

## **Bilaga II**

### **Vetenskapliga slutsatser**

## Vetenskapliga slutsatser

Behandling av kongenital hemofili (medfödd blödarsjuka) baseras för närvarande på ersättningsbehandling med koagulationsfaktor VIII (FVIII) som profylax eller vid behov. FVIII-ersättningsbehandling kan i allmänhet delas in i två breda klasser av produkter: plasmaderiverad (pdFVIII) och rekombinant (rFVIII) FVIII. Många olika enskilda pdFVIII- och rFVIII-produkter är godkända för användning i Europeiska unionen.

En viktig komplikation vid FVIII-behandling är att det kan uppkomma IgG-alloantikroppar (inhibitorer) som neutraliserar FVIII-aktivitet, vilket gör att blödningskontroll går förlorad. Behandling av patienter som har utvecklat inhibitorer kräver noggrann individuell hantering och kan vara behandlingsresistent.

Behandling med både pdFVIII och rFVIII kan leda till utveckling av inhibitorer (testas med Nijmegen-metoden i Bethesda-analysen och definieras som  $\geq 0,6$  Bethesdaenheter (BU) för en inhibitor med "låg titer" och  $> 5$  BU för en inhibitor med "hög titer").

Uppkomsten av inhibitorutveckling hos patienter med hemofili A som får FVIII-produkter är vanligast hos patienter som tidigare är obehandlade (previously untreated patient, PUP) eller som fått minimal behandling (minimally treated patient, MTP) vilka fortfarande befinner sig inom de första 50 exponeringsdagarna (ED) för behandlingen. Det är mindre sannolikt att inhibitorer uppkommer hos patienter som behandlats tidigare (previously treated patient, PTP).

Kända riskfaktorer för inhibitorutveckling kan delas in i patient- och behandlingsrelaterade faktorer:

- Patientrelaterade riskfaktorer inkluderar typ av F8-genmutation, hemofilins svårighetsgrad, etnicitet, familjehistorik med inhibitorutveckling och eventuellt HLA-DR-konstitution (Human Leukocyte Antigen - antigen D Related).
- Behandlingsrelaterade faktorer inkluderar exponeringsintensitet, antal exponeringsdagar (ED), behandling vid behov vilket utgör en högre risk än profylax, särskilt inom kontexten för farosignaler såsom trauma eller operation, och ung ålder vid den första behandlingen utgör en högre risk.

Det är fortfarande ovisst om det finns signifikanta skillnader i risken för inhibitorutveckling mellan olika typer av FVIII-ersättningsprodukter. Skillnader mellan produkter i varje FVIII-klass och följaktligen olika risker mellan enskilda produkter är biologiskt möjliga. Klassen pdFVIII utgörs av produkter med eller utan von Willebrand-faktor (VWF), och de med VWF innehåller flera olika VWF-halter. Vissa försökstudier har antytt att VWF spelar en roll när det gäller att skydda FVIII-epitoper från att kännas igen av de antigenpresenterande cellerna, och därigenom reducera immunogenicitet, men detta är fortfarande bara en teori. VWF finns inte i rFVIII, men det finns signifikant heterogenitet inom rFVIII-klassen, till exempel beroende på de olika tillverkningsprocesserna som används, med ett brett urval av produkter från olika tillverkare producerade under de senaste 20 åren. Dessa olika tillverkningsprocesser (inklusive de olika cellinjerna som används för att framställa rFVIII-produkterna) kan i teorin leda till differentiell immunogenicitet.

I maj 2016 publicerades en öppen, randomiserad, kontrollerad studie med syftet att undersöka incidensen av inhibitorer mellan de två klasserna (pdFVIII mot rFVIII) i New England Journal of Medicine<sup>1</sup>. Denna studie, benämnd SIPPET-studien ("Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers") utfördes för att utvärdera den relativa risken för inhibitorer hos patienter som behandlades med pdFVIII jämfört med rFVIII. Man fann att patienter som behandlades med rFVIII-produkter hade 87 % högre incidens av alla inhibitorer än de som behandlades med pdFVIII (vilken innehöll VWF) (riskkvot, 1,87; 95 % CI, 1,17 till 2,96).

<sup>1</sup> 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

Den 6 juli 2016 initierade Paul-Ehrlich-Institut i Tyskland en hänskjutning enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG som ett resultat av farmakovigilansdata, och begärde att PRAC skulle bedöma den potentiella inverkan av resultaten från SIPPET-studien på godkännandena för försäljning av relevanta FVIII-produkter och att utfärda en rekommendation om huruvida dessa skulle upprätthållas, ändras, senareläggas eller återkallas och om några riskminimeringsåtgärder borde implementeras. Hänskjutningen fokuserar på risken för inhibitorutveckling hos PUP.

Med hänvisning till den aktuella publiceringen av SIPPET-studien ålades innehavarna av godkännande för försäljning att bedöma den potentiella inverkan av resultaten av denna studie och andra relevanta säkerhetsdata om inhibitorutveckling hos PUP på godkännandet för försäljning för deras FVIII-produkt inklusive beaktande av riskminimeringsåtgärder.

Dessutom inbjöds de ledande författarna av SIPPET-studien för att besvara en lista med frågor om undersökningsmetoderna och fynden och för att presentera sina slutsatser vid PRAC:s plenarsammanträde i februari 2017. Även information som lämnats in av de ledande författarna av SIPPET-studien under förloppet av hänskjutningen beaktades av PRAC när denna kommitté kom fram till sina slutsatser.

## **Klinisk diskussion**

### *Publicerade observationsstudier*

Svaren från innehavarna av godkännande för försäljning hänvisade till ett flertal publicerade observationsstudier (CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO, bland andra) vilka har försökt utvärdera differentiella risker för inhibitorutveckling mellan klasserna pdFVIII och rFVIII, liksom differentiell risk för inhibitorutveckling mellan produkter inom rFVIII-klassen.

Dessa studier har gett olika resultat och lider av begränsningarna med observationsstudier, och i synnerhet av eventuella systematiska urvalsfel. Risken för inhibitorutveckling är multifaktoriell (förutom en förment produktspecifik risk) och sådana studier har inte alltid kunnat samla in information om relevanta kovariater och justera analyserna i enlighet med detta. Kvarvarande störfaktorer utgör oundvikligen en betydande ovisshet. Vidare har det över tid skett förändringar i tillverkningsprocessen för enskilda produkter och förändringar i behandlingsregimer mellan kliniker, och därför är jämförelser "lika för lika" mellan produkter inte alltid möjliga. Dessa faktorer gör kontroll av sådana studier och tolkningen av resultaten till en utmaning.

I CANAL-studien<sup>2</sup> fann man ingen evidens för någon klasskillnad, inklusive pdFVIII-produkter med avsevärda kvantiteter av von Willebrand-faktor. För "kliniskt relevanta" inhibitorer var den justerade riskkvoten 0,7 (95 % CI 0,4–1,1) och för inhibitorer med hög titer ( $\geq 5$  BU) 0,8 (95 % CI 0,4–1,3).

I RODIN/Pednet-studien<sup>3</sup> fann man inte heller evidens för någon klasskillnad i inhibitorrisk mellan alla pdFVIII mot alla rFVIII. För "kliniskt relevanta" inhibitorer var den justerade riskkvoten 0,96 (95 % CI 0,62–1,49) och för inhibitorer med hög titer ( $\geq 5$  BU) 0,95 (95 % CI 0,56–1,61). I studien fann man emellertid evidens för en ökad risk för inhibitorer (alla och hög titer) för andra generationens rFVIII oktokog alfa (Kogenate FS/Helixate NexGen) jämfört med tredje generationens rFVIII oktokog alfa (som enbart omfattade data för Advate).

I likhet med RODIN/Pednet, fann man i UKHCDO-studien en signifikant ökad inhibitorrisk (alla och hög titer) för Kogenate FS/Helixate NexGen (andra generationens rFVIII) jämfört med Advate (tredje

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

<sup>3</sup> 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>

generationens rFVIII). Detta blev dock icke-signifikant när patienter från Storbritannien (även inkluderade i RODIN/Pednet-studien) exkluderades. Det fanns även evidens för en ökad risk med Refacto AF (en annan tredje generationens rFVIII) jämfört med Advate, men endast för all inhibitorutveckling. Precis som i UKHCDO-studien fann man inte heller i FranceCoag-studien någon statistiskt signifikant ökad risk för några rFVIII-produkter jämfört med Advate när franska patienter (även i RODIN/Pednet-studien) exkluderades.

Före den nuvarande hänskjutningen noterades det att PRAC redan hade beaktat implikationerna för studierna RODIN/Pednet, UKHCDO och FranceCoag när det gällde godkännandena för försäljning i EU för FVIII-produkter. Under 2013 hade PRAC dragit slutsatsen att fynden från RODIN/Pednet inte var tillräckligt gedigna för att ge stöd åt en slutsats att Kogenate FS/Helixate NexGen var förenat med en ökad risk för utveckling av faktor VIII-inhibitorer jämfört med andra produkter. År 2016 hade PRAC beaktat fynden från metaanalyser av alla tre studierna (RODIN/Pednet, UKHCDO och FranceCoag), och återigen kommit fram till att aktuell tillgänglig evidens inte bekräftar att Kogenate Bayer/Helixate NexGen är förenat med en ökad risk för faktor VIII-inhibitorer, jämfört med andra rekombinanta faktor VIII-produkter hos PUP.

#### *Studier som sponsrats av innehavarna av godkännande för försäljning*

Innehavarna av godkännande för försäljning tillhandahöll en analys av utveckling av inhibitorer med låg och hög titer hos PUP med svår hemofili A (FVIII <1 %) från alla kliniska provningar och observationsstudier som utförts med deras produkter, tillsammans med kritisk diskussion om dessa studiers begränsningar.

Data kom från ett mycket stort urval av heterogena studier av olika produkter och över tid. Många av dessa studier var små och inte specifikt utformade för att utvärdera inhibitorrisken hos PUP med svår hemofili A. Studierna var mestadels enarmade och tillhandahöll inga data för utförande av jämförande analys (antingen mellan pdFVIII och rFVIII som en klassjämförelse, eller inom rFVIII-klassen). De generella uppskattningarna av inhibitorfrekvenser från dessa studier för enskilda produkter stämmer dock i stort sett med fynden från stora observationsstudier.

I de större och mer relevanta studierna för pdFVIII-produkter varierade de observerade inhibitorfrekvenserna (ofta inte angivet om hög eller låg titer) mellan 3,5 till 33 %, oftast runt 10–25 %. I många fall gavs emellertid föga information om metoderna, patientpopulationerna och arten av inhibitorer för att bedöma informationen inom kontexten av mer aktuella publicerade data. För de flesta rFVIII-produkter finns det nyare och mer relevant information från kliniska studier med PUP att tillgå. Inhibitorfrekvenser i dessa studier varierar från 15 till 38 % för alla inhibitorer och 9 till 22,6 % för inhibitorer med hög titer, dvs. inom intervallet "mycket vanliga".

PRAC beaktade även interimistiska resultat som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning från pågående studier från CSL (CRD019\_5001) och Bayer (Leopold KIDS, 13400, del B.).

Vidare undersökte PRAC kliniska studier och den vetenskapliga litteraturen för *de novo*-inhibitorer hos PTP. Analysen påvisade att frekvensen av inhibitorutveckling är mycket lägre hos PTP jämfört med hos PUP. Tillgängliga data visade att i många studier inklusive EUHASS-registret (Iorio A, 2017<sup>4</sup>; Fischer K, 2015<sup>5</sup>) kunde frekvensen klassificeras som "mindre vanliga".

---

<sup>4</sup> 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, Zanoni 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.

<sup>5</sup> 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.

### *SIPPET-studien*

SIPPET-studien var en öppen, randomiserad, multicenter, multinationell studie där man undersökte incidensen av neutraliserande alloantikroppar hos patienter med svår kongenital hemofili A (plasma-FVIII-koncentration <1 %) med användning av antingen pdFVIII- eller rFVIII-koncentrat. Kvalificerade patienter (<6 år, av manligt kön, svår hemofili A, ingen tidigare behandling med FVIII-koncentrat eller endast minimal behandling med blodkomponenter) inkluderades från 42 kliniker. De primära och sekundära utfallen som bedömdes i studien var incidensen av alla inhibitorer ( $\geq 0,4$  BU/ml) respektive incidensen av inhibitorer med hög titer ( $\geq 5$  BU/ml).

Inhibitorer utvecklades hos 76 patienter, av vilka 50 hade inhibitorer med hög titer ( $\geq 5$  BU). Inhibitorer utvecklades hos 29 av de 125 patienter som behandlades med pdFVIII (20 patienter hade inhibitorer med hög titer) och hos 47 av de 126 patienter som behandlades med rFVIII (30 patienter hade inhibitorer med hög titer). Den kumulativa incidensen av alla inhibitorer var 26,8 % (95 % konfidensintervall [CI], 18,4 till 35,2) med pdFVIII och 44,5 % (95 % CI, 34,7 till 54,3) med rFVIII. Den kumulativa incidensen av inhibitorer med hög titer var 18,6 % (95 % CI, 11,2 till 26,0) respektive 28,4 % (95 % CI, 19,6 till 37,2). I Cox-regressionsmodeller för den primära slutpunkten för alla inhibitorer, associerades rFVIII med en 87 % högre incidens än pdFVIII (riskkvot, 1,87; 95 % CI, 1,17 till 2,96). Detta samband observerades konsekvent i multivariabelanalys. För inhibitorer med hög titer var riskkvoten 1,69 (95 % CI, 0,96 till 2,98).

### *Tillfälligt expertgruppmöte*

PRAC beaktade synpunkterna som uttrycktes av experter under ett tillfälligt möte. Expertgruppen ansåg att de relevanta tillgängliga datakällorna hade beaktats. Expertgruppen föreslog att det behövdes fler data för att fastställa om det finns kliniskt relevanta skillnader i frekvens för inhibitorutveckling mellan olika faktor VIII-produkter och att sådana data principiellt bör samlas in separat för enskilda produkter, eftersom det kommer att bli svårt att generalisera graden av immunogenicitet över produktklasserna (dvs. rekombinant mot plasmaderiverad).

Experterna enades också om att graden av immunogenicitet hos olika produkter hade beskrivits adekvat totalt sett med de ändringar i produktresumén som föreslagits av PRAC där den kliniska relevansen för inhibitorutveckling betonades (i synnerhet inhibitorer med låg jämfört med hög titer), liksom frekvensen "mycket vanliga" hos PUP och "mindre vanliga" hos PTP. Experterna föreslog även studier som ytterligare kunde karakterisera de immunogena egenskaperna hos faktor VIII-läkemedel (t.ex. mekanistiska, observationsstudier).

## **Diskussion**

PRAC beaktade att som en prospektiv randomiserad studie, undvek SIPPET-studien många av utformningsbegränsningarna hos de observations- och registerbaserade studierna som hittills genomförts för att utvärdera risken för inhibitorutveckling hos PUP. PRAC anser dock att det finns ovisshet när det gäller fynden från SIPPET-studien som hindrar slutsatsen att risken för inhibitorutveckling är högre hos PUP som behandlas med rFVIII-produkter än pdFVIII-produkter som studeras i denna kliniska prövning, så som beskrivs nedan:

- SIPPET-analysen medger inte att produktspecifika slutsatser dras eftersom den endast relaterar till ett litet antal av vissa FVIII-produkter. Studien har inte utformats och getts den styrka som behövs för att generera tillräckligt med produktspecifika data, och därmed dra slutsatser om risken för inhibitorutveckling för enskilda produkter. I synnerhet fick endast 13 patienter (10 % i FVIII-armen) en tredje generationens rFVIII-produkt. Trots bristen på gedigen evidens till stöd för differentiella risker mellan rFVIII-produkter, kan dock inte

differentiella risker uteslutas, eftersom detta är en heterogen produktklass med skillnader i sammansättning och formuleringar. Det finns därför en hög grad av osäkerhet kring extrapolering av fynden i SIPPET till hela rFVIII-klassen, särskilt för rFVIII-produkter som godkännts på senare tid och inte ingick i SIPPET-studien.

- SIPPET-studien har metodologiska begränsningar, med särskild osäkerhet när det gäller om randomiseringsprocessen (blockstorlek på 2) kan ha fört in ett urvalsfel i studien.
- Det fanns också avvikelser från det slutliga protokollet och planen för statistisk analys. De statistiska problemen inkluderar det faktum att ingen i förväg specificerad primär analys har publicerats och det faktum att studien stoppades i förtid efter publiceringen av RODIN-studien, vilket visar att Kogenate FS kan vara förenat med en ökad risk för inhibitorbildning. Även om detta inte kunde ha förhindrats ökar en tidig avslutning av en öppen studie risken för systematiskt fel från provarens sida och en ökad risk för sannolikheten för att man ska detektera en effekt som inte finns.
- Behandlingsregimer i EU skiljer sig från dem i SIPPET-studien. Relevansen för klinisk praxis i EU (och därför för produkterna som är föremål för denna procedur) är därför ifrågasatt. Det är ovisst om fynden från SIPPET kan extrapoleras till risken för inhibitorer hos PUP i nuvarande klinisk praxis i EU eftersom behandlingsmodalitet och -intensitet har föreslagits som riskfaktorer för inhibitorutveckling i tidigare studier. Nog så viktigt är att EU-produktresuméerna inte inkluderar modifierad profylax (så som definieras i SIPPET-studien) som en godkänd dosering, och påverkan av den uppenbara obalansen i de ospecificerade övriga kombinationerna av behandlingsmodalitet på SIPPET-fynden är oklar. Därför är det fortfarande oklart om samma differentiella risk för inhibitorutveckling som observerades i SIPPET-studien skulle vara uppenbar i patientpopulationer som behandlats i rutinvård i andra länder där behandlingsmodaliteten (dvs. primär profylax) skiljer sig från den i studien. De ytterligare punkterna för förtydligande som lämnas av SIPPET-författarna klargör inte denna ovisshet till fullo.

Efter att ha beaktat ovannämnda resultat från SIPPET, den publicerade litteraturen och all information som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning, liksom synpunkter som lämnats av experter vid det tillfälliga expertmötet, drog PRAC följande slutsatser:

- Inhibitorutveckling är en identifierad risk med både pdFVIII- och rFVIII-produkter. Även om de kliniska studierna för vissa enskilda produkter har identifierat begränsat med fall av inhibitorutveckling, tenderar dessa att vara små studier med metodologiska begränsningar, eller studier som inte utformats adekvat för att utvärdera denna risk.
- FVIII-produkterna är heterogena, och sannolikheten för olika frekvenser av inhibitorutveckling mellan enskilda produkter kan inte uteslutas.
- Enskilda studier har identifierat ett brett urval av inhibitorutveckling för olika produkter, men den direkta jämförbarheten av studieresultat kan ifrågasättas baserat på olika studiemetoder och patientpopulationer över tid.
- SIPPET-studien utformades inte för att utvärdera risken för inhibitorutveckling för enskilda produkter, och inkluderade ett begränsat antal FVIII-produkter. På grund av heterogenitet mellan produkter finns det en avsevärd ovisshet när det gäller att extrapolera fynden från studier som endast har utvärderat klasseffekter för enskilda produkter, och i synnerhet för produkter (inklusive produkter som godkännts på senare tid) som inte ingår i sådana studier.
- Slutligen noterade PRAC att de flesta studier hittills som utvärderar en differentiell risk för inhibitorutveckling mellan klasser av FVIII-produkter lider av olika potentiella metodologiska

begränsningar och baserat på tillgängliga beaktade data finns det ingen tydlig och konsekvent evidens som tyder på skillnader i relativ risk mellan klasser av FVIII-produkter. Specifikt är fynden från SIPPET-studien, såväl som fynden från de enskilda kliniska studierna och observationsstudierna som ingick i svaren från innehavarna av godkännande för försäljning, inte tillräckliga för att bekräfta några enhetliga och statistiskt och kliniskt meningsfulla skillnader i inhibitorrisk mellan produktklasserna rFVIII och pdFVIII.

Med tanke på ovanstående rekommenderade PRAC följande uppdateringar av avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1 i produktresuméerna liksom av avsnitt 2 och 4 i bipacksedeln för FVIII-produkter som är indicerade för behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili A (medfödd brist på faktor VIII):

- Avsnitt 4.4 i produktresumén bör ändras så att det inkluderar en varning om den kliniska vikten av att övervaka patienter för FVIII-inhibitorutveckling (särskilt varning för de kliniska följderna av inhibitorer med låg jämfört med hög titer).
- När det gäller avsnitt 4.8 och 5.1 i produktresumén noterade PRAC att flera FVIII-produkter för närvarande innehåller referens till data från studieresultat som inte medger en definitiv slutsats angående inhibitorrisken för enskilda produkter. Eftersom evidensen tyder på att alla humana FVIII-produkter medför en risk för inhibitorutveckling bör sådana uttalanden tas bort. Tillgängliga data ger stöd åt en frekvens av FVIII-inhibitorutveckling inom frekvensen "mycket vanliga" och "mindre vanliga" för PUP respektive PTP, och därför rekommenderade PRAC att produktresuméerna skulle anpassas till dessa frekvenser såvida inte andra frekvenser är motiverade av produktspecifika data. För produkter för vilka avsnitt 4.2 innehåller följande uttalande för PUP: "*Tidigare obehandlade patienter. Säkerhet och effekt för { (Läkemedlets) namn} för tidigare obehandlade patienter har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.* >), bör ovannämnda frekvens för PUP inte implementeras. När det gäller avsnitt 5.1 bör alla referenser till inhibitorutvecklingsstudier hos PUP och PTP tas bort såvida inte studierna utfördes i enlighet med en pediatrik undersökningsplan eller studierna tillhandahåller gedigen evidens för en frekvens av inhibitorer hos PUP som är mindre än "*mycket vanliga*" eller för PTP som inte är "*mindre vanliga*" (så som beskrivs i bilagorna till PRAC-utredningsprotokollet).

Vidare beträffande bedömningen av samtliga svar som lämnats in av innehavaren av godkännande för försäljning för susoktokog alfa (Obizur), anser PRAC att resultatet av detta hänskjutningsförfarande enligt artikel 31 inte gäller för denna produkt med tanke på indikationen för Obizur (förvärvat hemofili A på grund av inhibitoriska antikroppar mot endogen FVIII) och den annorlunda målpopulationen.

### **Nytta-riskförhållande**

Baserat på den nuvarande evidensen från SIPPET-studien, såväl som data från de enskilda kliniska studierna och observationsstudierna som ingår i svaren från innehavarna av godkännande för försäljning, och synpunkterna som uttryckts av experter under det tillfälliga expertmötet, enades PRAC om att den nuvarande evidensen inte ger någon klar och konsekvent evidens för några statistiskt och kliniskt meningsfulla skillnader i inhibitorrisk mellan rFVIII- och pdFVIII-produkter. Inga slutsatser kan dras angående någon roll för VWF när det gäller att skydda mot inhibitorutveckling.

Med tanke på att dessa produkter är heterogena utesluter detta inte att enskilda produkter associeras med en ökad risk för inhibitorutveckling i pågående eller framtida PUP-studier.

Enskilda studier har identifierat en stor mängd olika inhibitorfrekvenser hos PUP för olika produkter och SIPPET-studien har inte utformats för att skilja mellan enskilda produkter i varje klass. På grund av mycket olika studiemetoder och patientpopulationer som har studerats över tid, och oförenliga fynd i

olika studier, fann PRAC att den totala evidensen inte ger stöd för en slutsats om att läkemedel med rekombinant faktor VIII som klass utgör en större risk för inhibitorutveckling än klassen som deriveras från plasma.

Dessutom noterade PRAC att flera FVIII-produkter för närvarande i sin produktinformation inkluderar referens till data från studieresultat som inte möjliggör någon definitiv slutsats om inhibitorrisken för enskilda produkter. Eftersom evidensen tyder på att alla humana FVIII-produkter medför en risk för inhibitorutveckling, inom frekvensen "mycket vanliga" och "mindre vanliga" för PUP respektive PTP, rekommenderar PRAC att produktresuméerna ska anpassas till dessa frekvenser såvida inte andra frekvenser är motiverade av produktspecifika data.

Med tanke på ovanstående drog PRAC slutsatsen att nytta-riskförhållandet för faktor VIII-produkter som är indicerade för behandling och profylax av blödning hos patienter med hemofili A (medfödd brist på faktor VIII), fortfarande är gynnsamt förutsatt att de överenskomna ändringarna införs i produktinformationen (avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1 i produktresumén).

## **Förnyad prövning**

Efter antagandet av PRAC:s rekommendation vid PRAC:s möte i maj 2017 opponerade sig en innehavare av godkännande för försäljning (LFB Biomedicaments) mot PRAC:s ursprungliga rekommendation.

Mot bakgrund av de utförliga skälen från innehavaren av godkännandet för försäljning gjorde PRAC en ny bedömning av de tillgängliga uppgifterna i samband med den förnyade prövningen.

### **PRAC:s diskussion om skäl för förnyad prövning**

SIPPET-studien utformades inte för att utvärdera risken för inhibitorutveckling för enskilda produkter och inkluderade ett begränsat antal FVIII-produkter. På grund av heterogenitet mellan produkter, finns det en avsevärd osäkerhet när det gäller att extrapolera fynden från studier som endast har utvärderat klasseffekter till enskilda produkter, och i synnerhet till produkter (inklusive produkter som godkänts på senare tid) som inte ingår i sådana studier. Fynden från SIPPET-studien, såväl som de från de enskilda kliniska studierna och observationsstudierna, är inte tillräckliga för att bekräfta några enhetliga och statistiskt och kliniskt meningsfulla skillnader i inhibitorrisk mellan produktklasserna rFVIII och pdFVIII.

Totalt sett står PRAC fast vid sina slutsatser att standardiserad information om frekvensen för FVIII-produkter hos PUP och PTP bör återspeglas i avsnitt 4.8 i produktresumén, såvida inte något annat frekvensområde för ett specifikt läkemedel påvisas genom gedigna kliniska studier för vilka resultaten skulle sammanfattas i avsnitt 5.1.

### **Expertrådgivning**

PRAC konsulterade ett tillfälligt expertmöte angående vissa av aspekterna som utgjorde en del av de utförliga skälen som inlämnats av LFB Biomedicaments.

Totalt sett gav expertgruppen sitt stöd för PRAC:s initiala slutsatser och höll med om att den föreslagna produktinformationen ger en adekvat nivå av information för att på lämpligt sätt förmedla till förskrivare och patienter att det finns en risk för inhibitorutveckling. Inga ytterligare meddelanden angående riskfaktorer för inhibitorutveckling utöver produktinformationen eller några ytterligare riskminimeringsåtgärder rekommenderades.

Gruppen enades också om att specifika data om frekvens av inhibitorer för varje produkt inte skulle inkluderas i produktresumén eftersom de tillgängliga studierna inte har tillräcklig styrka för att man



ska kunna dra exakta slutsatser om den absoluta frekvensen för varje produkt eller om den relativa inhibitorfrekvensen mellan produkter.

Experterna betonade att samarbete mellan forskare, branschen och tillsynsmyndigheter bör uppmuntras för att samla in harmoniserade data via register.

### **PRAC:s slutsatser**

Sammanfattningsvis, efter den initiala bedömningen och den förnyade prövningen, står PRAC fast vid sin slutsats att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller human plasma-deriverad respektive rekombinant koagulationsfaktor VIII fortfarande är gynnsamt förutsatt att de överenskomna ändringarna införs i produktinformationen (avsnitt 4.4, 4.8 och 5.1 i produktresumén).

PRAC antog en rekommendation den 1 september 2017, vilken sedan beaktades av CHMP (kommittén för humanläkemedel), i enlighet med artikel 107k i direktiv 2001/83/EG.

### **Övergripande sammanfattning av PRAC:s vetenskapliga utvärdering**

Skälen är som följer:

- PRAC beaktade förfarandet enligt artikel 31 i direktiv 2001/83/EG som blev följden av farmakovigilansdata för läkemedel som innehåller human plasma-deriverad respektive rekombinant koagulationsfaktor VIII (se bilaga I och bilaga A).
- PRAC beaktade samtliga data som lämnats in när det gällde risken för inhibitorutveckling för klasserna rekombinant och plasmaderiverad FVIII-produkter hos tidigare obehandlade patienter (PUP). Detta inkluderade publicerad litteratur (SIPPET-studien<sup>6</sup>), data som genererats i enskilda kliniska prövningar och ett flertal observationsstudier som lämnats in av innehavarna av godkännande för försäljning, inklusive data som genererats i stora multicenterkohortstudier, data som lämnats in av de nationella tillsynsmyndigheterna i EU:s medlemsländer liksom svar som lämnats av författarna till SIPPET-studien. PRAC beaktade även underlag som lämnats in av LFB Biomedicaments som bas för deras begäran om förnyad prövning av PRAC-rekommendationen och synpunkterna från två expertmöten den 22 februari respektive den 3 augusti 2017.
- PRAC noterade att SIPPET-studien inte utformats för att utvärdera risken för inhibitorutveckling för enskilda produkter, och inkluderade ett begränsat antal FVIII-produkter totalt. På grund av heterogenitet mellan produkter finns det en avsevärd ovisshet när det gäller att extrapolera fynden från studier som endast har utvärderat klasseffekter till enskilda produkter, och i synnerhet till produkter som inte ingår i sådana studier.
- PRAC beaktade även att studier som hittills utförts är behäftade med ett antal metodologiska begränsningar och när det gäller balans saknas tydlig och enhetlig evidens för att antyda skillnader i relativa risker mellan FVIII-produktklasser baserat på tillgängliga data. Specifikt är fynden från SIPPET-studien, såväl som fynden från de enskilda kliniska studierna och observationsstudierna som ingick i svaren från innehavarna av godkännande för försäljning, inte tillräckliga för att bekräfta några enhetliga och statistiskt och kliniskt meningsfulla skillnader i inhibitorrisk mellan produktklasserna rFVIII och pdFVIII. Med tanke på att dessa produkter är heterogena utesluter detta inte att enskilda produkter associeras med en ökad risk för inhibitorutveckling i pågående eller framtida PUP-studier.

---

<sup>6</sup> Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *The New England Journal of medicine* 2016 May 26;374(21):2054-64

- PRAC noterade att effekten och säkerheten för faktor VIII-produkter så som indiceras i behandlingen av och profylaxen för blödning hos patienter med hemofili A har fastställts. Baserat på tillgängliga data ansåg PRAC att det krävs uppdateringar av produktresumén för FVIII-produkter: avsnitt 4.4 bör ändas till att inkludera en varning om den kliniska vikten av att övervaka patienter avseende FVIII-inhibitorutveckling. När det gäller avsnitt 4.8 och 5.1 noterade PRAC att flera FVIII-produkter för närvarande innehåller referens till data från studieresultat som inte medger en definitiv slutsats angående inhibitorrisken för enskilda produkter. Resultat av kliniska studier som inte är tillräckligt gedigna (t.ex. med metodologiska begränsningar) bör inte återges i produktinformationen för FVIII-produkter. PRAC rekommenderade att produktinformationen ändras enligt detta. Eftersom evidensen tyder på att alla humana FVIII-produkter medför en risk för inhibitorutveckling, inom frekvensen "mycket vanliga" och "mindre vanliga" för PUP respektive PTP, rekommenderade PRAC dessutom att produktinformationen för dessa produkter ska anpassas till dessa frekvenser såvida inte andra frekvenser motiveras av produktspecifika data.

Därför drog PRAC slutsatsen att nytta-riskförhållandet för läkemedel som innehåller human plasma-deriverad respektive rekombinant koagulationsfaktor VIII fortfarande är gynnsamt och rekommenderade ändringarna i villkoren för godkännande för försäljning.

#### **CHMP:s yttrande**

Efter att ha granskat PRAC:s rekommendation instämmer CHMP i PRAC:s övergripande slutsatser och skäl till rekommendation.