIII in pdFVIII. Glede na to, da so zdravila heterogena, ne moremo izključiti, da so s povečanim tveganjem za pojav zaviralcev v študijah pri predhodno nezdravljenih bolnikih v teku ali v prihodnosti povezana posamezna zdravila;

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

- odbor PRAC je ugotovil, da sta bili učinkovitost in varnost zdravil s faktorjem VIII, ki so indicirana za zdravljenje in profilakso krvavitve pri bolnikih s hemofilijo A, dokazani. Glede na razpoložljive podatke je odbor PRAC menil, da so potrebne spremembe povzetka glavnih značilnosti zdravila za zdravila s FVIII: poglavje 4.4 je treba spremeniti, da se vključi opozorilo o kliničnem pomenu spremljanja bolnikov za pojav zaviralcev FVIII. V zvezi s poglavjema 4.8 in 5.1 je odbor PRAC ugotovil, da več zdravil s FVIII trenutno vsebuje sklice na rezultate študij, ki ne omogočajo dokončnega zaključka o tveganju za pojav zaviralcev pri posameznih zdravilih. Rezultati kliničnih študij, ki niso dovolj robustni (npr. imajo metodološke omejitve), se ne smejo odražati v informacijah o zdravilih s FVIII. Odbor PRAC je v skladu s tem priporočil spremembe informacij o zdravilu. Poleg tega dokazi kažejo, da imajo vsa zdravila s FVIII v humani medicini tveganje za pojav zaviralcev v kategoriji pogostnosti „zelo pogosti“ pri predhodno nezdravljenih in „občasni“ pri predhodno zdravljenih bolnikih, zato je odbor PRAC priporočil, da se informacije o zdravilu za ta zdravila uskladijo s temi pogostnostmi, razen če jih je mogoče utemeljiti s podatki, ki so specifični za zdravilo.

Zato je odbor PRAC ugotovil, da je razmerje med koristmi in tveganjem za zdravila, ki vsebujejo faktor VIII, pridobljen iz plazme ali rekombinantno, še vedno ugodno in priporoča spremembe pogojev dovoljenj za promet.

Mnenje odbora CHMP

Potem ko je odbor CHMP pregledal priporočilo odbora PRAC, se je strinjal s končnimi zaključki in podlago za priporočilo.