



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

15 settembre 2017
EMA/603417/2017

Medicinali a base di fattore VIII: non esistono evidenze chiare e coerenti di una differenza nell'incidenza di sviluppo di inibitori tra le due classi

EMA conclude la rivalutazione dei medicinali a base di fattore VIII autorizzati nell'UE

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) ha concluso che non esistono evidenze chiare e coerenti di una differenza nell'incidenza dello sviluppo degli inibitori tra le due classi di medicinali a base di fattore VIII: quelli derivati dal plasma e quelli ottenuti con la tecnologia del DNA ricombinante.

La revisione dell'EMA è stata avviata a seguito della pubblicazione dello studio SIPPET (1), che ha concluso che medicinali a base di fattore VIII ricombinante hanno una più alta incidenza di sviluppo di inibitori rispetto ai medicinali derivati dal plasma. La revisione ha riguardato anche altri studi, inclusi studi clinici interventistici e studi osservazionali. Quando tutti i dati sono stati esaminati, essi non hanno fornito chiare evidenze di una differenza nel rischio di sviluppo di inibitori tra le due classi di medicinali.

Il fattore VIII è necessario per consentire al sangue di coagulare normalmente ed è assente nei pazienti con emofilia A. I medicinali a base di fattore VIII sostituiscono il fattore VIII mancante e aiutano a prevenire e controllare il sanguinamento. Tuttavia, il corpo può produrre inibitori come reazione a questi medicinali, in particolare nei pazienti che iniziano il trattamento per la prima volta. Ciò può bloccare l'effetto dei medicinali, rendendo il sanguinamento non più controllabile.

Per effetto delle diverse caratteristiche dei singoli prodotti all'interno delle due classi, l'EMA ha concluso che il rischio di sviluppo di inibitori debba essere valutato per ciascun prodotto individualmente, a prescindere dalla classe. Il rischio per ogni singolo prodotto continuerà ad essere valutato qualora ulteriori evidenze siano disponibili.

Per riflettere le evidenze attualmente disponibili, le informazioni di prodotto saranno aggiornate per includere, ove appropriato, lo sviluppo degli inibitori come un effetto collaterale molto comune nei pazienti precedentemente non trattati e come un effetto collaterale non comune in pazienti precedentemente trattati. Le attuali avvertenze relative allo sviluppo degli inibitori devono essere modificate per evidenziare che la presenza di bassi livelli di inibitori pone a minore rischio di sanguinamento grave rispetto alla presenza di livelli elevati.



Informazioni per i pazienti

- Alcuni pazienti con emofilia A che assumono medicinali a base di fattore VIII producono proteine inibitorie che impediscono a questi farmaci di funzionare correttamente.
- L'EMA ha esaminato i dati per valutare se vi sia una differenza nel rischio di sviluppo di inibitori tra i medicinali a base di fattore VIII prodotti con la tecnologia del DNA ricombinante e quelli estratti dal sangue umano.
- L'EMA ha concluso che non esistono evidenze chiare di una differenza nel rischio di sviluppo di inibitori tra le due classi di medicinali a base di fattore VIII. I pazienti dovrebbero quindi continuare ad utilizzare i medicinali a base di fattore VIII come prescritto dal medico.
- I fogli illustrativi dei medicinali a base di fattore VIII saranno aggiornati ove necessario per riportare che lo sviluppo di inibitori è una evenienza molto comune nei pazienti con emofilia A che non hanno precedentemente ricevuto medicinali a base di fattore VIII ed è non comune nei pazienti già trattati con questi medicinali.
- Pazienti con domande o preoccupazioni devono rivolgersi al medico curante o ad un operatore sanitario

Informazioni per gli operatori sanitari

- Le attuali evidenze non supportano la conclusione di una differenza nel rischio di sviluppo di inibitori tra i medicinali a base di fattore VIII ricombinanti e plasma-derivati e non giustificano nessun cambiamento nella pratica clinica.
- La revisione di EMA dei medicinali a base di fattore VIII ha fatto seguito alla pubblicazione dello studio SIPPET, uno studio clinico randomizzato in cui i pazienti con grave emofilia A precedentemente non trattati sono stati trattati con il fattore VIII derivato dal sangue o ricombinante ed è stato valutato lo sviluppo di inibitori (1). Gli sperimentatori dello studio SIPPET hanno concluso che "i pazienti trattati con il fattore VIII derivato dal plasma contenente il fattore von Willebrand hanno avuto una minore incidenza di inibitori rispetto a quelli trattati con il fattore VIII ricombinante." Questo studio e ulteriori studi clinici e dati da studi osservazionali sono stati esaminati durante la revisione (inclusi gli studi riportati nelle referenze 2-5).
- La revisione ha concluso che i dati non mostravano alcuna differenza statisticamente o clinicamente significativa nel rischio di inibitori tra le classi del fattore VIII. Lo studio SIPPET è stato disegnato per valutare gli effetti di classe e ha incluso un numero limitato di medicinali a base di fattore VIII e la revisione ha ritenuto che i risultati non possono essere estrapolati ai singoli medicinali, in particolare perché molti non sono stati inclusi nello studio.
- Le informazioni di prodotto dei medicinali a base di fattore VIII saranno aggiornate per includere, ove appropriato, lo sviluppo degli inibitori come un effetto collaterale molto comune nei pazienti precedentemente non trattati e come un effetto collaterale non comune in pazienti precedentemente trattati. Le attuali avvertenze relative allo sviluppo degli inibitori saranno modificate per evidenziare che la presenza di bassi livelli di inibitori pone a minore rischio di sanguinamento grave rispetto alla presenza di livelli elevati.

Referenze

La rivalutazione ha esaminato dati provenienti da studi inclusi i seguenti:

1. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *N Engl J Med* (2016), 374:2054-64.
2. Gouw SC et al. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* (2007), 109:4648-54.
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.
4. Iorio A et al. Natural history and clinical characteristics of inhibitors in previously treated haemophilia A patients: a case series. *Haemophilia* (2017), 23:255-63.
5. Fischer K et al. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. *Thromb Haemost* (2015) 113:968-75.

Informazioni sulle precedenti valutazioni dei medicinali a base di fattore VIII effettuate da EMA sono disponibili ai seguenti link:

EMA/108793/20144

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Kogenate_Bayer_and_Helixate_NexGen/human_referral_prac_000022.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f

EMA/PRAC/332348/2016 PRAC

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2016/05/news_detail_002528.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Maggiori informazioni sui medicinali

La revisione interessa tutti i medicinali contenenti Fattore VIII autorizzati nell'Unione Europea. Il Fattore VIII è una proteina coinvolta nel processo di coagulazione e questi medicinali sono usati per aumentare temporaneamente i livelli di questa proteina nei pazienti affetti da emofilia A, aiutando a prevenire e controllare il sanguinamento.

I medicinali contenenti Fattore VIII derivato dal sangue sono estratti dal plasma umano. I medicinali contenenti Fattore VIII ricombinante, al contrario, sono prodotti con una metodica nota come "tecnologia del DNA ricombinante": essi sono prodotti da cellule in cui è stato introdotto un gene (DNA) che rende le cellule capaci di produrre fattore VIII.

I medicinali contenenti Fattore VIII includono prodotti autorizzati con procedura nazionale e centralizzata contenenti i principi attivi: fattore VIII umano della coagulazione, emorotocog alfa, morotocog alfa, octocog alfa, simotocog alfa, susotocog alfa e turotocog alfa.

Maggiori informazioni sulla procedura

La revisione dei medicinali contenenti Fattore VIII è stata avviata il 7 luglio 2016 su richiesta dell'autorità tedesca per i medicinali Paul-Ehrlich- Institute, ai sensi dell' [articolo 31 della Direttiva 2001/83/EC](#).

La revisione è stata condotta dal Comitato di Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), il comitato competente per la valutazione dei problemi di sicurezza per i medicinali ad uso umano, che ha espresso una serie di raccomandazioni.

A seguito della richiesta di un titolare di autorizzazione all'immissione in commercio coinvolto in questa procedura, il PRAC ha riesaminato la raccomandazione iniziale. Le raccomandazioni finali del PRAC sono state trasmesse al Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), responsabile per le questioni riguardanti i medicinali per uso umano, che ha adottato l'opinione definitiva dell'Agenzia.

L'opinione del CHMP sarà ora trasmessa alla Commissione Europea che adotterà nei tempi dovuti una decisione finale legalmente vincolante applicabile a tutti gli Stati Membri dell'Unione Europea. La fase finale della procedura di revisione è l'adozione, da parte della Commissione Europea, di una decisione legalmente vincolante applicabile a tutti gli Stati Membri dell'Unione Europea.