

Anness II

Konkluzjonijiet xjentifiċi

Konklużjonijiet xjentifiċi

Il-kura ta' emofilja kongenitali bħalissa hija bbażata fuq terapija sostituttiva profilattika jew indipendenti bil-fattur ta' koagulazzjoni VIII (FVIII). B'mod ġenerali, it-terapija sostituttiva FVIII tista' tiġi kkategorizzata f'żewġ klassijiet wiesgħin ta' prodotti: FVIII derivat mill-plażma (pdFVIII) u rikombinanti (rFVIII). Hija awtorizzata firxa wiesgħa ta' prodotti pdFVIII u rFVIII individwali għall-użu fl-Unjoni Ewropea.

Kumplikazzjoni maġġuri tat-terapija FVIII hija l-okkorrenza ta' antikorpi (inibituri) IgG li jinnewtralizzaw l-attività ta' FVIII, u b'hekk jikkawżaw it-telf tal-kontroll tal-fsada. Il-kura ta' pazjenti li żviluppaw inibituri teħtieġ ġestjoni individwali b'attenzjoni u tista' tkun rezistenti għat-terapija.

Il-kura b'kemmi pdFVIII kif ukoll b'rFVIII tista' twassal għall-iżvilupp tal-inibituri (ittestjat bil-metodu ta' Nijmegen tal-assaġġ Bethesda u definit bħala ≥ 0.6 unitajiet Bethesda (BU, Bethesda units) għal inibitur ta' "titre baxx" u > 5 BU għal inibitur ta' "titre għoli").

L-okkorrenza tal-iżvilupp tal-inibituri f'pazjenti ta' emofilja A li jkunu qed jirċievu prodotti FVIII ħafna drabi sseħħ f'pazjenti li ma ġewx ikkurati preċedentement (PUPs, previously-untreated patients) jew f'pazjenti kkurati b'mod minimu (MTPs, minimally treated patients) li għadhom fl-ewwel 50 jum ta' esponiment (EDs, days of exposure) għall-kura. L-inibituri għandhom inqas probabbiltà li jidhru f'pazjenti li jkunu ġew ikkurati preċedentement (PTPs).

Il-fatturi ta' riskju magħrufin għall-iżvilupp tal-inibituri jistgħu jiġu raggruppati f'fatturi relatati mal-pazjent u mal-kura:

- Fatturi ta' riskju relatati mal-pazjent jinkludu t-tip ta' mutazzjoni tal-ġene F8, is-severità tal-emofilja, l-etnicità, storja familjari ta' żvilupp tal-inibituri u possibbilment il-kostituzzjoni ta' HLA-DR (Antigen Lewkoċitarju tal-Bniedem - Relatat ma' antigen D, Human Leukocyte Antigen - antigen D Related).
- Il-fatturi relatati mal-kura jinkludu l-intensità tal-esponiment, in-numru ta' jiem ta' esponiment (EDs), kura indipendenti li toħloq riskju akbar mill-profilassi, partikolarment fil-kuntest ta' sinjali ta' periklu bħal trawma jew kirurġija, u età żgħira fl-ewwel kura li toħloq riskju ogħla.

Għad hemm incertezzi dwar jekk hemmx differenzi sinifikanti fir-riskju ta' żvilupp tal-inibituri bejn tipi differenti ta' prodott ta' sostituzzjoni ta' FVIII. Id-differenzi bejn il-prodotti f'kull klassi FVIII u konsegwentement riskji differenzjali bejn prodotti individwali, huma bijoloġikament plawżibbli. Il-klassi pdFVIII tikkonsisti minn prodotti bi jew mingħajr il-Fattur Von Willebrand (VWF, Von Willebrand Factor) u dawk b'VWF fihom medda ta' livelli VWF. Xi studji sperimentali ssuġġerew irwol għall-VMF fil-protezzjoni ta' epitopi ta' FVIII mir-rikonoxximent minn ċelloli li jipprezentaw antigens, li b'hekk inaqqsu l-immunogeniċità, għalkemm dan jibqa' teoretiku. VWF mhuwiex preżenti f'rFVIII, iżda hemm eterogeneità sinifikanti fil-klassi rFVIII, pereżempju, minħabba l-proċessi differenti ta' manifattura li jintużaw, b'medda vasta ta' prodotti minn manifatturi differenti prodotti matul l-aħħar 20 sena. Dawn il-proċessi differenti ta' manifattura (inkluż il-linji differenti ta' ċelloli li jintużaw biex jinħadmu l-prodotti rFVIII) jistgħu teoretikament iwasslu għal immunogeniċità differenzjali.

F'Mejju 2016, prova open-label, randomizzata kkontrollata bl-għan li tindirizza l-inċidenza ta' inibituri bejn iż-żewġ klassijiet (prodotti pdFVIII vs. rFVIII) ġiet ippubblikata fin-New England Journal of Medicine¹. Din il-prova, magħrufa bħala l-istudju SIPPET ("Stharriġ ta' Inibituri fi Trabi li telqu jimxu Esposti għal Prodotti tal-Plażma, Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers") saret biex tevalwa r-riskju relattiv tal-inibituri f'pazjenti kkurati b'pdFVIII meta mqabbel ma' rFVIII. Din sabet li

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

pazjenti kkurati bi prodotti rFVIII kellhom incidenza ogħla ta' 87 % tal-inibituri kollha minn daww kkurati b'pdFVIII (li kien fih VWF) (proporzjon ta' periklu, 1.87; 95% CI, 1.17 sa 2.96).

Fis-6 ta' Lulju 2016, Paul-Ehrlich-Institut, il-Ġermanja, beda referenza skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE li tirriżulta minn dejta ta' farmakoviġilanza, u talab lill-PRAC biex jivvaluta l-impatt potenzjali tar-riżultati tal-istudju SIPPET fuq l-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq tal-prodotti FVIII relevanti u biex joħroġ rakkomandazzjoni dwar jekk dawn għandhomx jinżammu, jiġu varjati, sospizi jew revokati u jekk għandhomx jiġu implimentata xi miżuri tal-imminizzar tar-riskju. Ir-referenza tiffoka fuq ir-riskju ta' żvilupp tal-inibituri f'PUPs.

Wara l-pubblikazzjoni riċenti dwar l-istudju SIPPET, il-MAHs intalbu jivvalutaw l-impatt potenzjali tar-riżultati ta' dan l-istudju u ta' dejta oħra relevanti dwar is-sigurtà fuq l-iżvilupp tal-inibituri f'PUPs fuq l-MA tal-prodott FVIII tagħhom inkluż kunsiderazzjoni dwar miżuri tal-minimizzazzjoni tar-riskju.

L-awturi ewlenin tal-istudju SIPPET ġew mistiedna wkoll biex iwiegħbu għal lista ta' mistoqsijiet dwar il-metodi u s-sejbiet tal-istudju u biex jipprezentaw il-konklużjonijiet tagħhom fil-laqgħa plenarja tal-PRAC ta' Frar 2017. Biex jasal għall-konklużjoni tiegħu, il-PRAC ikkunsidra wkoll informazzjoni pprezentata mill-awturi ewlenin tal-istudju SIPPET waqt ir-referenza.

Diskussjoni klinika

Studji ta' osservazzjoni ppubblikati

It-tweġibiet tal-MAHs irreferew għal medda ta' studji ta' osservazzjoni ppubblikati (il-CANAL, RODIN, FranceCoag, UKHCDO, fost oħrajn) li fittxew li jevalwaw kwalunkwe riskju differenzjali tal-iżvilupp tal-inibituri bejn il-klassijiet ta' pdFVIII u ta' rFVIII, kif ukoll kwalukwe riskju differenzjali ta' żvilupp tal-inibituri bejn il-prodotti fil-klass rFVIII.

Dawn l-istudji rendew riżultati differenti u huma affettwati mil-limitazzjonijiet tal-istudji ta' osservazzjoni, u b'mod partikolari minn preġudizzju possibbli tal-għażla. Ir-riskju ta' żvilupp tal-inibituri huwa multifattoral (minbarra kwalunkwe riskju speċifiku għall-prodott putattiv), u tali studji mhux dejjem setgħu jiġbru informazzjoni dwar il-kovarjati relevanti u jaġġustaw l-analizzjiet bix-xieraq; il-konfużjoni residwali hija inevitabilment incertezza sinifikanti. Barra minn hekk, maż-żmien kien hemm tibdil fil-proċess ta' manifattura ta' prodotti individwali u tibdil fir-regimens tal-kura bejn iċ-ċentri, għalhekk, tqabbil ta' "oġġetti identiċi" bejn il-prodotti mhux dejjem ikun possibbli. Dawn il-fatturi jagħmlu l-kontroll ta' tali studji u l-interpretazzjoni tar-riżultati ta' sfida.

L-istudju CANAL² ma sab l-ebda evidenza ta' differenza fil-klassi, inkluż prodotti pdFVIII bi kwantitajiet konsiderevoli tal-fattur von Willebrandl; għall-inibituri "klinikament relevanti" il-proporzjon ta' riskju aġġustat kien ta' 0.7 (95% CI 0.4-1.1), u għall-inibituri ta' titre għoli (≥ 5 BU) kien ta' 0.8 (95% CI 0.4-1.3).

L-istudju RODIN/Pednet³ ukoll ma sab l-ebda evidenza ta' differenza fil-klassi fir-riskju ta' inibituri bejn pdFVIII kollha vs rFVIII kollha; għall-inibituri "klinikament relevanti" il-proporzjon ta' riskju aġġustat kien ta' 0.96 (95% CI 0.62-1.49), u għall-inibituri ta' titre għoli (≥ 5 BU/ml) kien ta' 0.95 (95% CI 0.56-1.61). Madankollu, l-istudju sab evidenza ta' riskju miżjud ta' inibituri (kollha u ta' titre għoli) għat-2nd generazzjoni rFVIII octocog alfa (Kogenate FS/Helixate NexGen) meta mqabbel mat-3rd generazzjoni rFVIII octocog alfa (li kien xprunat biss minn dejta għal Advate).

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>

Simili għal RODIN/Pednet, l-istudju UKHCDO sab riskju miżjud sinifikanti ta' inibituri (kollha u ta' titre għoli) għal Kogenate FS/Helixate NexGen (rFVIII tat-2ⁿⁱ generazzjoni) meta mqabbel ma' Advate (rFVIII tat-3^{et} generazzjoni). Għalkemm dan sar mhux sinifikanti meta pazjenti mir-Renju Unit (li ġew inkluzi wkoll fl-istudju RODIN/Pednet) ġew esklużi. Kien hemm ukoll evidenza għal riskju miżjud b'Refacto AF (rFVIII tat-3^{et} generazzjoni ieħor) vs Advate, iżda għall-iżvilupp tal-inibituri kollha biss. Bħall-istudju UKHCDO, l-istudju FranceCoag ukoll ma sab l-ebda riskju miżjud statistikament sinifikanti għal xi prodotti rFVIII vs Advate meta pazjenti Franciżi (fl-istudju RODIN/Pednet ukoll) ġew esklużi.

Oabel ir-referenza attwali, ġie nnutat li l-PRAC kien diġà kkunsidra l-implikazzjonijiet tal-istudji RODIN/Pednet, UKHCDO u FranceCoag għall-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq fl-UE għall-prodotti FVIII. Fl-2013, il-PRAC kien ikkonkluda li s-sejbiet ta' RODIN/Pednet ma kinux robusti biżżejjed biex jappoġġjaw konkluzjoni li Kogenate FS/Helixate NexGen ġie assoċjat ma' riskju miżjud li jiżviluppa inibituri tal-fattur VIII meta mqabbel ma' prodotti oħra. Fl-2016, il-PRAC kien ikkunsidra s-sejbiet tal-metaanalizi tat-tliet studji kollha (l-istudji RODIN/Pednet, UKHCDO u FranceCoag) u għal darb'oħra kkonkluda li l-evidenza li hemm disponibbli attwalment ma tikkonfermax li Kogenate Bayer/Helixate NexGen huwa assoċjat ma' riskju miżjud ta' inibituri tal-fattur VIII, meta mqabbel ma' prodotti tal-fattur VIII rikombinanti oħra f'PUPs.

Studji sponsorjati minn MAH

L-MAHS ipprovdew analiżi ta' żvilupp tal-inibituri ta' titre baxx u għoli f'PUPs b'emofilja A severa (FVIII < 1%) mill-provi kliniċi u l-istudji ta' osservazzjoni kollha li saru bil-prodotti tagħhom, flimkien ma' diskussjoni kritika dwar il-limitazzjonijiet ta' dawn l-istudji.

Id-dejta ġiet minn medda wiesgħa ħafna ta' studji eteroġeni fost il-prodotti u maż-żmien. Ħafna minn dawn l-istudji kienu żgħar u ma kinux imfasslin speċifikament biex jevalwaw ir-riskju ta' inibituri f'PUPs b'emofilja A severa. L-istudji kienu l-aktar ta' fergħa waħda u ma pprovdewx dejta biex iwettqu analiżi komparattiva (jew bejn pdFVIII u rFVIII bħala tqabbil bejn il-klassi, jew fil-klassi rFVIII). Madankollu, l-istimi ġenerali tar-rati tal-inibituri minn dawn l-istudji għal prodotti individwali huma b'mod wiesa' konformi mas-sejbiet minn studji ta' osservazzjoni kbar.

Mill-istudji akbar u aktar relevanti għall-prodotti pdFVIII, ir-rati tal-inibituri osservati (ħafna drabi mhux iddikjarati jekk hux ta' titre għoli jew baxx) varjaw minn 3.5 għal 33 %, b'ħafna madwar 10-25 %. Madankollu, f'ħafna każijiet, ġiet ipprovduta ftit informazzjoni dwar il-metodi, il-popolazzjonijiet tal-pazjent u n-natura tal-inibituri sabiex tiġi vvalutata l-informazzjoni fil-kuntest ta' dejta ppubblikata aktar riċenti. Għal ħafna mill-prodotti rFVIII, hemm disponibbli informazzjoni aktar ġdida u aktar relevanti minn provi kliniċi f'PUPs. Ir-rati tal-inibituri f'dawn l-istudji jvarjaw minn 15 għal 38 % għall-inibituri kollha u 9 għal 22.6 % għall-inibituri ta' titre għoli; jiġifieri fil-medda ta' "komuni ħafna".

Il-PRAC ikkunsidra wkoll riżultati interim ipprezentati mill-MAHs minn studji li għadhom għaddejjin minn CSL (CRD019_5001) u Bayer (Leopold KIDS, 13400, parti B.).

Barra minn hekk, il-PRAC eżamina l-provi kliniċi u l-letteratura xjentifika għal inibituri *de novo* f'PTPs. L-analiżi wriet li l-frekwenza tal-iżvilupp tal-inibituri hija ħafna aktar baxxa f'PTPs meta mqabbla ma' f'PUPs. Id-dejta disponibbli wriet li f'ħafna studji inkluz ir-registru EUHASS (Iorio A, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵), il-frekwenza tista' tiġi kklassifikata bħala "mhux komuni".

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.

L-istudju SIPPET

L-istudju SIPPET kien prova open-label, randomizzata, multiċentrika, multinazzjonali li tinvestiga l-inċidenza ta' allo-antikorpi newtralizzanti f'pazjenti b'emofilja A kongenitali severa (konċentrazzjoni ta' FVIII fil-plażma ta' <1%) b'jew l-użu ta' konċentrati pdFVIII jew rFVIII. Il-pazjenti eliġibbli (<6 snin, irġiel, emofilja severa A, ebda kura preċedenti b'xi konċentrat ta' FVIII jew kura minima biss b'komponenti tad-demem) ġew inklużi minn 42 post. L-eżiti primarji u sekondarji li ġew ivvalutati f'dan l-istudju kienu l-inċidenza tal-inibituri kollha (≥ 0.4 BU/ml) u l-inċidenza ta' inibituri ta' titre għoli (≥ 5 BU/ml), rispettivament.

L-inibituri żviluppaw f'76 pazjent, 50 minnhom kellhom inibituri ta' titre għoli (≥ 5 BU). L-inibituri żviluppaw f'29 mill-125 pazjent ikkurati b'pdFVIII (20 pazjent kellhom inibituri ta' titre għoli) u f'47 mill-126 pazjent ikkurati b'rFVIII (30 pazjent kellhom inibituri ta' titre għoli). L-inċidenza kumulattiva tal-inibituri kollha kienet 26.8% (intervall ta' kunfidenza [CI, confidence interval] ta' 95 %, 18.4 sa 35.2) b'pdFVIII u 44.5 % (CI ta' 95%, 34.7 sa 54.3) b'rFVIII; l-inċidenza kumulattiva ta' inibituri ta' titre għoli kienet 18.6 % (CI ta' 95%, 11.2 sa 26.0) u 28.4 % (CI ta' 95%, 19.6 sa 37.2), rispettivament. F'mudelli ta' rigressjoni Cox għall-end-point primarju tal-inibituri kollha, rFVIII ġie assoċjat ma' inċidenza oġġla ta' 87 % milli pdFVIII (proporzjon ta' riskju, 1.87; CI ta' 95%, 1.17 sa 2.96). Din l-assoċjazzjoni ġiet osservata b'mod konsistenti f'analizi multivarjabbli. Għall-inibituri ta' titre għoli, il-proporzjon ta' riskju kien 1.69 (CI ta' 95%, 0.96 sa 2.98).

Laqgħa ta' grupp ta' esperti ad hoc

Il-PRAC ikkunsidra l-fehmiet espressi mill-esperti waqt laqgħa ad hoc. Il-grupp ta' esperti kien tal-fehma li s-sorsi tad-dejta disponibbli rilevanti ġew ikkunsidrati. Il-grupp ta' esperti ssuġġerixxa li hija meħtieġa aktar dejta sabiex jiġi stabbilit jekk hemmx differenzi klinikament rilevanti fil-frekwenza tal-iżvilupp tal-inibituri bejn prodotti tal-fattur VIII differenti u li, fil-prinċipju, tali dejta għandha tingabar separatament għal prodotti individwali, peress li l-grad tal-immunogeniċità se jkun diffiċli biex jiġi ġeneralizzat fost il-klassijiet tal-prodotti (jiġifieri rikombinanti vs derivati mill-plażma).

L-esperti qablu wkoll li l-grad tal-immunogeniċità ta' prodotti differenti ġie deskritt b'mod adegwat globalment mal-emendi għall-SmPC proposti mill-PRAC li jenfasizzaw ir-relevanza klinika tal-iżvilupp tal-inibituri (b'mod partikolari inibituri ta' titre baxx meta mqabbla ma' ta' titre għoli), kif ukoll il-frekwenza ta' "komuni ħafna" f'PUPs u "mhux komuni" f'PTPs. L-esperti ssuġġerew ukoll studji li setgħu jikkarakterizzaw aktar il-proprjetajiet immunogeniċi tal-prodotti mediċinali tal-fattur VIII (eż. studji mekkanistiċi, ta' osservazzjoni).

Diskussjoni

Il-PRAC ikkunsidra li bħala prova randomizzata prospettiva, l-istudju SIPPET evita bosta mil-limitazzjonijiet tat-tfassil tal-istudji ta' osservazzjoni u dawk ibbażati fuq reġistru li saru s'issa sabiex jiġi evalwat ir-riskju ta' żvilupp tal-inibituri f'PUPs. Madankollu, il-PRAC huwa tal-fehma li hemm xi incertezzi fir-rigward tas-sejbiet tal-istudju SIPPET li jipprekludu l-konklużjoni li hemm riskju oġġla ta' żvilupp tal-inibituri f'PUPs ikkurati bi prodotti rFVIII milli bi prodotti pdFVIII li ġew studjati f'din il-prova klinika, kif iddettaljat hawn taħt:

- L-analizi ta' SIPPET ma tippermettix li jsiru konklużjonijiet speċifiċi għall-prodott peress li din tirrelata biss għal numru żgħir ta' ċerti prodotti FVIII. L-istudju ma tfassalx u ma ġiex fornut biex jiġġenera biżżejjed dejta speċifika għall-prodott u, għalhekk, biex joħroġ xi konklużjonijiet dwar ir-riskju tal-iżvilupp tal-inibituri għal prodotti individwali. B'mod partikolari, 13-il pazjent biss (10% tal-fergħa FVIII) irċievew prodott rFVIII tat-tielet generazzjoni. Madankollu, minkejja n-nuqqas ta' evidenza robusta biex tappoġġja riskji differenzjali bejn prodotti rFVIII, ma

jistgħux jiġu esklużi riskji differenzjali, peress li din hija klassi tal-prodott eteroġena b'differenzi fil-kompożizzjoni u fil-formulazzjonijiet. Għalhekk, hemm grad għoli ta' incertezza madwar l-estrapolazzjoni tas-sejbiet ta' SIPPET għall-klassi kollha rFVIII, partikolarment għal prodotti rFVIII awtorizzati aktar riċentement li ma għew inklużi fi-prova SIPPET.

- L-istudju SIPPET għandu limitazzjonijiet metodoloġiċi, b'incertezza partikolari dwar jekk il-proċess tar-randomizzazzjoni (daqqs tal-blokka ta' 2) setax introduċa preġudizzju tal-għażla fl-istudju.
- Kien hemm ukoll devjazzjonijiet mill-protokoll finali u mill-pjan ta' analiżi statistika. It-tfassib statistiku jinkludi l-fatt li ma għiet ippubblikata l-ebda analiżi primarja speċifikata minn qabel u l-fatt li l-istudju twaqqaf kmieni wara l-pubblikazzjoni tal-istudju RODIN li jindika li Kogenate FS jista' jiġi assoċjat ma' riskju miżjud tal-formazzjoni tal-inibituri. Għalkemm dan ma setax jiġi evitat, terminazzjoni bikrija tal-prova open label tqajjem il-possibbiltà ta' preġudizzju tal-investigatur u zieda tal-probabbiltà li jiġi identifikat effett li mhuwiex preżenti.
- Ir-regimens tal-kura fl-UE huma differenti minn dawk fl-istudju SIPPET. Għalhekk hemm dubji dwar ir-relevanza għall-prattika klinika fl-UE (u għalhekk għall-prodotti sugġetti għal din il-prodeċura). Hemm incertezza dwar jekk is-sejbiet ta' SIPPET jistgħux jiġu estrapolati għar-riskju tal-inibituri f'PUPs fil-prattika klinika attwali fl-UE peress li, fi studji preċedenti, il-modalità u l-intensità tal-kura għew issuġġeriti bħala fatturi ta' riskju għall-iżvilupp tal-inibituri. B'mod importanti, l-SmPCs tal-UE ma jinkludux profilassi modifikata (kif definit fl-istudju SIPPET) bħala pożoloġija awtorizzata, u l-impatt tal-iżbilanċ apparenti fil-kombinazzjonijiet mhux speċifikati oħra tal-modalità tal-kura fuq is-sejbiet ta' SIPPET mhuwiex ċar. Għalhekk, għad hemm incertezza dwar jekk l-istess riskju differenzjali tal-iżvilupp tal-inibituri li għie osservat fl-istudju SIPPET ikunx apparenti fil-popolazzjonijiet tal-pazjenti kkurati f'kura ta' rutina f'pajjiżi oħra fejn il-modalità tal-kura (jiġifieri, profilassi primarja) hija differenti minn dik fl-istudju. Il-punti addizzjonali tal-kjarifika li għew ipprovduti mill-awturi ta' SIPPET ma jsoolvux din l-incertezza b'mod sħiħ.

Meta jiġu kkunsidrati r-riżultati ta' hawn fuq minn SIPPET, il-letteratura ppublikata u l-informazzjoni kollha pprezentata mill-MAHs, kif ukoll il-fehmiet espressi mill-esperti fil-laqgħa ta' esperti *ad hoc*, il-PRAC ikkonkluda li:

- L-iżvilupp tal-inibituri huwa riskju identifikat kemm fi prodotti pFVIII kif ukoll fi prodotti rFVIII. Għalkemm l-istudji kliniċi għal xi prodotti individwali identifikaw numri limitati ta' każi ta' żvilupp tal-inibituri, dawn għandhom tendenza li jkunu studji żgħir b'limitazzjonijiet metodoloġiċi, jew studji li mhumix imfassla b'mod adegwat biex jevalwaw dan ir-riskju.
- Il-prodotti FVIII huma eteroġeni, u l-plawżibbiltà ta' rati differenti ta' żvilupp tal-inibituri bejn prodotti individwali ma tistax tiġi eskluża.
- L-istudji individwali identifikaw medda wiesgħa ta' żvilupp tal-inibituri fost il-prodotti, iżda hemm dubji dwar it-tqabbil dirett tar-riżultati tal-istudju abbażi tad-diversità tal-metodi tal-istudju u l-popolazzjonijiet tal-pazjenti maż-żmien.
- L-istudju SIPPET ma tfassalx biex jevalwa r-riskju ta' żvilupp tal-inibituri għal prodotti individwali, u inkluda numru limitat ta' prodotti FVIII. Minhabba l-eteroġenità fost il-prodotti, hemm incertezza konsiderevoli fl-estrapolar tas-sejbiet tal-istudji li evalwaw biss l-effetti tal-klassi għal prodotti individwali; u partikolarment għal prodotti (inkluż prodotti awtorizzati aktar riċentement) li mhumix inklużi f'tali studji.
- Finalment, il-PRAC innota li s'issa ħafna mill-istudji li jevalwaw riskju differenzjali tal-iżvilupp tal-inibituri bejn il-klassijiet ta' prodotti FVIII huma affettwati minn varjetà ta' limitazzjonijiet

metodoloġiċi potenzjali u abbaži tad-dejta disponibbli kkunsidra li m'hemm l-ebda evidenza ċara u konsistenti biex tissuggerixxi differenzi fir-riskju relattiv bejn il-klassijiet ta' prodotti FVIII. Speċifikament, is-sejbiet mill-istudju SIPPET, kif ukoll dawk mill-provi kliniċi individwali u mill-istudji ta' osservazzjoni inklużi fit-tweġibiet tal-MAH, mhumiex biżżejjed biex jikkonfermaw xi differenza statistikament konsistenti u klinikament sinifikanti fir-riskju ta' inibituri bejn klassijiet tal-prodotti rFVIII u pdFVIII.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-PRAC irrakkomanda l-aġġornamenti tas-sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.1 tal-SmPC kif ukoll tas-sezzjonijiet 2 u 4 tal-Fuljett ta' Tagħrif għall-prodotti FVIII indikati għall-kura u l-profilassi tal-fsada f'pazjenti b'emofilja A (defiċjenza tal-fattur VIII konġenitali) kif ġej:

- Is-sezzjoni 4.4 tal-SmPC għandha tiġi emendata biex tinkludi twissija dwar l-importanza klinika tal-monitoraġġ tal-pazjenti għall-iżvilupp tal-inibituri FVIII (b'mod partikolari twissija dwar il-konsegwenzi kliniċi ta' inibituri ta' titre baxx meta mqabbla ma' ta' titre għoli).
- Fir-rigward tas-sezzjonijiet 4.8 u 5.1 tal-SmPC, il-PRAC innota li diversi prodotti FVIII bħalissa jinkludu referenza għal dejta minn riżultati tal-istudju li ma jippermettux li tinstilet konklużjoni definita dwar ir-riskju ta' inibituri għal prodotti individwali. Peress li l-evidenza tissuggerixxi li l-prodotti FVIII tal-bniedem kollha għandhom riskju ta' żvilupp tal-inibituri, tali dikjarazzjonijiet għandhom jitneħħew. Id-dejta disponibbli tappoġġja frekwenza tal-iżvilupp tal-inibitur FVIII fil-frekwenza ta' "komuni ħafna" u "mhux komuni" għall-PUPs u għall-PTPs rispettivament, għalhekk il-PRAC jirrakkomanda li l-SmPCs għandhom jiġu allinjati ma' dawn il-frekwenzi sakemm ma jiġix iġġustifikat minn dejta speċifika għall-prodott. Għall-prodotti li għalihom sezzjoni 4.2 tinkludi d-dikjarazzjoni li ġejja għall-PUPs: "*Pazjenti li ma ġewx ikkurati preċedentement. Is-sigurtà u l-effikaċja ta' {Isem (ivvintat)} f'pazjenti li ma ġewx ikkurati preċedentement għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda data disponibbli.* >), il-frekwenza ta' hawn fuq għall-PUPs m'għandhiex tiġi implimentata. Fir-rigward tas-sezzjoni 5.1, kwalunkwe referenza għal studji dwar l-iżvilupp tal-inibituri fil-PUPs u fil-PTPs għandha titħassar sakemm l-istudji ma saru f'konformità ma' Pjan ta' Investigazzjoni Pedjatriku jew l-istudji jipprovdu evidenza robusta tal-frekwenza tal-inibituri fil-PUP li hija inqas minn "komuni ħafna" jew għall-PTPs li hija differenti minn "mhux komuni" (kif stipulat fl-hemżiet tal-PRAC AR).

Wara l-valutazzjoni tat-totalità tat-tweġibiet ippreżentati mill-MAH għal susococog alfa (Obizur), il-PRAC huwa tal-opinjoni li l-eżitu ta' din il-proċedura ta' referenza tal-Artikolu 31 ma japplikax għal dan il-prodott fid-dawl tal-indikazzjoni ta' Obizur (emofilja A akkwiziżta minnaħbba antikorpi inibitorji għal FVIII endoġenu) u l-popolazzjoni fil-mira differenti.

II-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju

Abbaži tal-evidenza attwali mill-istudju SIPPET, kif ukoll dejta mill-provi kliniċi individwali u mill-istudji ta' osservazzjoni inklużi fit-tweġibiet tal-MAH, u l-fehmiet espressi mill-esperti tal-laqqgħa ta' esperti *ad-hoc*, il-PRAC qabel li l-evidenza attwali ma tipprovdi evidenza ċara u konsistenti ta' xi differenza statistikament u klinikament sinifikanti fir-riskju ta' inibituri bejn prodotti rFVIII u pdFVIII. Ma tista' tinstilet l-ebda konklużjoni dwar xi rwol ta' VWF biex jipproteġi kontra l-iżvilupp tal-inibituri.

Minħabba li dawn huma prodotti eteroġeni, dan ma jipprekludix li prodotti individwali jiġu assoċjati ma' riskju miżjud ta' żvilupp tal-inibituri fi studji tal-PUP li għadhom għaddejjin jew futuri.

L-istudji individwali identifikaw medda wiesgħa ta' frekwenzi tal-inibituri fil-PUPs fost il-prodotti, u l-istudju SIPPET ma tfassalx biex jagħmel differenzazzjoni bejn prodotti individwali f'kull klassi.

Minħabba l-metodi tal-istudju u l-popolazzjonijiet tal-pazjenti differenti ħafna li ġew studjati maż-

żmien, u s-sejbiet inkosistenti fl-istudji, il-PRAC sab li t-totalità tal-evidenza ma tappoġġjax konklużjoni li mediċini tal-fattur VIII rikombinanti, bħala klassi, tohloq riskju akbar ta' żvilupp tal-inibituri mill-klassi derivata mill-plażma.

Minbarra dan, il-PRAC innota li diversi prodotti FVIII bhalissa, fl-informazzjoni dwar il-prodott tagħhom, jinkludu referenza għal dejta minn riżultati tal-istudju li ma jippermettux konklużjoni definita dwar ir-riskju ta' inibituri għal prodotti individwali. Peress li l-evidenza tissuggerixxi li l-prodotti FVIII tal-bniedem kollha għandhom riskju ta' żvilupp tal-inibituri, fil-frekwenza ta' "komuni ħafna" u "mhux komuni" għall-PUPs u għall-PTPs rispettivament, il-PRAC jirrakkomanda li l-SmPCs għandhom jiġu allinjati ma' dawn il-frekwenzi sakemm ma jiġix iġġustifikat minn dejta speċifika għall-prodott.

Fid-dawl ta' dan ta' hawn fuq, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti tal-Fattur VIII indikati għall-kura u l-profilassi tal-fsada f'pazjenti b'emofilja A (defiċjenza tal-fattur VIII kongenitali), jibqa' favorevoli sugġett għall-bidliet li ntlahaq ftehim dwarhom għall-informazzjoni dwar il-prodott (sezzjoni 4.4, 4.8 u 5.1 tal-SmPC).

Proċedura ta' eżaminazzjoni mill-ġdid

Wara l-adozzjoni tar-rakkomandazzjoni tal-PRAC matul il-laqgħa tal-PRAC ta' Mejju 2017, il-MAH LFB Biomedicaments esprima n-nuqqas ta' qbil tiegħu mar-rakkomandazzjoni inizjali tal-PRAC.

Minħabba r-raġunijiet iddettaljati pprovduti mill-MAH, il-PRAC wettaq valutazzjoni ġdida tad-dejta disponibbli fil-kuntest tal-eżaminazzjoni mill-ġdid.

II-konklużjonijiet tal-PRAC dwar ir-raġunijiet għal eżaminazzjoni mill-ġdid

L-istudju SIPPET ma tfassalx biex jevalwa r-riskju ta' żvilupp tal-inibituri għal prodotti individwali, u inkluda numru limitat ta' prodotti FVIII. Minħabba l-eteroġenità fost il-prodotti, hemm incertezza konsiderevoli fl-estrapolar tas-sejbiet tal-istudji li evalwaw biss l-effetti tal-klassi għal prodotti individwali; u partikolarment għal prodotti (inkluż prodotti awtorizzati aktar riċentement) li mhumiex inklużi f'tali studji. Is-sejbiet mill-istudju SIPPET, kif ukoll dawk mill-provi kliniċi individwali u mill-istudji ta' osservazzjoni, mhumiex biżżejjed biex jikkonfermaw xi differenza statistikament konsistenti u klinikament sinifikanti fir-riskju ta' inibituri bejn klassijiet tal-prodotti rFVIII u pdFVIII.

B'mod globali, il-PRAC iżomm il-konklużjonijiet tiegħu li informazzjoni standardizzata dwar il-frekwenza għal prodotti FVIII fil-PUP u fil-PTP għandha tiġi rifless f'sezzjoni 4.8 tal-SmPC, sakemm ma tintweriex medda ta' frekwenza oħra għal prodott mediċinali speċifiku minn studji kliniċi robusti li r-riżultati tagħhom jingabru fil-qosor f'sezzjoni 5.1.

Konsultazzjoni esperta

Il-PRAC ikkunsidra laqgħa tal-esperti ad hoc dwar xi aspetti li jiffurmaw parti mir-raġunijiet iddettaljati pprezentati minn LFB Biomedicaments.

B'mod globali, il-grupp ta' esperti appoġġja l-konklużjonijiet inizjali tal-PRAC u qabel li l-informazzjoni dwar il-prodott proposta tipprovdri livell adegwat ta' informazzjoni sabiex tiġi kkomunikata b'mod xieraq lil-preskriventi u lil-pazjenti dwar ir-riskju ta' żvilupp tal-inibituri. Ma ġiet irrakkomandata l-ebda komunikazzjoni addizzjonali, dwar il-fatturi ta' riskju għall-iżvilupp tal-inibituri minbarra l-informazzjoni dwar il-prodott jew xi miżuri tal-imminimizzar tar-riskju addizzjonali.

Il-grupp qabel ukoll li dejta speċifika dwar il-frekwenza tal-inibituri għal kull prodott għandha tiġi inkluża fl-SmPC peress li l-istudji disponibbli mhumiex fornuti b'mod adegwat biex joħorġu konklużjonijiet preċiżi dwar il-frekwenza assoluta għal kull prodott jew dwar il-frekwenza relattiva tal-inibituri bejn il-prodotti.

L-esperti enfasizzaw li l-kollaborazzjoni bejn l-akkademja, l-industrija u r-regolaturi għandha tiżdied sabiex tingabar dejta armonizzata permezz tar-reġistri.

Konklużjonijiet tal-PRAC

Bħala konklużjoni, wara l-valutazzjoni inizjali u l-proċedura ta' eżaminazzjoni mill-ġdid, il-PRAC iżomm il-konklużjoni tiegħu li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom il-Fattur ta' koagulazzjoni VIII tal-bniedem derivat mill-plażma u rikombinanti jibqa' favorevoli suġġett għall-bidliet li ntlahaq ftehim dwarhom għall-informazzjoni dwar il-prodott (sezzjoni 4.4, 4.8 u 5.1 tal-SmPC).

Fl-1 ta' Settembru 2017, il-PRAC adotta rakkomandazzjoni li dak iż-żmien giet ikkunsidrata mis-CHMP, skont l-Artikolu 107k tad-Direttiva 2001/83/KE.

Sommarju ġenerali tal-evalwazzjoni xjentifika mill-PRAC

Billi,

- Il-PRAC ikkunsidra l-proċedura skont l-Artikolu 31 tad-Direttiva 2001/83/KE li tirriżulta minn dejta ta' farmakoviġilanza, għall-prodotti mediċinali li fihom il-fattur ta' koagulazzjoni VIII tal-bniedem derivat mill-plażma u rikombinanti (ara Anness I u Anness A).
- Il-PRAC ikkunsidra t-totalità tad-dejta ppreżentata fir-rigward tar-riskju ta' żvilupp tal-inibituri għall-klassijiet ta' prodotti FVIII rikombinanti u derivati mill-plażma, f'pazjenti li ġew ikkurati preċedentement (PUPs). Din inkludiet letteratura ppubblikata (l-istudju SIPPET⁶), dejta ġġenerata fi provi kliniċi individwali u medda ta' studji ta' osservazzjoni ppreżentati mid-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq, inkluż id-dejta ġġenerata fi studji ta' koorti multiċentriċi kbar, dejta ppreżentata mill-awtoritajiet nazzjonali kompetenti tal-Istati Membri tal-UE kif ukoll it-tweġibiet ipprovduti mill-Awturi tal-istudju SIPPET. Il-PRAC ikkunsidra wkoll ir-raġunijiet ippreżentati minn LFB Biomedicaments bħala bażi għat-talba tagħhom għal eżaminazzjoni mill-ġdid tar-rakkomandazzjoni tal-PRAC u l-fehmiet ta' żewġ laqgħat ta' esperti li saru fit-22 ta' Frar u fit-3 ta' Awwissu 2017.
- Il-PRAC innota li l-istudju SIPPET ma tfassalx biex jevalwa r-riskju ta' żvilupp tal-inibituri għal prodotti individwali, u b'kolloxx, inkluda numru limitat ta' prodotti FVIII. Minħabba l-eteroġenità fost il-prodotti, hemm incertezza konsiderevoli fl-estrapolar tas-sejbiet tal-istudji li evalwaw biss l-effetti tal-klassi għal prodotti individwali; u partikolarment għal prodotti li mhumiex inklużi f'tali studji.
- Il-PRAC ikkunsidra wkoll li l-istudji li saru s'issa huma affettwati minn varjetà ta' limitazzjonijiet metodoloġiċi u, dwar il-bilanċ, li m'hemm l-ebda evidenza ċara u konsistenti biex tissuġġerixxi differenzi fir-riskju relattiv bejn il-klassijiet ta' prodotti FVIII abbażi ta' dejta disponibbli. Speċifikament, is-sejbiet mill-istudju SIPPET, kif ukoll dawk mill-provi kliniċi individwali u mill-istudji ta' osservazzjoni inklużi fit-tweġibiet tal-MAH, mhumiex biżżejjed biex jikkonfermaw xi differenza statistikament konsistenti u klinikament sinifikanti fl-iżvilupp tal-inibituri bejn klassijiet tal-prodotti rFVIII u pdFVIII. Minħabba li dawn huma prodotti eteroġeni, dan ma jipprekludix li prodotti individwali jiġu assoċjati ma' riskju miżjud ta' żvilupp tal-inibituri fi studji tal-PUP li għadhom għaddejnin jew futuri.
- Il-PRAC innota li l-effikaċja u s-sigurtà ta' prodotti tal-Fattur VIII kif indikati fil-kura u l-profilassi tal-fsada f'pazjenti b'emofilja A ġew determinati. Abbażi tal-informazzjoni disponibbli, il-PRAC ikkunsidra li huma meħtieġa aġġornamenti tal-SmPC għall-prodotti FVIII: sezzjoni 4.4

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

għandha tiġi emendata biex tinkludi twissija dwar l-importanza klinika tal-monitoraġġ tal-pazjenti għall-iżvilupp tal-inibituri FVIII. Fir-rigward tas-sezzjonijiet 4.8 u 5.1, il-PRAC innota li diversi prodotti FVIII bħalissa jinkludu referenza għal dejta minn riżultati tal-istudju li ma jippermettux konklużjoni definita dwar ir-riskju ta' inibituri għal prodotti individwali. Ir-riżultati ta' studji kliniċi li mhumiex robusti biżżejjed (eż. huma affettwati minn limitazzjonijiet metodoloġiċi) m'għandhomx jiġu riflessi fl-informazzjoni dwar il-prodott ta' prodotti FVIII. Il-PRAC irrakkomanda tibdiliet għall-informazzjoni dwar il-prodott kif xieraq. Minbarra dan, peress li l-evidenza tissuggerixxi li l-prodotti FVIII tal-bniedem kollha għandhom riskju ta' żvilupp tal-inibituri, fil-frekwenza ta' "komuni ħafna" u "mhux komuni" għall-PUPs u għall-PTPs rispettivament, il-PRAC irrakkomanda li l-informazzjoni dwar il-prodott ta' dawn il-prodotti għandha tiġi allinjata ma' dawn il-frekwenzi sakemm ma tiġix iġġustifikata minn dejta speċifika għall-prodott.

Għalhekk, il-PRAC ikkonkluda li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodotti mediċinali li fihom il-Fattur ta' koagulazzjoni VIII tal-bniedem derivat mill-plażma u rikombinanti jibqa' favorevoli u rrakkomanda l-varjazzjonijiet għat-termini tal-awtorizzazzjonijiet għat-tqegħid fis-suq.

Opinjoni tas-CHMP

Wara li eżamina r-rakkomandazzjoni tal-PRAC, is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet u mar-raġunijiet globali tal-PRAC għal rakkomandazzjoni.