

## **Anness IV**

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għall-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq**

## Konkluzjonijiet xjentifiċi

Is-CHMP ikkunsidra r-rakkomandazzjoni tal-PRAC ta' hawn taħt datata l-5 ta' Diċembru 2013 fir-rigward tal-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 għal Kogenate Bayer u Helixate NexGen.

## Sommarju ġenerali tal-valutazzjoni xjentifika ta' Kogenate Bayer u Helixate NexGen

Kogenate Bayer u Helixate NexGen huma fattur VIII *full-length* rikombinanti uman kontra l-emofilja (octocog alfa) prodott fiċ-ċelloli tal-kliewi (BHK) ta' ħamsters trabi. Kogenate Bayer/Helixate NexGen huma indikati għall-kura u l-profilassi ta' fsada f'pazjenti bl-emofilja A (defiċjenza kongenitali tal-fattur VIII). Dawn il-prodotti kienu approvati fl-Unjoni Ewropea fl-04 ta' Awwissu 2000.

L-iżvilupp ta' inibituri kontra FVIII huwa l-aktar komplikazzjoni sinifikanti ta' terapija ta' sostituzzjoni għall-emofilja A. Dawn l-antikorpi jidiżattivaw l-attività prokoagulanti ta' FVIII u jinibixxu r-rispons tal-pazjent għat-terapija ta' sostituzzjoni b'FVIII li jista' jwassal għal fsad ta' periklu għall-ħajja u konsegwenzi serji.

Fl-2006, laqgħa tal-esperti tal-EMA<sup>1</sup> dwar prodotti b'FVIII u l-iżvilupp ta' inibizzjoni kkonkludiet li kien hemm il-ħtieġa li tingabar dejta klinika komparabbli dwar l-immunogeniċità ta' prodotti b'FVIII rikombinanti u li ġejjin mill-plasma bħala għan fit-tul. Bħala konsegwenza, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għal Kogenate Bayer u Helixate NexGen appoġġjaw żewġ registri tal-UE:

- ir-registru RODIN (Riċerka ta' Determinanti tal-Iżvilupp ta' inibituri)/PedNet; u
- ir-registru EUHASS (Sistema Ewropea ta' Sorveljanza tas-Sigurtà tal-Emofilja).

Iż-żewġ registri kienu parti mill-pjan ta' ġestjoni tar-riskju (RMP) tal-prodotti rispettivi.

Ir-riżultati tal-istudju RODIN/PedNet (*S. C. Gouw et al., N. Engl. J. Med. 368, 231 (2013)*) saru disponibbli u deheru jissuġġerixxu li Kogenate Bayer/Helixate NexGen kienu assoċjati ma' riskju akbar ta' żvilupp ta' inibituri f'pazjenti li ma kinux irċevew kura preċedenti (PUPs) meta mqabbla ma' fattur VIII rikombinanti ieħor kontra l-emofilja, wara l-aġġustament għal fatturi li jfixklu.

L-Istitut Federali għall-Vaċċini u l-Bijomedicini (il-Ġermanja) informa lill-Kummissjoni bis-sejbiet fl-1 ta' Marzu 2013. Għalhekk, il-Kummissjoni Ewropea (KE) tat bidu għal proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 u talbet l-Aġenzija tivvaluta d-dejta disponibbli u l-impatt tagħha fuq il-bilanċ tal-benefiċċju-riskju tal-prodotti medicinali kkonċernati u biex tagħti l-opinjoni tagħha dwar jekk l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospizi jew revokati.

## Sigurtà klinika

Il-MAH ipprova dejta dwar l-istudji ta' osservazzjoni msemmija hawn fuq fir-rigward tar-riskju tal-iżvilupp ta' inibituri f'PUPs li qed jirċievu prodotti b'FVIII, inklużi KOGENATE Bayer/Helixate NexGen. Riżultati aġġornati mir-registru EUHASS ġew ipprovduti wkoll.

Il-MAH ipprezenta wkoll dejta minn erba' provi kliniċi ta' intervent u sitt studji ta' osservazzjoni, li investigaw is-sigurtà u l-effikaċja ta' KOGENATE Bayer/Helixate NexGen f'pazjenti bl-emofilja A, inklużi

---

<sup>1</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2009/11/WC500015512.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2009/11/WC500015512.pdf)

I-istudji 200021EU u 100074US f'PUPs u f'pazjenti li rċevew kura minima (MTPS). Dawn l-istudji kienu jew sponsorjati jew appoġġjati mill-MAH.

Fl-aħħarnett b'appoġġ tad-dejta klinika msemmija hawn fuq, il-MAH ipprova dejta dwar il-kwalità fir-rigward tal-proċess ta' manifattura għal Kogenate Bayer u Helixate NexGen.

L-effikaċja ta' Kogenate Bayer/Helixate NexGen hija rikonoxxuta u l-PRAC irreveva d-dejta relatata mal-iżvilupp ta' inibituri f'PUPs u MTPs.

- Studji ta' osservazzjoni

#### Studju RODIN/PedNet

L-għan tal-istudju RODIN/Pednet kien li jeżamina l-iżvilupp ta' inibituri f'PUPs b'emofilja A severa li ngħataw prodotti b'FVIII rikombinanti jew li ġejjin mill-plasma. F'dan l-istudju, l-inkidenza tal-iżvilupp ta' inibituri kienet tvarja minn 28.2% għal 37.7% għall-prodotti kollha b'FVIII. F'pazjenti li ngħataw KOGENATE Bayer/Helixate NexGen, 64 minn 183 żviluppaw inibitur (37.7%), li minnhom, 40 kellhom inibitur b'titru għoli (25.2%).

Analizi post-hoc tal-istudju RODIN uriet li PUPs b'emofilja A severa li ngħataw Kogenate Bayer kienu aktar probabbli li jiżviluppaw inibitur minn dawk li ngħataw fattur VIII rikombinanti ieħor kontra l-emofilja (proporzjon aġġustat tal-periklu, 1.60; 95%-CI: 1.08 -2.37).

#### Studju EUHASS

L-istudju EUHASS ġie stabbilit fl-2008 bħala sistema ta' rappurtar ta' avvenimenti avversi għal pazjenti b'disturbi ta' fsada li ntirtu, inklużi l-Emofilja A, fl-Ewropa.

Il-PRAC irreveva d-dejta preliminari ta' 3 snin. Barra minn hekk, il-PRAC innota aġġornament mid-dejta kontinwa tal-EUHASS, u r-riżultati wrew inkidenza ta' inibituri għal Kogenate Bayer u Helixate Nexgen komparabbli ma' prodotti oħra: għalkemm ma seta' jsir l-ebda aġġustament għall-fatturi ta' riskju magħrufa għall-iżvilupp ta' inibituri minħabba d-disinn tal-istudju, il-PRAC innota li l-95 % CIs tal-istimi tal-punt ta' inkidenza ta' inibituri f'PUPs kienu jikkoinċidu b'mod sostanzjali bejn il-prodotti differenti.

- Provi kliniċi sponsorjati u appoġġati mill-MAH

Ċentri tal-emofilja fl-Ewropa tal-Punent u ċentri ewlenin tal-emofilja fl-Amerika ta' Fuq irreġistraw total ta' 60 PUP/MTP mingħajr inibituri pre-eżistenti f'zewġ studji (200021EU u 100074US).

Dawn iż-żewġ studji ta' intervent saru bħala provi prospettivi u mhux ikkontrollati, għall-kura ta' episodji ta' fsada f'37 PUP u 23 MTP b'FVIII residwu: C < 2 IU/dl. Hamsa minn 37 (14%) PUP u 4 minn 23 (17%) pazjent MTP li rċevew kura b'Helixate NexGen żviluppaw inibituri fi żmien 20 ED (jiem ta' esponiment). Globalment, 9 minn 60 (15%) żviluppaw inibituri. Pazjent wieħed ma setax jinstab biex jiġi segwit u pazjent ieħor żviluppa inibitur b'titru baxx matul is-segwitu ta' wara l-istudju.

Fi studju wieħed ta' osservazzjoni, l-inkidenza tal-iżvilupp ta' inibituri f'pazjenti bl-emofilja A severa li ma kienux irċevew kura preċedenti kienet ta' 64/183 (37.7%) b'Helixate NexGen (segwiti sa 75 jum ta' esponiment).

- Dejta dwar il-kwalità

B'appoġġ tad-dejta klinika msemmija hawn fuq, il-MAH ipprova informazzjoni fir-rigward tal-proċess ta' manifattura (jiġifieri l-kondizzjonijiet ta' tkabbir, purifikazzjoni) ta' Kogenate Bayer/Helixate NexGen u ddiskuta kwalunkwe tibdil li seħħ sa mill-istudji 200021EU u 100074US.

F'dan il-kuntest, il-PRAC innota li Kogenate Bayer u Helixate Nexgen huma tikkettati skont is-saħħa abbaži ta' analiżi ta' tagħqid fuq stadju wieħed, konformi mad-dokumentazzjoni ta' kwalità approvata għall-prodott, u mhux l-analiżi kromogenika skont il-Farmakopeja Ewropea.

Skont il-MAH, mill-Awtorizzazzjonijiet għat-Tqegħid fis-Suq, ġew introdotti 42 bidla fil-proċess tal-manifattura ta' KOGENATE Bayer. Disgħa minn dawn il-bidliet kellhom impatt potenzjali fuq il-formazzjoni ta' inibituri.

Madankollu, id-dejta ppreżentata mill-MAH tindika li m'hemmx tibdil sinifikanti fil-modifiki posttraduzzjonali, fil-profil ta' aggregazzjoni, l-attività specifika jew fl-eċċipjenti mill-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq ta' Kogenate Bayer li maż-żmien seta' jżid ir-riskju għall-iżvilupp ta' inibituri.

Il-PRAC innota li l-parametri kollha kienu skont l-ispeċifikazzjoni u li m'hemm l-ebda korrelazzjoni bejn il-bidliet u l-avvenimenti ta' inibituri.

- Konkluzjonijiet

Il-PRAC ikkunsidra r-riżultati mill-pubblikazzjoni tal-istudju RODIN/PedNet, is-sejbiet preliminari mir-reġistru tas-Sistema Ewropea ta' Sorveljanza tas-Sigurtà tal-Emofilja (EUHASS) u d-dejta kollha disponibbli ppreżentata mill-provi kliniċi, studji ta' osservazzjoni, letteratura ppubblikata kif ukoll dejta dwar il-kwalità għal Kogenate Bayer u Helixate NexGen fir-rigward tar-riskju potenzjali tiegħu għall-iżvilupp ta' inibituri f'pazjenti li ma kienux irċevew kura preċedenti (PUPs) u pazjenti li rċevew kura minima (MTPs).

Il-PRAC kien tal-fehma li d-dejta disponibbli hija konsistenti mal-esperjenza ġenerali li ħafna inibituri jiżviluppaw matul l-ewwel 20 ED u li d-dejta ġenerali ma tipprovdix evidenza li l-prodotti b'fattur VIII ivarjaw minn xulxin f'termini tal-iżvilupp ta' inibituri f'PUPs.

Barra minn hekk, fuq talba mill-PRAC, il-MAH ipprova analiżi tar-riżultati ġenerali dwar l-inċidenza ta' inibituri osservata fid-dawl tad-disinn tal-istudju u l-għażla tal-pazjenti. Il-PRAC innota li l-profil tal-mutazzjoni tal-ġene tal-Fattur VIII ta' din il-popolazzjoni tal-istudju (fl-istudji 200021EU u 100074US) jirrifletti d-distribuzzjoni tipika li tidher f'pazjenti bl-emofilja A severa, li jindika li ma kienx hemm preġudizzju fir-reklutaġġ tal-pazjenti.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-PRAC qabel li l-evidenza attwali ma tikkonfermax żieda akbar fir-riskju tal-iżvilupp ta' antikorpi kontra Kogenate Bayer u Helixate NexGen meta mqabbla ma' prodotti oħra tal-fattur VIII f'PUPs bid-disturb ta' fsada l-emofilja A. Madankollu l-PRAC qies li l-frekwenza għall-iżvilupp ta' inibituri f'PUPs għandha tiġi emendata minn "komuni" għal "komuni ħafna" fis-sezzjoni 4.8 tal-SmPC u rakkomanda wkoll li l-informazzjoni dwar il-prodott tiġi aġġornata b'riżultati mill-istudju RODIN bħala parti mill-attivitajiet ta' rutina ta' minimizzazzjoni tar-riskju.

Il-MAH se jkompli jappoġġja r-reġistru RODIN/PedNet kif ukoll ir-reġistru EUHASS, skont l-obbligi attwali definiti fl-RMP, biex ikompli jiġu investigati l-fatturi ta' riskju individwali għall-iżvilupp ta' inibituri u l-mitigazzjoni tar-riskju f'PUPs. Il-PRAC ma kkonSIDrax li kien hemm il-ħtieġa għall-aġġornament tal-RMP.

## **Bilanċ tal-benefiċċju-riskju**

Wara li nnota dan ta' hawn fuq, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' Kogenate Bayer u Helixate NexGen indikati għall-kura u l-profilassi ta' fsada f'pazjenti bl-emofilja A (defiċjenza kongenitali tal-fattur VIII) jibqa' favorevoli soġġett għat-tibdil fl-informazzjoni dwar il-prodott li jkun sar qbil fuqha.

## **Raġunijiet għall-varjazzjoni fit-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq**

Billi

- II-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004 għal Kogenate Bayer u Helixate NexGen.
- II-PRAC ikkunsidra l-pubblikazzjoni tar-riżultati tal-istudju RODIN/PedNet, is-sejbiet preliminari mir-reġistru tas-Sistema Ewropea ta' Sorveljanza tas-Sigurtà tal-Emofilja (EUHASS) u d-dejta kollha disponibbli pprezentata minn provi kliniċi, studji ta' osservazzjoni, letteratura ppubblikata u dejta dwar il-kwalità għal Kogenate Bayer u Helixate NexGen fir-rigward tar-riskju potenzjali tiegħu għall-iżvilupp ta' inibituri f'pazjenti li ma kienux irċevew kura preċedenti (PUPs).
- II-PRAC innota li l-effikaċja ta' Kogenate Bayer/Helixate NexGen mhijiex iddubitata u, abbażi tad-dejta disponibbli, ikkonkluda li r-riżultati attwali ma jikkonfermawx riskju akbar tal-iżvilupp ta' antikorpi kontra Kogenate Bayer u Helixate NexGen meta mqabbla ma' prodotti oħra tal-fattur VIII f'PUPs bid-disturb ta' fsada l-emofilja A.
- II-PRAC madankollu kkunsidra li fis-sezzjoni 4.8 tal-SmPC, il-frekwenza għall-iżvilupp ta' inibituri f'PUPs għandha tiġi emendata minn "*komuni*" għal "*komuni ħafna*" u rakkomanda wkoll li l-informazzjoni dwar il-prodott għandha tiġi aġġornata biex tirrifletti l-aktar riżultati riċenti mill-istudju RODIN.

II-PRAC għalhekk ikkonkluda li l-bilanċ tal-benefiċċju-riskju ta' Kogenate Bayer u Helixate NexGen indikati għall-kura u l-profilassi ta' fsada f'pazjenti bl-emofilja A (defiċjenza kongenitali tal-fattur VIII) jibqa' favorevoli soġġett għat-tibdil għall-informazzjoni dwar il-prodott miftiehma.

### **Opinjoni tas-CHMP**

Wara d-dispożizzjonijiet taht l-Artikolu 20 tar-Regolament (KE) Nru 726/2004, is-CHMP, wara li kkunsidra r-rakkomandazzjoni tal-PRAC datata l-5 ta' Diċembru 2013 huwa tal-fehma li l-awtorizzazzjonijiet għat-tqeghid fis-suq għal Kogenate Bayer u Helixate NexGen għandhom jiġu varjati kif rakkomandat mill-PRAC. L-emendi lis-sezzjonijiet rilevanti tas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott u fuljett ta' tagħrif huma stabbiliti fl-Annessi I u III.