



European Medicines Agency
Post-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use

London, 18 October 2005
Doc.Ref. EMEA/331316/2005

EMEA Public Statement

Rivalutazione delle specialità medicinali contenenti Fattore VIII (FVIII) e lo sviluppo di inibitore*

***Advate, Kogenate Bayer/Helixate NexGen, Kogenate/Helixate, Recombinate, ReFacto**

Le specialità medicinali contenenti Fattore VIII Ricombinante (FVIII) sono utilizzate per la prevenzione e il trattamento delle emorragie in pazienti affetti da emofilia A.

Una delle maggiori complicazioni del trattamento è lo scarso controllo delle emorragie legato allo sviluppo di anticorpi contro il Fattore VIII (detti anche 'inibitori'). Il rischio dello sviluppo di inibitori è più elevato nei pazienti con emofilia A di grado severo che nei pazienti con malattia lieve o moderata.

La presenza di inibitori è stata osservata nei pazienti precedentemente non trattati come una naturale risposta del sistema immunitario verso una proteina estranea. Tuttavia, lo sviluppo di inibitori nei pazienti precedentemente trattati (*previously treated patients*, PTPs) poli-trasfusi e stabili può essere dovuto alle caratteristiche di ogni singolo prodotto contenente FVIII .

Prima dell'autorizzazione all'immissione in commercio, le informazioni erano limitate solo allo sviluppo di inibitori nei PTPs, e il monitoraggio doveva essere continuato durante la fase di post autorizzazione, includendo studi post-marketing. Questo monitoraggio ha rivelato un numero maggiore di casi di inibitori nei PTPs con prodotti contenenti Fattore VIII ricombinante (FVIII) rispetto a quanto ci si sarebbe atteso dall'esperienza con prodotti contenenti il fattore VIII di derivazione plasmatica. A seguito di ciò, il Comitato Europeo per i Medicinali ad Uso Umano (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) ha intrapreso una rivalutazione di tutte le specialità medicinali contenenti Fattore VIII ricombinante correntemente autorizzate al fine di stabilire il rischio dello sviluppo di inibitori e identificare se vi fossero differenze tra i prodotti.

La valutazione del CHMP dei prodotti contenenti Fattore VIII includeva i dati derivati da trial clinici, studi post-marketing (inclusi gli studi in corso) e segnalazioni spontanee. La presenza di inibitori nei PTPs è stata documentata per tutte le specialità medicinali contenenti Fattore VIII ricombinante, sebbene la vera incidenza dello sviluppo di inibitori nei PTPs non sia ottenibile dalle segnalazioni spontanee post-marketing.

Non è stato possibile raggiungere una conclusione definitiva sull'incidenza degli inibitori con ciascun prodotto contenente Fattore VIII ricombinante, a seguito delle differenze nei disegni degli studi di sicurezza post marketing, nella definizione di caso, nel regime di trattamento (e.s. episodi di sanguinamento), nelle caratteristiche del paziente, nella metodologia sui saggi per gli inibitori del Fattore VIII e differenze nella durata/follow-up degli studi.

Sulla base dei dati analizzati, il CHMP ha concluso inoltre che non è possibile differenziare il rischio di sviluppo di inibitori nei PTPs tra le specialità medicinali contenenti Fattore VIII ricombinate. Al momento non è noto se i prodotti contenenti Fattore VIII ricombinante siano più immunogenici rispetto a quelli derivati dal plasma.

Pertanto, l'EMA ha deciso di informare i medici e i pazienti che:

- Gli inibitori nei PTPs sono stati riportati per tutti i prodotti contenenti Fattore VIII ricombinante.
- Sulla base dei dati disponibili, non è possibile quantificare e comparare il rischio tra le specialità medicinali contenenti Fattore VIII ricombinante. Sono necessari ulteriori studi.
- I pazienti dovranno continuare la terapia e seguire le raccomandazioni dei loro medici.
- Se l'emorragia non è controllata con le dosi usuali, i pazienti dovranno immediatamente consultare il proprio medico.

Una giornata di lavoro (workshop) è stata programmata nel primo quadrimestre del 2006 per riesaminare lo stato di conoscenza dei prodotti contenenti Fattore VIII e lo sviluppo di inibitori. L'EMA riunirà un gruppo di esperti riconosciuti nel campo, delle varie parti interessate, associazioni di pazienti e autorità regolatorie.

Lo scopo del workshop sarà quello di discutere la standardizzazione dei requisiti, definizioni e metodi da utilizzare negli studi pre-post-marketing nei PTPs e nei pazienti non trattati precedentemente con prodotti contenenti Fattore VIII, dal momento che questi studi costituiscono uno strumento importante per valutare la sicurezza di tali prodotti.

Le conclusioni di questa giornata di lavoro saranno rese disponibili sul sito web dell' EMA.

Per informazioni, prego contattare

Dr Panos Tsintis
Head of Sector Pharmacovigilance and Post-Authorisation
Safety and Efficacy of Medicines