

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

**Helixate NexGen 250 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile**  
**Helixate NexGen 500 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile**  
**Helixate NexGen 1000 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile**  
**Helixate NexGen 2000 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile**  
**Helixate NexGen 3000 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile**

Fattore VIII della coagulazione ricombinante (octocog alfa)

### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Helixate NexGen e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Helixate NexGen
3. Come usare Helixate NexGen
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Helixate NexGen
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### **1. Che cos'è Helixate NexGen e a che cosa serve**

Helixate NexGen contiene il principio attivo Fattore VIII umano ricombinante (octocog alfa).

Helixate NexGen è utilizzato per il trattamento e la profilassi dell'emorragia in adulti, adolescenti e bambini di ogni età con emofilia A (carenza congenita di fattore VIII).

Questa preparazione non contiene il fattore di von Willebrand e perciò non deve essere usata nella malattia di von Willebrand.

Il flaconcino contiene una polvere, anche compattata, di colore da bianco a giallo pallido, e acqua per preparazioni iniettabili da utilizzare per ricostituire il contenuto del flaconcino.

### **2. Cosa deve sapere prima di usare Helixate NexGen**

#### **Non usi Helixate NexGen**

- se è allergico a octocog alfa o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (*elencati al paragrafo 6 e alla fine del paragrafo 2*).
- se è allergico alle proteine murine o di criceto.

Se ha dubbi al riguardo consulti il medico.

#### **Avvertenze e precauzioni**

#### **Faccia particolare attenzione con Helixate NexGen e informi il medico o il farmacista se:**

- lei avvertisse senso di oppressione al torace, sensazione di stordimento, malessere o sensazione di debolezza, oppure senso di instabilità in posizione eretta, potrebbe trattarsi di una improvvisa

reazione allergica rara e grave a questo medicinale (una cosiddetta reazione anafilattica). Se questo avvenisse **sospenda immediatamente la somministrazione del prodotto** e consulti un medico.

la sua emorragia non viene controllata con la sua solita dose di questo medicinale. La formazione di inibitori (anticorpi) è una complicanza nota che può verificarsi durante il trattamento con tutti i medicinali a base di fattore VIII. Gli inibitori, soprattutto a livelli elevati, impediscono al trattamento di agire correttamente e lei o suo figlio sarete sottoposti a un attento monitoraggio per verificare lo sviluppo di questi inibitori. Se Helixate NexGen non mantiene sotto controllo l'emorragia sua o di suo figlio, informi il medico immediatamente.

- lei passa ad altri prodotti a base di fattore VIII ed in precedenza ha sviluppato inibitori contro il fattore VIII, potrebbe verificarsi nuovamente la comparsa dell'inibitore.
- le è stata diagnosticata una malattia del cuore o è a rischio di sviluppare una malattia del cuore.
- necessita di un dispositivo di accesso venoso centrale (CVAD) per la somministrazione di Helixate NexGen. Potrebbe essere a rischio di complicanze correlate al CVAD, comprendenti infezioni locali, presenza di batteri nel sangue (batteriemia) e formazione di un coagulo nel vaso sanguigno (trombosi) nel quale è stato inserito il catetere.

Il medico potrebbe effettuare dei test per valutare se la dose somministrata del medicinale è tale da fornire livelli adeguati di fattore VIII.

#### **Altri medicinali e Helixate NexGen**

Non sono note interazioni con altri medicinali. Tuttavia, informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

#### **Bambini e adolescenti**

Le avvertenze e precauzioni elencate si applicano a pazienti di tutte le fasce di età, adulti e bambini.

#### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Non esiste esperienza riguardo alla fertilità o sull'uso di Helixate NexGen durante la gravidanza e l'allattamento.

Quindi, se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di usare questo medicinale. È improbabile che Helixate NexGen abbia impatto sulla fertilità dei pazienti di sesso maschile o femminile, poiché il principio attivo è presente naturalmente nell'organismo.

#### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Non è stato osservato alcun effetto sulla capacità di guidare veicoli o di azionare macchinari.

#### **Helixate NexGen contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, ed è pertanto da considerarsi essenzialmente "privo di sodio".

#### **Documentazione**

Si raccomanda di annotare il nome e il numero di lotto del medicinale ogni volta che usa Helixate NextGen.

### **3. Come usare Helixate NexGen**

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente quanto riportato in questo foglio o le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

### *Trattamento del sanguinamento*

Il medico calcolerà la dose di questo medicinale e quanto frequentemente lo deve usare per ottenere il livello necessario di attività del fattore VIII nel sangue. Il medico dovrà adattare la quantità di medicinale da somministrare e la frequenza di somministrazione alle sue esigenze individuali. La quantità di Helixate NexGen che lei dovrà usare e la frequenza delle somministrazioni dipendono da diversi fattori quali:

- il suo peso
- la gravità della sua emofilia
- la localizzazione e la gravità dell'emorragia
- se ha sviluppato inibitori del fattore VIII e in quale quantità
- i livelli richiesti di fattore VIII.

### *Prevenzione del sanguinamento*

Se sta usando Helixate NexGen per prevenire le emorragie (profilassi) il medico calcolerà la dose per lei. Questa risulterà generalmente nell'intervallo da 20 a 40 UI di octocog alfa per kg di peso corporeo, somministrate ogni 2 o 3 giorni. Tuttavia in alcuni casi, specialmente per i pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli più brevi o dosi più elevate.

### *Esami di laboratorio*

E' vivamente raccomandato che le vengano effettuati appropriati esami di laboratorio del plasma a intervalli regolari, al fine di garantire che siano raggiunti e vengano mantenuti livelli di fattore VIII adeguati. In particolare nel caso di interventi chirurgici maggiori, deve essere effettuato un attento monitoraggio della terapia sostitutiva per mezzo delle analisi della coagulazione.

### *Uso nei bambini e adolescenti*

Helixate NexGen può essere usato nei bambini di tutte le fasce di età.

### *Se il sanguinamento non viene controllato*

Nel caso in cui il fattore VIII nel suo plasma non raggiunga i livelli attesi, oppure se l'emorragia non è sotto controllo dopo una dose apparentemente adeguata, può essere che lei abbia sviluppato inibitori del fattore VIII. Questa ipotesi dev'essere verificata da un medico esperto.

Se ha l'impressione che l'effetto di questo medicinale sia troppo forte o troppo debole, si rivolga al medico.

### *Pazienti con inibitori*

Se è stato informato dal medico che lei ha sviluppato degli inibitori del fattore VIII è possibile che lei abbia bisogno di una maggiore quantità di questo medicinale per controllare l'emorragia. Se tale dose non fosse sufficiente per controllare il sanguinamento, il medico potrà considerare l'opportunità di somministrarle un prodotto aggiuntivo, un concentrato di fattore VIIa o un concentrato (attivato) del complesso della protrombina.

Questi trattamenti devono essere prescritti da medici con esperienza nella cura di pazienti con emofilia A. Chieda al medico se desidera avere ulteriori informazioni su questo argomento.

Non aumenti la dose di questo medicinale che lei usa per controllare l'emorragia senza aver consultato il medico.

### *Durata del trattamento*

Il medico le dirà con quale frequenza e a quali intervalli di tempo deve esserle somministrato questo medicinale.

Di solito, la terapia sostitutiva con Helixate NexGen è un trattamento a vita.

### **Come viene somministrato Helixate NexGen**

Questo medicinale deve essere iniettato in vena, per 2-5 minuti, in base al volume totale e al grado di benessere e dovrà essere utilizzato entro 3 ore dopo la ricostituzione.

### *Come viene preparato Helixate NexGen per la somministrazione*

Usi unicamente i materiali forniti con ogni confezione di questo medicinale. Se questi componenti non potessero essere utilizzati, si rivolga al medico. Se qualsiasi componente della confezione risultasse aperto o danneggiato, non deve essere utilizzato.

Il medicinale ricostituito deve essere filtrato prima della somministrazione per rimuovere il materiale corpuscolato eventualmente presente nella soluzione. **Per la filtrazione**, utilizzi l'adattatore Mix2Vial.

Questo medicinale **non** deve essere miscelato con altre soluzioni per infusione. Non utilizzi soluzioni contenenti particelle visibili o che sono torbide. Segua scrupolosamente le indicazioni fornite dal medico ed utilizzi le **istruzioni dettagliate per la ricostituzione e la somministrazione fornite alla fine di questo foglio illustrativo**.

### **Se usa più Helixate NexGen di quanto deve**

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio di fattore VIII della coagulazione ricombinante. Se ha usato più Helixate NexGen di quanto avrebbe dovuto, informi il medico.

### **Se dimentica di usare Helixate NexGen**

- Proceda immediatamente con la somministrazione successiva e continui a intervalli regolari come consigliato dal medico.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

### **Se vuole interrompere il trattamento con Helixate NexGen**

Non interrompa la terapia con Helixate NexGen 250 UI senza consultare il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Gli effetti indesiderati più **gravi** sono le **reazioni di ipersensibilità** o lo shock anafilattico (effetto indesiderato raro).

Se si verificano reazioni allergiche o anafilattiche, l'iniezione/infusione deve essere **interrotta immediatamente**. **Consulti immediatamente il medico**.

Per i bambini non trattati in precedenza con medicinali a base di fattore VIII, la formazione di anticorpi inibitori (vedere paragrafo 2) può essere molto comune (più di 1 paziente su 10); tuttavia, nei pazienti che hanno ricevuto un trattamento precedente con il fattore VIII (più di 150 giorni di trattamento) il rischio è non comune (meno di 1 paziente su 100). Se ciò accade il medicinale suo o di suo figlio potrebbe smettere di agire correttamente e lei o suo figlio potrebbe riscontrare un'emorragia persistente. Se ciò accade, deve contattare il medico immediatamente.

### **Altri possibili effetti indesiderati:**

**Comune** (può interessare fino a 1 utilizzatore su 10):

- eruzione cutanea / eruzione cutanea pruriginosa
- reazioni locali nel punto in cui ha iniettato il medicinale (ad es. sensazione di bruciore, rossore temporaneo)

**Raro** (può interessare fino a 1 utilizzatore su 1.000):

- reazioni di ipersensibilità, comprese reazioni allergiche improvvise e gravi (che possono comprendere eruzione cutanea, nausea, orticaria generalizzata, angioedema, brividi, vampate, mal di testa, letargia, respiro sibilante o difficoltà a respirare, irrequietezza, tachicardia, formicolio o shock anafilattico, ad es. oppressione toracica/sensazione generale di malessere, capogiro e nausea, leggero abbassamento della pressione che può darle la sensazione di mancamento in posizione eretta)
- febbre

**Non nota** (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

- disgeusia (gusto alterato)

Se nota alcuni dei seguenti sintomi durante l'iniezione/infusione:

- oppressione al torace/sensazione generale di malessere
- senso di instabilità
- leggera ipotensione (lieve riduzione della pressione sanguigna che può darle la sensazione di debolezza in posizione eretta)
- nausea

questi sintomi possono rappresentare un precoce avvertimento di ipersensibilità e reazione anafilattica. Se si verificano reazioni allergiche o anafilattiche si deve **interrompere immediatamente** l'iniezione/infusione. **Consulti immediatamente il medico.**

### **Reazioni di ipersensibilità**

Durante gli studi clinici, nessun paziente ha sviluppato titoli anticorpali clinicamente rilevanti specifici nei confronti della quantità in tracce di proteine murine e proteine di criceto presenti nella preparazione. In pazienti particolarmente predisposti, esiste la possibilità di reazioni allergiche a sostanze contenute in questo medicinale, ad es. proteine murine e di criceto presenti in tracce.

### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V**.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Helixate NexGen**

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Tenere i flaconcini nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Prima della data di scadenza indicata sull'etichetta, il medicinale confezionato può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25°C) per un periodo di tempo limitato di 12 mesi. In questo caso la validità del medicinale terminerà alla fine del periodo di 12 mesi o alla data di scadenza riportata sul flaconcino, a seconda di quale data sia anteriore. Lei dovrà, quindi, annotare la nuova data di scadenza sulla parte superiore della confezione.

**Non** refrigerare la soluzione dopo ricostituzione. La soluzione ricostituita deve essere usata entro 3 ore. Questo prodotto deve essere usato una sola volta, la soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

**Non** usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulle etichette e sulla scatola. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

**Non** usi questo medicinale se nota particelle visibili o se la soluzione è torbida.

**Non** getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Helixate NexGen**

#### *Polvere*

Il principio attivo è il fattore VIII umano della coagulazione (octocog alfa) prodotto mediante la tecnologia del DNA ricombinante. Ciascun flaconcino di Helixate NexGen ha un contenuto nominale di 250, 500, 1000, 2000 o 3000 UI di octocog alfa.

Gli **altri** componenti sono glicina, sodio cloruro, calcio cloruro, istidina, polisorbato 80 e saccarosio (*vedere fine del paragrafo 2*).

#### *Solvente*

Acqua per preparazioni iniettabili.

### **Descrizione dell'aspetto di Helixate NexGen e contenuto della confezione**

Helixate NexGen 250 UI viene fornito come polvere e solvente per soluzione iniettabile ed è una polvere secca, o compattata, di colore da bianco a giallo pallido. Dopo ricostituzione la soluzione è limpida. I dispositivi per la ricostituzione e la somministrazione vengono forniti con ogni confezione di questo medicinale.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

### **Produttore**

Bayer HealthCare Manufacturing S.r.l.  
Via delle Groane 126  
20024 Garbagnate Milanese (MI)  
Italia

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

CSL Behring N.V.  
Tél/Tel: +32-(0)15 28 89 20

**България**

Novimed Ltd.  
Тел. + 359 2 850 86 17

**Česká republika**

CSL Behring s.r.o.  
Tel: + 420 702 137 233

**Danmark**

CSL Behring AB  
Tlf: +46-(0)8-54496670

**Deutschland**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49-(0)69-30584437

**Eesti**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49-(0)69-30584437

**Ελλάδα**

CSL Behring ΕΠΕ,  
Τηλ: +30-210 7255 660

**España**

CSL Behring, S. A.  
Tel: +34 93 367 1870

**France**

CSL Behring S.A.  
Tél: +33-(0)1-53585400

**Hrvatska**

PharmaSwiss d.o.o.  
Tel: +385 (1) 631-1833

**Ireland**

CSL Behring UK Limited  
Tel: +44(0)1444 447405

**Ísland**

CSL Behring AB  
Simi: +46-(0)8-54496670

**Italia**

CSL Behring S.p.A.  
Tel: +39-02-34964200

**Κύπρος**

CSL Behring ΕΠΕ,  
Τηλ: +30-210 7255 660

**Latvija**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49-(0)69-30584437

**Lietuva**

CSL Behring GmbH  
Tel: +49-(0)69-30584437

**Luxembourg/Luxemburg**

CSL Behring N.V.  
Tél/Tel: +32-(0)15 28 89 20

**Magyarország**

CSL Behring KFT  
Tel: +36-1-213 4290

**Malta**

AM Mangion Ltd.  
Tel: +356 2397 6333

**Nederland**

CSL Behring BV  
Tel: +31-(0) 85 111 96 00

**Norge**

CSL Behring AB  
Tlf: +46-(0)8-54496670

**Österreich**

CSL Behring GmbH  
Tel: +43-(0)1-80101-2463

**Polska**

CSL Behring sp. z o.o.  
Tel: +48 22 213 22 65

**Portugal**

CSL Behring, Lda.  
Tel: +351-21-7826230

**România**

Prisum International Trading srl  
Tel: +40 21 322 01 71

**Slovenija**

MediSanus d.o.o.  
Tel: +386 1 25 71 496

**Slovenská republika**

CSL Behring s.r.o.  
Tel: +421 911 653 862

**Suomi/Finland**

CSL Behring AB  
Puh/Tel: +46-(0)8-54496670

**Sverige**

CSL Behring AB  
Tel: +46-(0)8-54496670

**United Kingdom**



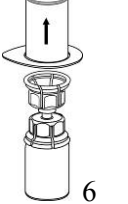



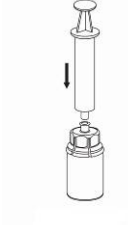
CSL Behring UK Limited  
Tel: +44(0)1444 447405

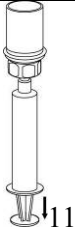

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.



**Istruzioni dettagliate per la ricostituzione e la somministrazione di Helixate NexGen con l'adattatore Mix2Vial:**

1. Lavare accuratamente le mani usando sapone ed acqua calda.	
2. Riscaldare tra le mani entrambi i flaconcini chiusi finchè non si raggiunga una temperatura adeguata (ma che non deve superare i 37 °C).	
3. Prima di aprire la confezione del Mix2Vial, assicurarsi che le capsule di chiusura del flaconcino del solvente e del flaconcino con il medicinale siano rimosse e che i tappi siano trattati con una soluzione antisettica che consente di eliminare l'umidità.	
4. Aprire la confezione del Mix2Vial staccando la pellicola. Non rimuovere il Mix2Vial dall'involucro!	
5. Collocare il flaconcino del solvente su una superficie piana e pulita e tenere fermo il flaconcino. Tenere il Mix2Vial all'interno dell'involucro e spingere finchè la punta blu dell'adattatore non penetri nel tappo in gomma del flaconcino del solvente.	
6. Rimuovere accuratamente l'involucro del Mix2Vial afferrandolo sul bordo e tirando verticalmente verso l'alto. Assicurarsi di togliere solo l'involucro e non il dispositivo Mix2Vial.	
7. Collocare il flaconcino con il medicinale su una superficie piana e solida. Capovolgere il flaconcino con il solvente connesso all'adattatore Mix2Vial e spingere la punta trasparente dell'adattatore verso il basso, nel tappo del flaconcino contenente il medicinale. Il solvente fluirà automaticamente verso il flaconcino con il medicinale.	
8. Con una mano afferrare il prodotto dalla parte del Mix2Vial e con l'altra mano tenere la parte del flaconcino del solvente e svitare attentamente in senso antiorario il dispositivo nei suoi due componenti. Eliminare il flacone del solvente con l'adattatore Mix2Vial blu attaccato.	
9. Ruotare alternativamente ma con delicatezza il flacone del prodotto con l'adattatore del solvente attaccato finchè la sostanza non si sia completamente disciolta. Non agitare. Controllare attentamente la presenza di particelle o la mancata trasparenza della soluzione prima della somministrazione. Non utilizzare soluzioni contenenti particelle visibili o che siano torbide.	
10. Aspirare l'aria con una siringa sterile. Con il flacone del medicinale in posizione verticale collegare la siringa al Luer Lock del Mix2Vial avvitandola in senso orario. Iniettare l'aria nel flaconcino con il medicinale.	

<p>11. Mantenendo lo stantuffo della siringa premuto, capovolgere il sistema a testa in giù ed aspirare il contenuto con una siringa tirando indietro lentamente lo stantuffo.</p>	
<p>12. Ora la soluzione è trasferita nella siringa, tenere saldamente il corpo della siringa (tenendo lo stantuffo rivolto verso il basso) e staccare l'adattatore trasparente Mix2Vial dalla siringa svitandolo in senso antiorario. Tenere la siringa in posizione verticale e spingere lo stantuffo finché non ci sia più aria residua nella siringa.</p>	
<p>13. Applicare al braccio un laccio emostatico.</p>	
<p>14. Determinare il punto di iniezione e pulire la pelle con un tampone imbevuto di alcool.</p>	
<p>15. Inserire l'ago in vena e assicurare il set per l'iniezione in vena con un cerotto.</p>	
<p>16. Lasciare fluire il sangue all'estremità aperta del set per l'iniezione e collegare la siringa con la soluzione. Assicurarsi che il sangue non entri nella siringa.</p>	
<p>17. Rimuovere il laccio emostatico.</p>	
<p>18. Infondere la soluzione in vena nell'arco di 2-5 minuti, controllando la posizione dell'ago. La velocità di infusione deve basarsi sul suo stato di benessere, ma non deve superare i 2 mL al minuto.</p>	
<p>19. Se è necessario somministrare una dose ulteriore, usare una nuova siringa con il medicinale ricostituito come descritto sopra.</p>	
<p>20. Se non è richiesta una dose aggiuntiva, rimuovere il set per l'infusione in vena e la siringa. Tenere premuto un tampone asciutto sul sito dell'iniezione per circa 2 minuti, tenendo il braccio disteso. Infine, applicare una piccola medicazione compressiva sul sito d'iniezione ed eventualmente un cerotto.</p>	

**Allegato IV**

**Conclusioni scientifiche**

Agenzia Italiana del Farmaco

## Conclusioni scientifiche

Attualmente il trattamento dell'emofilia congenita si basa su terapia profilattica o terapia sostitutiva con fattore VIII della coagulazione (FVIII) su richiesta. La terapia sostitutiva con fattore VIII può essere categorizzata, in generale, in due grandi classi di prodotti: fattore VIII derivato dal plasma (pdFVIII) e ricombinante (rFVIII). Nell'Unione europea, è autorizzato l'uso di una vasta gamma di singoli prodotti a base di pdFVIII e rFVIII.

Una complicazione maggiore della terapia a base di FVIII consiste nella comparsa di alloanticorpi IgG (inibitori) che neutralizzano l'attività del FVIII, causando una perdita del controllo dell'emorragia. Il trattamento di pazienti che hanno sviluppato tali inibitori richiede un'attenta gestione individuale poiché possono rivelarsi resistenti alla terapia.

Un trattamento con entrambi pdFVIII e rFVIII può portare allo sviluppo di inibitori (testati con il metodo Nijmegen del saggio Bethesda e definiti come  $\geq 0,6$  unità Bethesda (BU) per un inibitore "a basso titolo" e  $>5$  BU per un inibitore "ad alto titolo").

La comparsa di sviluppo di inibitori nei pazienti con emofilia A, cui sono stati somministrati prodotti a base di FVIII, si verifica principalmente in pazienti non trattati in precedenza (previously-untreated patients, PUP) o in pazienti minimamente trattati (minimally treated patients, MTP) che rientrano ancora nei primi 50 giorni di esposizione al trattamento. Gli inibitori hanno meno probabilità di manifestarsi nei pazienti precedentemente trattati (previously-treated patients, PTP).

I fattori di rischio noti per lo sviluppo di inibitori possono essere raggruppati in fattori correlati al trattamento e fattori correlati al paziente.

- I fattori di rischio correlati al paziente comprendono: tipo di mutazione del gene F8, gravità dell'emofilia, etnia, anamnesi familiare per lo sviluppo di inibitori e possibile formazione di HLA-DR (antigene leucocitario umano - correlato ad antigene D).
- I fattori di rischio correlati al trattamento comprendono: intensità dell'esposizione, numero di giorni di esposizione, trattamento su richiesta che rappresenta un rischio maggiore rispetto alla profilassi, in particolare nell'ambito di segnali premonitori quali trauma o intervento chirurgico, e la giovane età al primo trattamento, che rappresenta un rischio più elevato.

Se vi siano notevoli differenze nel rischio di sviluppo di inibitori tra i diversi tipi di prodotti sostitutivi del FVIII rimane un'area di incertezza. Da un punto vista biologico, sono plausibili le differenze tra prodotti all'interno di ciascuna classe di FVIII e, di conseguenza, i rischi differenziati tra i singoli prodotti. La classe pdFVIII consiste di prodotti con o senza fattore di von Willebrand (FvW) e quelli che ce l'hanno ne contengono vari livelli. Alcuni studi sperimentali hanno suggerito un ruolo per il FvW che consiste nel proteggere gli epitopi del FVIII dal riconoscimento da parte delle cellule presentanti l'antigene, riducendo così l'immunogenicità, sebbene questo rimanga teorico. Il FvW non è presente nel rFVIII, ma vi è una notevole eterogeneità all'interno della classe rFVIII dovuta, per esempio, ai vari processi di produzione utilizzati, da cui l'ampia gamma di prodotti provenienti da svariati produttori nell'arco degli ultimi 20 anni. Questi vari processi produttivi (includere le linee cellulari differenti utilizzate per progettare i prodotti a base di rFVIII) possono in teoria comportare un'immunogenicità differenziata.

Nel maggio 2016 fu pubblicata sulla rivista "New England Journal of Medicine" una sperimentazione controllata randomizzata in aperto che si era proposta di trattare l'incidenza degli inibitori tra le due classi (i prodotti a base di pdFVIII rispetto a quelli a base di rFVIII)<sup>1</sup>. Questa sperimentazione, nota come lo studio SIPPET (Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers), fu condotta per valutare il rischio relativo degli inibitori in pazienti trattati con pdFVIII rispetto a rFVIII. È emerso che i pazienti trattati con prodotti a base di rFVIII presentavano un'incidenza più alta

<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

dell'87 % di tutti gli inibitori rispetto a quelli trattati con prodotti a base di pdFVIII (che contenevano FvW) (rapporto di rischio, 1,87, 95 % IC, da 1,17 a 2,96).

Il 6 luglio 2016, il Paul-Ehrlich-Institut, Germania ha avviato un deferimento ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE, risultante dai dati di farmacovigilanza, e ha fatto richiesta al PRAC di valutare il potenziale impatto dei risultati dello studio SIPPET sulle autorizzazioni all'immissione in commercio dei prodotti in questione a base di FVIII e di formulare una raccomandazione sul mantenimento, la variazione, la sospensione o la revoca delle stesse e sull'attuazione di eventuali attività di minimizzazione del rischio. Il deferimento riguarda il rischio di sviluppo di inibitori nei PUP.

A seguito della recente pubblicazione dello studio SIPPET, i titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio sono stati invitati a verificare il potenziale impatto dei risultati di questo studio e altri dati relativi alla sicurezza in merito allo sviluppo di inibitori nei PUP in riferimento all'autorizzazione all'immissione in commercio del loro prodotto a base di FVIII, tenendo conto anche delle attività di minimizzazione del rischio.

Inoltre, gli autori principali dello studio SIPPET sono stati invitati a rispondere a una serie di domande riguardanti le metodologie e i risultati dello studio e a presentare le loro conclusioni alla riunione plenaria del PRAC del febbraio 2017. Le informazioni fornite dagli autori principali dello studio SIPPET nel corso del deferimento sono state anche prese in considerazione dal PRAC nella formulazione della conclusione.

## **Discussione clinica**

### *Studi osservazionali pubblicati*

Le risposte dei titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno fatto riferimento a una serie di studi osservazionali pubblicati (tra cui il CANAL, il RODIN, il FranceCoag, l'UKHCDO) che hanno cercato di esaminare eventuali rischi differenziati di sviluppo di inibitori tra le classi di pdFVIII e rFVIII, nonché tra i prodotti all'interno della classe di rFVIII.

Questi studi hanno prodotto risultati diversi e risentono dei limiti propri degli studi osservazionali, in particolare della possibile distorsione da selezione. Il rischio di sviluppo di inibitori è multifattoriale (oltre a qualsiasi presunto rischio specifico al prodotto) e tali studi non sono sempre stati in grado di raccogliere informazioni su covariate pertinenti e, di conseguenza, di adeguare le analisi; i restanti fattori di confondimento sono inevitabilmente un'incertezza considerevole. Inoltre, nel tempo vi sono stati cambiamenti nel processo di produzione dei singoli prodotti e cambiamenti nei regimi terapeutici tra i centri, pertanto non sono sempre possibili confronti "omogenei" tra i prodotti. Questi fattori rendono difficile il controllo di tali studi e l'interpretazione dei risultati.

Lo studio CANAL<sup>2</sup> non ha riscontrato alcuna prova di una differenza di classe, inclusi i prodotti a base di pdFVIII contenenti quantità notevoli di fattore di von Willebrand; per gli inibitori " clinicamente rilevanti", il rapporto di rischio adeguato è stato di 0,7 (95 % IC 0,4-1,1) e per gli inibitori ad alto titolo ( $\geq 5$  BU) è stato di 0,8 (95 % IC 0,4-1,3).

Anche lo studio RODIN/Pednet<sup>3</sup> non ha trovato alcuna prova di una differenza di classe nel rischio di inibitori tra tutti i pdFVIII rispetto a tutti i rFVIII; per gli inibitori " clinicamente rilevanti", il rapporto di rischio adeguato è stato di 0,96 (95 % IC 0,62-1,49) e per gli inibitori ad alto titolo ( $\geq 5$  BU/ml) è stato di 0,95 (95 % IC 0,56-1,61). Tuttavia, lo studio ha dimostrato un rischio maggiore di inibitori (tutti e ad alto titolo) per octocog alfa a base di rFVIII di 2<sup>a</sup> generazione (Kogenate

<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>

FS/Helixate NexGen) rispetto a octocog alfa a base di rFVIII di 3<sup>a</sup> generazione (determinato esclusivamente dai dati per Advate).

Simile al RODIN/Pednet, lo studio UKHCDO ha dimostrato un significativo rischio maggiore di inibitori (tutti e ad alto titolo) per Kogenate FS/Helixate NexGen (rFVIII di 2<sup>a</sup> generazione) rispetto a Advate (rFVIII di 3<sup>a</sup> generazione). Ciò nonostante questo è diventato non significativo quando i pazienti britannici (altresì inclusi nello studio RODIN/Pednet) sono stati esclusi. È stato inoltre dimostrato un rischio maggiore con Refacto AF (un altro rFVIII di 3<sup>a</sup> generazione) rispetto a Advate, ma solo in riferimento allo sviluppo di tutti gli inibitori. Come lo studio UKHCDO, il FranceCoag non ha riscontrato un maggior rischio statisticamente significativo per uno qualsiasi dei prodotti a base di rFVIII rispetto a Advate quando i pazienti francesi (inclusi anche nello studio RODIN/Pednet) sono stati esclusi.

È stato constatato che, prima dell'attuale deferimento, il PRAC aveva già esaminato le implicazioni degli studi RODIN/Pednet, UKHCDO e FranceCoag per le autorizzazioni all'immissione in commercio nell'UE dei prodotti a base di FVIII. Nel 2013, il PRAC era giunto alla conclusione che i risultati dello studio RODIN/Pednet non fossero abbastanza esaurienti da consentire di trarre conclusioni sul fatto che Kogenate FS/Helixate NexGen fosse associato a un rischio maggiore di sviluppo di inibitori del fattore VIII rispetto ad altri prodotti. Nel 2016, il PRAC ha esaminato i risultati di una meta-analisi di tutti e tre gli studi (RODIN/Pednet, UKHCDO e FranceCoag) ed è giunto nuovamente alla conclusione che gli elementi attualmente disponibili non confermano che Kogenate Bayer/Helixate NexGen sia associato a un rischio maggiore di sviluppo di inibitori del fattore VIII rispetto ad altri prodotti a base di fattore VIII ricombinante nei PUP.

#### *Studi sponsorizzati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio*

I titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio hanno fornito un'analisi dello sviluppo degli inibitori a basso e ad alto titolo nei PUP affetti da emofilia A (FVIII < 1 %) grave derivante da tutte le sperimentazioni cliniche e studi osservazionali condotti con i loro prodotti, insieme a una discussione critica sui limiti di questi studi.

I dati provenivano da un'ampia serie di studi eterogenei su tutti i prodotti e nel corso degli anni. Molti di questi studi sono stati di minore portata e non specificatamente concepiti per valutare il rischio di inibitori nei PUP affetti da emofilia A grave. Gli studi sono stati per la maggior parte a braccio singolo e non forniscono dati per svolgere un'analisi comparativa (né tra pdFVIII e rFVIII come raffronto di classe né all'interno della classe rFVIII). Tuttavia, le stime generali delle percentuali di inibitori tratte da tali studi in riferimento ai singoli prodotti sono ampiamente in linea con i risultati tratti da importanti studi osservazionali.

Tra gli studi più importanti e più rilevanti sui prodotti a base di pdFVIII, le percentuali di inibitori osservate (spesso senza indicazione se ad alto o a basso titolo) oscillavano tra il 3,5 % e il 33 %, con gran parte intorno al 10-25 %. Comunque, in molti casi sono state fornite poche informazioni sulle metodologie, sulle popolazioni di pazienti e sulla natura degli inibitori al fine di valutare le informazioni nel contesto di dati pubblicati più di recente. Per la maggior parte dei prodotti a base di rFVIII, sono disponibili dati più aggiornati e più rilevanti tratti da sperimentazioni cliniche condotte sui PUP. Le percentuali di inibitori in questi studi oscillano tra il 15 % e il 38 % per tutti gli inibitori e tra il 9 % e il 22,6 % per gli inibitori ad alto titolo, ovvero rientrano nell'intervallo "molto comuni".

Il PRAC ha anche preso in esame i risultati provvisori presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio derivanti da studi in corso di CSL (CRD019\_5001) e Bayer (Leopold KIDS, 13400, parte B.).

Inoltre, il PRAC ha esaminato le sperimentazioni cliniche e la letteratura scientifica in merito agli inibitori *de novo* nei PTP. L'analisi ha dimostrato che la frequenza dello sviluppo di inibitori è molto più bassa nei PTP rispetto ai PUP. I dati disponibili hanno mostrato che in molti studi tra cui il

registro EUHASS (Iorio A, 2017<sup>4</sup>; Fischer K, 2015<sup>5</sup>) la frequenza potrebbe essere classificata come “non comune”.

#### *Lo studio SIPPET*

Lo studio SIPPET è stato una sperimentazione in aperto, randomizzata, multicentrica e multinazionale che ha analizzato l'incidenza degli alloanticorpi neutralizzanti nei pazienti affetti da grave emofilia A congenita (concentrazione plasmatica del FVIII <1 %) con l'uso di concentrati a base di pdFVIII o di rFVIII. Sono stati inclusi pazienti idonei (< 6 anni, di sesso maschile, con emofilia A grave, nessun trattamento precedente con qualsiasi concentrato a base di FVIII o solo un minimo trattamento con componenti ematici) provenienti da 42 centri. Gli esiti primari e secondari rilevati nello studio sono stati rispettivamente l'incidenza di tutti gli inibitori ( $\geq 0,4$  BU/ml) e l'incidenza degli inibitori ad alto titolo ( $\geq 5$  BU/ml).

Gli inibitori si sono sviluppati in 76 pazienti, 50 dei quali mostravano inibitori ad alto titolo ( $\geq 5$  BU). Gli inibitori si sono sviluppati in 29 pazienti dei 125 trattati con pdFVIII (20 pazienti mostravano inibitori ad alto titolo) e in 47 pazienti dei 126 trattati con rFVIII (30 pazienti mostravano inibitori ad alto titolo). L'incidenza cumulativa di tutti gli inibitori è stata del 26,8 % (intervallo di confidenza [IC] al 95 %, da 18,4 a 35,2) con pdFVIII e del 44,5 % (95 % IC, da 34,7 a 54,3) con rFVIII; l'incidenza cumulativa degli inibitori ad alto titolo è stata rispettivamente del 18,6 % (95% IC, da 11,2 a 26,0) e del 28,4 % (95 % IC, da 19,6 a 37,2). Nei modelli di regressione di Cox per l'endpoint primario di tutti gli inibitori, rFVIII è stato associato a un'incidenza più alta dell'87 % rispetto a pdFVIII (rapporto di rischio, 1,87; 95 % IC, da 1,17 a 2,96). Quest'associazione è stata sistematicamente osservata in analisi a più variabili. Per quanto riguarda gli inibitori ad alto titolo, il rapporto di rischio è stato di 1,69 (95 % IC, da 0,96 a 2,98).

#### *Riunione ad hoc del gruppo di esperti*

Il PRAC ha esaminato i pareri espressi dagli esperti durante una riunione ad hoc. Il gruppo di esperti ha ritenuto che le fonti di dati pertinenti disponibili sono state esaminate. Il gruppo di esperti ha suggerito che sono necessari ulteriori dati per stabilire se vi siano differenze clinicamente rilevanti nella frequenza dello sviluppo di inibitori tra i diversi prodotti a base di fattore VIII e che, in linea di massima, tali dati devono essere raccolti separatamente per i singoli prodotti, dato che sarebbe difficile generalizzare il livello di immunogenicità in tutte le classi di prodotti (ovvero ricombinanti rispetto a derivati dal plasma).

Gli esperti hanno inoltre convenuto che nel complesso il livello di immunogenicità dei diversi prodotti è stato sufficientemente descritto mediante le modifiche al riassunto delle caratteristiche del prodotto proposte dal PRAC che hanno evidenziato la rilevanza clinica dello sviluppo di inibitori (nella fattispecie inibitori a basso titolo rispetto a quelli ad alto titolo), nonché la frequenza “molto comune” nei PUP e “non comune” nei PTP. Gli esperti hanno anche suggerito studi che potrebbero ulteriormente caratterizzare le proprietà immunogeniche dei medicinali a base di fattore VIII (per es., studi osservazionali meccanicistici).

### **Discussione**

Il PRAC ha ritenuto che, in qualità di sperimentazione prospettica randomizzata, lo studio SIPPET ha evitato molte delle limitazioni progettuali degli studi osservazionali e basati su registri effettuati finora al fine di valutare il rischio dello sviluppo di inibitori nei PUP. Comunque il PRAC è del parere

<sup>4</sup> Iorio A, Barbara AM, Makris M, Fischer K, Castaman G, Catarino C, Gilman E, Kavakli K, Lambert T, Lassila R, Lissitchkov T, Mauser-Bunschoten E, Mingot-Castellano ME0, 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.

<sup>5</sup> Fischer K, Lassila R, Peyvandi F, 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.

che vi siano incertezze riguardo ai risultati dello studio SIPPET che precludono la conclusione dell'esistenza di un rischio più elevato di sviluppo di inibitori nei PUP trattati con prodotti a base di rFVIII rispetto ai prodotti a base di pdFVIII studiati in questa sperimentazione clinica, come illustrato di seguito.

- L'analisi SIPPET non consente di giungere a conclusioni specifiche per il prodotto poiché essa si riferisce solo a un numero limitato di determinati prodotti a base di FVIII. Lo studio non è stato concepito e strutturato per generare dati specifici per il prodotto sufficienti e, conseguentemente, per trarre conclusioni in merito al rischio di sviluppo di inibitori per i singoli prodotti. Nello specifico, solo a 13 pazienti (10 % del braccio del FVIII) è stato somministrato un prodotto a base di rFVIII di terza generazione. Tuttavia, nonostante l'insufficienza di prove evidenti a sostegno dei rischi differenziati tra i prodotti a base di rFVIII, non si possono escludere tali rischi differenziati, data l'eterogeneità della classe di prodotti con differenze nella composizione e nelle formulazioni. Dunque, sussiste un elevato grado di incertezza sull'estrapolazione dei risultati del SIPPET a tutta la classe rFVIII, in particolare per i prodotti a base di rFVIII autorizzati più di recente che non sono stati inclusi nella sperimentazione SIPPET.
- Lo studio SIPPET presenta dei limiti metodologici, con una particolare incertezza riguardo al fatto che il processo di randomizzazione (dimensione dei blocchi di 2) possa aver introdotto nello studio una distorsione da selezione.
- Vi sono stati inoltre degli scostamenti rispetto al protocollo finale e al programma di analisi statistica. I dubbi statistici includono il fatto che non sia stata pubblicata alcuna analisi primaria predefinita e il fatto che lo studio sia stato interrotto prima a seguito della pubblicazione dello studio RODIN in cui si affermava che Kogenate FS potesse essere associato a un rischio maggiore di formazione di inibitori. Sebbene non potesse essere evitata, la fine anticipata di una sperimentazione in aperto solleva l'eventualità di distorsione da parte dello sperimentatore e un aumento della probabilità di rilevazione di un effetto non presente.
- I regimi terapeutici nell'UE sono diversi da quelli all'interno dello studio SIPPET. Pertanto, la rilevanza per la pratica clinica nell'UE (e di conseguenza per i prodotti soggetti a questa procedura) è discutibile. È incerto se i risultati del SIPPET possano essere estrapolati al rischio di inibitori nei PUP nell'attuale pratica clinica dell'UE poiché, in studi precedenti, la modalità e l'intensità del trattamento sono stati indicati come possibili fattori di rischio per lo sviluppo di inibitori. Altrettanto significativo, i riassunti delle caratteristiche del prodotto nell'UE non includono la profilassi modificata (come definito nello studio SIPPET) come una posologia autorizzata, e l'impatto del palese squilibrio nelle altre combinazioni non precisate della modalità di trattamento non è chiaro nei risultati del SIPPET. Dunque, rimane incerto se lo stesso rischio differenziato di sviluppo di inibitori osservato nello studio SIPPET sia evidente in popolazioni di pazienti trattate con cure normali in altri paesi in cui la modalità di trattamento (ovvero la profilassi primaria) è diversa da quella nello studio. Gli ulteriori elementi di precisazione forniti dagli autori del SIPPET non chiariscono completamente questa incertezza.

Considerati i sopra citati risultati dello studio SIPPET, considerata la letteratura pubblicata e considerate tutte le informazioni presentate dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, nonché i pareri degli esperti espressi alla riunione ad hoc degli esperti, il PRAC è giunto alla conclusione che:

- lo sviluppo di inibitori è un rischio individuato con entrambi i prodotti sia a base di pdFVIII sia a base di rFVIII. Sebbene gli studi clinici abbiano individuato un numero limitato di casi di sviluppo di inibitori per alcuni prodotti singoli, tendono a essere studi ridotti con limiti metodologici o studi non strutturati in maniera adeguata per valutare questo tipo di rischio.



- I prodotti a base di FVIII sono eterogenei e non si può escludere la possibilità di percentuali diverse di sviluppo di inibitori tra i singoli prodotti.
- Studi singoli hanno individuato un diverso sviluppo di inibitori nei vari prodotti, ma il confronto diretto dei risultati dello studio è discutibile a causa della diversità delle metodologie di studio e delle popolazioni di pazienti nel corso del tempo.
- Lo studio SIPPET non è stato concepito per valutare il rischio dello sviluppo di inibitori per singoli prodotti e ha incluso un numero limitato di prodotti a base di FVIII. A causa della eterogeneità dei prodotti, vi è una notevole incertezza nell'extrapolazione dei risultati di studi che hanno valutato esclusivamente gli effetti di classe per i singoli prodotti e in particolare per i prodotti (inclusi quelli autorizzati più di recente) che non sono inclusi in tali studi.
- Infine, il PRAC ha osservato che attualmente la maggior parte degli studi che valutano un rischio differenziato di sviluppo di inibitori tra le classi di prodotti a base di FVIII risente di una serie di potenziali limitazioni metodologiche e, sulla base dei dati disponibili esaminati, non vi è alcuna prova chiara e coerente che indichi differenze nel rischio relativo tra le classi di prodotti a base di FVIII. Nello specifico, i risultati tratti dallo studio SIPPET, nonché quelli tratti da singole sperimentazioni cliniche e studi osservazionali inclusi nelle risposte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, non sono sufficienti a confermare eventuali differenze coerenti e significative da un punto di vista statistico e clinico nel rischio di inibitori tra le classi di prodotto a base di rFVIII e di pdFVIII.

In considerazione di quanto sopra esposto, il PRAC ha raccomandato i seguenti aggiornamenti dei paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto nonché dei paragrafi 2 e 4 del foglio illustrativo per i prodotti a base di FVIII indicati per il trattamento e la profilassi di emorragia nei pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII) come segue:

- il paragrafo 4.4 del riassunto delle caratteristiche del prodotto deve essere modificato in modo da includere un'avvertenza sull'importanza clinica di monitorare i pazienti per lo sviluppo di inibitori del FVIII (in particolare, un'avvertenza sulle conseguenze cliniche di inibitori a basso titolo rispetto a quelli ad alto titolo).
- Per quanto riguarda i paragrafi 4.8 e 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto, il PRAC ha osservato che diversi prodotti a base di FVIII attualmente includono un rinvio a dati provenienti dai risultati di studi che non consentono una conclusione definitiva sul rischio di inibitori per i singoli prodotti. Dato che le prove dimostrano che tutti i prodotti a base di FVIII umano comportano un rischio di sviluppo di inibitori, tali affermazioni devono essere soppresse. I dati disponibili supportano una frequenza di sviluppo di inibitori del FVIII entro la frequenza "molto comune" e "non comune" rispettivamente per i PUP e i PTP, pertanto il PRAC raccomanda che i riassunti delle caratteristiche del prodotto debbano essere allineati con tali frequenze se non altrimenti giustificato da dati specifici del prodotto. Per i prodotti il cui paragrafo 4.2 contiene la seguente affermazione in riferimento ai PUP: "*Pazienti non trattati in precedenza. La sicurezza e l'efficacia di {Nome (di fantasia)} in pazienti non trattati in precedenza non sono ancora state stabilite. Non ci sono dati disponibili.* >)", la frequenza sopra esposta per i PUP non deve essere applicata. In merito al paragrafo 5.1, qualsiasi riferimento a studi sullo sviluppo di inibitori nei PUP e nei PTP deve essere eliminato a meno che gli studi siano stati condotti nel rispetto di un piano di indagine pediatrica o che gli studi forniscano prove evidenti di una frequenza di inibitori nei PUP inferiore a "molto comune" o per i PTP diversa da "non comune" (come stabilito negli allegati della relazione di valutazione del PRAC).

A seguito della valutazione della totalità delle risposte presentate dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per susoctocog alfa (Obizur), il PRAC è del parere che l'esito di questa

procedura di deferimento ai sensi dell'articolo 31 non si applichi a questo prodotto vista l'indicazione di Obizur (emofilia A acquisita dovuta ad anticorpi inibitori nei confronti del FVIII endogeno) e la popolazione bersaglio diversa.

### **Rapporto rischi/benefici**

In base alle prove attualmente disponibili provenienti dallo studio SIPPET, nonché ai dati tratti da singole sperimentazioni cliniche e studi osservazionali inclusi nelle risposte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e i pareri espressi dagli esperti della riunione ad hoc degli esperti, il PRAC ha convenuto che i dati attualmente disponibili non forniscono prove chiare e coerenti di eventuali differenze significative da un punto di vista statistico e clinico nel rischio di inibitori tra i prodotti a base di rFVIII e pdFVIII. Non è possibile trarre conclusioni su un eventuale ruolo del FvW nella protezione contro lo sviluppo di inibitori.

Considerata la natura eterogenea dei prodotti, questo fatto non preclude che i singoli prodotti siano associati a un rischio maggiore di sviluppo di inibitori negli studi in corso o futuri sui PUP.

Singoli studi hanno individuato un ampio spettro di frequenza di inibitori tra i vari prodotti nei PUP e lo studio SIPPET non è stato concepito per fare distinzioni tra i singoli prodotti di ciascuna classe. Per via di metodi di studio molto diversi e delle diverse popolazioni di pazienti che sono state esaminate nel tempo, e di risultati inconsistenti nei vari studi, il PRAC ha constatato che la totalità delle prove non supporta una conclusione secondo cui i medicinali a base di fattore VIII ricombinante, come classe, rappresentino un rischio maggiore di sviluppo di inibitori rispetto alla classe derivata dal plasma.

Inoltre, il PRAC ha osservato che diversi prodotti a base di FVIII attualmente includono nelle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) un rinvio a dati provenienti dai risultati di studi che non consentono una conclusione definitiva sul rischio di inibitori per i singoli prodotti. Poiché le prove suggeriscono che tutti i prodotti a base di FVIII umano comportino un rischio di sviluppo di inibitori, entro la frequenza "molto comune" e "non comune" rispettivamente per i PUP e i PTP, il PRAC raccomanda che i riassunti delle caratteristiche del prodotto debbano essere allineati con tali frequenze se non altrimenti giustificato da dati specifici del prodotto.

In considerazione di quanto sopra esposto, il PRAC è giunto alla conclusione che il rapporto rischi/benefici dei prodotti a base di fattore VIII indicati per il trattamento e la profilassi di emorragie nei pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII), rimane favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul medicinale (paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto).

### **Procedura di riesame**

In seguito all'adozione della raccomandazione del PRAC in occasione della riunione del PRAC di maggio 2017, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio LFB Biomedicaments ha espresso il proprio disaccordo nei confronti dell'iniziale raccomandazione del PRAC.

Date le motivazioni dettagliate fornite dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, il PRAC ha eseguito una nuova valutazione dei dati disponibili nel contesto del riesame.

### **Discussione del PRAC sui motivi del riesame**

Lo studio SIPPET non è stato concepito per valutare il rischio dello sviluppo di inibitori per singoli prodotti e ha incluso un numero limitato di prodotti a base di FVIII. A causa della eterogeneità dei prodotti, vi è una notevole incertezza nell'estrapolazione dei risultati di studi che hanno valutato esclusivamente gli effetti di classe per i singoli prodotti e in particolare per i prodotti (inclusi quelli autorizzati più di recente) che non sono inclusi in tali studi. I risultati tratti dallo studio SIPPET, nonché quelli tratti da singole sperimentazioni cliniche e studi osservazionali, non sono sufficienti a

confermare eventuali differenze coerenti e significative da un punto di vista statistico e clinico nel rischio di inibitori tra le classi di prodotto a base di rFVIII e di pdFVIII.

Nel complesso, il PRAC conferma le proprie conclusioni secondo cui le informazioni standardizzate sulla frequenza in riferimento ai prodotti a base di FVIII nei PUP e nei PTP devono essere comprese nel paragrafo 4.8 del riassunto delle caratteristiche del prodotto, a meno che non venga dimostrato un altro intervallo di frequenza per uno specifico medicinale tramite studi clinici esaurienti i cui risultati verrebbero riassunti nel paragrafo 5.1.

### **Consultazione di esperti**

Il PRAC ha consultato un gruppo di esperti invitati ad un'apposita riunione su alcuni degli aspetti che rientravano nelle motivazioni dettagliate presentate da LFB Biomedicaments.

Nel complesso, il gruppo di esperti ha supportato le conclusioni iniziali del PRAC e ha convenuto che le informazioni sul prodotto proposte forniscono un adeguato livello di informazioni per provvedere correttamente alla comunicazione relativa al rischio di sviluppo di inibitori a medici e pazienti. Non è stata raccomandata alcuna ulteriore comunicazione riguardante i fattori di rischio per lo sviluppo di inibitori oltre alle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) né attività di minimizzazione del rischio aggiuntive.

Il gruppo ha anche convenuto che i dati specifici sulla frequenza degli inibitori per ciascun prodotto non devono essere inclusi nel riassunto delle caratteristiche del prodotto dato che gli studi disponibili non sono adeguatamente strutturati per trarre delle conclusioni precise sulla frequenza assoluta per ciascun prodotto o sulla frequenza relativa degli inibitori tra i prodotti.

Gli esperti hanno sottolineato che occorre incoraggiare una collaborazione tra mondo accademico, settore industriale e regolatori al fine di raccogliere dati armonizzati tramite i registri.

### **Conclusioni del PRAC**

Infine, a seguito della valutazione iniziale e della procedura di riesame, il PRAC ha confermato la propria conclusione che il rapporto rischi/benefici dei medicinali a base di fattore VIII della coagulazione ricombinante e derivato da plasma umano rimane favorevole, fatte salve le modifiche concordate alle informazioni sul medicinale (paragrafi 4.4, 4.8 e 5.1 del riassunto delle caratteristiche del prodotto).

Il PRAC ha adottato una raccomandazione in data 1 settembre 2017 che è stata quindi esaminata dal CHMP, ai sensi dell'articolo 107 duodecies della direttiva 2001/83/CE.

### **Riassunto generale della valutazione scientifica del PRAC**

Considerato che,

- il PRAC ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE derivante dai dati di farmacovigilanza per i medicinali a base di fattore VIII della coagulazione ricombinante e derivato da plasma umano (vedere Allegato I e Allegato A);
- il PRAC ha preso in esame la totalità dei dati presentati riguardo al rischio di sviluppo di inibitori per le classi di prodotti a base di FVIII ricombinante e derivato da plasma in pazienti non trattati in precedenza (PUP). Questi includono la letteratura pubblicata (studio SIPPET<sup>6</sup>), i dati generati nelle singole sperimentazioni cliniche e una serie di studi osservazionali presentati dai titolari dell'autorizzazione all'immissione in commercio, inclusi i dati generati in importanti studi multicentrici di coorte, i dati presentati dalle autorità nazionali competenti degli Stati membri dell'UE nonché le risposte fornite dagli autori dello studio SIPPET. Il PRAC ha inoltre preso in esame le motivazioni presentate da LFB

<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

Biomedicaments come base per la propria richiesta di un riesame della raccomandazione del PRAC e i pareri delle due riunioni di esperti del 22 febbraio e del 3 agosto 2017;

- il PRAC ha osservato che lo studio SIPPET non è stato concepito per valutare il rischio dello sviluppo di inibitori per singoli prodotti e ha incluso in totale un numero limitato di prodotti a base di FVIII. A causa della eterogeneità dei prodotti, vi è una notevole incertezza nell'estrapolazione dei risultati di studi che hanno valutato esclusivamente gli effetti di classe per i singoli prodotti e in particolare per i prodotti che non sono inclusi in tali studi;
- il PRAC ha inoltre ritenuto che gli studi sinora condotti risentono di una serie di limitazioni metodologiche e, tutto sommato, non vi è alcuna prova chiara e coerente che indichi differenze nei rischi relativi tra le classi di prodotti a base di FVIII sulla base dei dati disponibili. Nello specifico, i risultati tratti dallo studio SIPPET, nonché quelli tratti da singole sperimentazioni cliniche e studi osservazionali inclusi nelle risposte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio, non sono sufficienti a confermare eventuali differenze coerenti e significative da un punto di vista statistico e clinico nel rischio di inibitori tra le classi di prodotto a base di rFVIII e di pdFVIII. Considerata la natura eterogenea dei prodotti, questo fatto non preclude che i singoli prodotti siano associati a un rischio maggiore di sviluppo di inibitori negli studi in corso o futuri sui PUP;
- il PRAC ha osservato che l'efficacia e la sicurezza dei prodotti a base di fattore VIII indicati per il trattamento e la profilassi di emorragia nei pazienti affetti da emofilia A sono state stabilite. Sulla base dei dati disponibili, il PRAC ha ritenuto che fossero giustificati gli aggiornamenti del riassunto delle caratteristiche del prodotto per i prodotti a base di FVIII: il paragrafo 4.4 deve essere modificato in modo da includere un'avvertenza sull'importanza clinica di monitorare i pazienti per lo sviluppo di inibitori del FVIII. Per quanto riguarda i paragrafi 4.8 e 5.1, il PRAC ha osservato che diversi prodotti a base di FVIII attualmente includono un rinvio a dati provenienti dai risultati di studi che non consentono una conclusione definitiva sul rischio di inibitori per i singoli prodotti. I risultati derivanti da studi clinici non sufficientemente esaurienti (per es. che risentono di limitazioni metodologiche) non devono essere compresi nelle informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) dei prodotti a base di FVIII. Il PRAC ha raccomandato, di conseguenza, di modificare le informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo). Inoltre, poiché le prove suggeriscono che tutti i prodotti a base di FVIII umano comportino un rischio di sviluppo di inibitori, entro la frequenza "molto comune" e "non comune" rispettivamente per i PUP e i PTP, il PRAC ha raccomandato che le informazioni sul prodotto (RCP, etichettatura e foglio illustrativo) relative a tali prodotti debbano essere allineate con tali frequenze se non altrimenti giustificato da dati specifici del prodotto.

Pertanto, il PRAC è giunto alla conclusione che il rapporto rischi/benefici dei medicinali a base di fattore VIII della coagulazione ricombinante e derivato da plasma umano rimane favorevole e ha raccomandato le variazioni dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio.

#### **Parere del CHMP**

Avendo esaminato la raccomandazione del PRAC, il CHMP concorda con le relative conclusioni generali e con i motivi della raccomandazione.