

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Iblias 250 UI Polvere e solvente per soluzione iniettabile  
Iblias 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile  
Iblias 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile  
Iblias 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile  
Iblias 3000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino ha un contenuto nominale di 250/500/1.000/2.000/3.000 UI di fattore VIII umano della coagulazione.

- Un mL di Iblias 250 UI contiene circa 100 UI (250 UI / 2,5 mL) di fattore VIII della coagulazione umano ricombinante (INN: octocog alfa) dopo ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili.
- Un mL di Iblias 500 UI contiene circa 200 UI (500 UI / 2,5 mL) di fattore VIII della coagulazione umano ricombinante (INN: octocog alfa) dopo ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili.
- Un mL di Iblias 1000 UI contiene circa 400 UI (1.000 UI / 2,5 mL) di fattore VIII della coagulazione umano ricombinante (INN: octocog alfa) dopo ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili.
- Un mL di Iblias 2000 UI contiene circa 400 UI (2.000 UI / 5 mL) di fattore VIII della coagulazione umano ricombinante (INN: octocog alfa) dopo ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili.
- Un mL di Iblias 3000 UI contiene circa 600 UI (3.000 UI / 5 mL) di fattore VIII della coagulazione umano ricombinante (INN: octocog alfa) dopo ricostituzione con acqua per preparazioni iniettabili.

La potenza (UI) viene determinata utilizzando il test cromogenico della Farmacopea Europea. L'attività specifica di Iblias è approssimativamente di 4.000 UI/mg di proteina.

Octocog alfa (fattore VIII della coagulazione umano ricombinante "full-length" (rDNA)) è una proteina purificata composta da 2.332 aminoacidi. È ottenuto mediante la tecnologia del DNA ricombinante da cellule renali di criceto neonato (Baby Hamster Kidney - BHK) nelle quali è stato introdotto il gene umano del fattore VIII. Iblias è preparato senza l'aggiunta di alcuna proteina umana o animale sia durante la fase di coltura cellulare, sia durante le procedure di purificazione o di formulazione finale.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### **3. FORMA FARMACEUTICA**

Polvere e solvente per soluzione iniettabile.

Polvere: solida, di colore da bianco a giallo pallido.

Solvente: acqua per preparazioni iniettabili, soluzione trasparente.

### **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

#### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Trattamento e profilassi dell'emorragie nei pazienti con emofilia A (carenza congenita di fattore VIII). Iblis può essere utilizzato in tutte le fasce d'età.

#### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Il trattamento deve essere effettuato sotto il controllo di un medico esperto nel trattamento dell'emofilia.

##### **Posologia**

La dose e la durata della terapia sostitutiva dipendono dalla severità del deficit di fattore VIII, dalla localizzazione e dall'entità dell'emorragia nonché dalle condizioni cliniche del paziente.

Il numero di unità di fattore VIII somministrate viene espresso in Unità Internazionali (UI), che sono riferite allo standard attuale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per i prodotti a base di fattore VIII. L'attività del fattore VIII nel plasma si esprime o come percentuale (riferita al plasma umano normale) o in Unità Internazionali (riferita ad uno standard internazionale per il fattore VIII nel plasma).

Una Unità Internazionale (UI) di attività di fattore VIII è equivalente alla quantità di fattore VIII presente in un mL di plasma umano normale.

##### Trattamento al bisogno

Il calcolo della dose necessaria di fattore VIII si basa sull'osservazione empirica che 1 Unità Internazionale (UI) di fattore VIII per Kg di peso corporeo innalza l'attività plasmatica del fattore VIII dall'1,5% al 2,5% dell'attività normale.

La dose necessaria è determinata utilizzando le seguenti formule:

Unità necessarie = peso corporeo (kg) x aumento desiderato di fattore VIII (% o UI/dL) x il reciproco del recupero osservato (cioè 0,5 per un recupero del 2,0%).

La quantità da somministrare e la frequenza di somministrazione devono sempre essere regolate in base all'efficacia clinica necessaria nel singolo caso.

Nel caso degli eventi emorragici sotto elencati, l'attività del fattore VIII non dovrebbe scendere al di sotto del livello indicato (in % della norma) nel periodo corrispondente. La tabella seguente può essere utilizzata come guida al dosaggio per gli episodi emorragici e gli interventi chirurgici:

**Tabella 1: Guida al dosaggio per gli episodi emorragici e gli interventi chirurgici**

<b>Grado dell'emorragia/Tipo di procedura chirurgica</b>	<b>Livello di fattore VIII necessario (%) (UI/dL)</b>	<b>Frequenza delle dosi (ore)/ Durata della terapia (giorni)</b>
<b>Emorragia</b>		
Ematriti o emorragie muscolari iniziali, o emorragie della cavità orale	20 - 40	Ripetere ogni 12-24 ore, per almeno 1 giorno, fino a quando si è risolto l'episodio emorragico sulla base della valutazione del dolore o se si è raggiunta la risoluzione dell'emorragia stessa
Ematriti o emorragie muscolari più estesi, o ematomi	30 - 60	Ripetere l'infusione ogni 12-24 ore per 3-4 giorni o più fino a scomparsa del dolore e dell'invalidità acuta
Emorragie pericolose per la vita	60 - 100	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino alla risoluzione dell'evento
<b>Intervento chirurgico</b>		
Intervento chirurgico minore inclusa l'estrazione dentaria	30 - 60	Ogni 24 ore, per almeno 1 giorno fino a raggiungimento della guarigione
Intervento chirurgico maggiore	80 - 100 (pre- e post-operatorio)	Ripetere l'infusione ogni 8-24 ore fino a quando non si ha un'adeguata cicatrizzazione della ferita; continuare poi la terapia per almeno altri 7 giorni allo scopo di mantenere un'attività di fattore VIII del 30-60% (UI/dL).

### Profilassi

Per la profilassi a lungo termine dei sanguinamenti in pazienti affetti da severa emofilia A, le dosi abituali per gli adolescenti (età  $\geq 12$  anni) e i pazienti adulti sono da 20 a 40 UI di Iblias per kg di peso corporeo da due a tre volte alla settimana.

In alcuni casi, specialmente nei pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli tra le dosi più brevi o dosi più elevate.

#### *Pazienti precedentemente non trattati*

La sicurezza e l'efficacia di Iblias nei pazienti precedentemente non trattati non sono state ancora stabilite. Sono disponibili dati limitati.

#### *Popolazione pediatrica*

Uno studio di sicurezza ed efficacia è stato condotto in bambini di 0-12 anni (vedere paragrafo 5.1); per i bambini sotto 1 anno d'età sono disponibili dei dati limitati.

Le dosi raccomandate per la profilassi sono di 20-50 UI/kg due volte alla settimana, tre volte alla settimana o a giorni alterni in base alle necessità individuali. Per i pazienti pediatrici di età superiore ai 12 anni valgono le stesse raccomandazioni sulla dose previste per gli adulti.

### **Modo di somministrazione**

#### Uso endovenoso

Iblias va infuso per via endovenosa per 2-5 minuti, in base al volume totale. La velocità di somministrazione dev'essere determinata in base al grado di benessere del paziente (velocità massima di infusione: 2 mL/min).

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6 e il foglio illustrativo.

### 4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipersensibilità nota alle proteine di topo o di criceto

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

#### Ipersensibilità

Sono possibili reazioni di ipersensibilità di tipo allergico con Iblis.

Se si manifestano sintomi di ipersensibilità, i pazienti devono essere avvisati di interrompere immediatamente l'uso del medicinale e di contattare il medico.

I pazienti devono essere informati sui segni precoci delle reazioni di ipersensibilità, che comprendono eruzione cutanea, nausea, orticaria generalizzata, costrizione toracica, respiro sibilante, ipotensione e anafilassi.

In caso di shock deve essere effettuato il trattamento medico standard per lo shock.

#### Inibitori

La formazione di anticorpi neutralizzanti (inibitori) verso il fattore VIII rappresenta una complicanza nota nel trattamento di soggetti affetti da emofilia A. Tali inibitori sono generalmente immunoglobuline IgG dirette contro l'attività procoagulante del fattore VIII, e sono quantificate in Unità Bethesda (UB) per mL di plasma per mezzo del saggio modificato. Il rischio di sviluppare inibitori è correlato alla severità della malattia e al tempo di esposizione del fattore VIII, essendo maggiore entro i primi 20 giorni di esposizione. Raramente gli inibitori possono svilupparsi dopo i primi 100 giorni dall'esposizione.

Casi di comparsa di inibitore ricorrente (a basso titolo) sono stati osservati a seguito del passaggio da un prodotto a base di fattore VIII ad un altro, in pazienti già in precedenza trattati con più di 100 giorni di esposizione e con una storia precedente di sviluppo di inibitori. Si raccomanda pertanto di monitorare attentamente tutti i pazienti per la ricomparsa di inibitori dopo qualsiasi passaggio da un prodotto ad un altro.

La rilevanza clinica dello sviluppo di inibitori dipenderà dal titolo dell'inibitore: gli inibitori a basso titolo presenti temporaneamente o che rimarranno costantemente a basso titolo incideranno meno sul rischio di risposta clinica insufficiente rispetto agli inibitori ad alto titolo.

In generale, tutti i pazienti trattati con prodotti a base di fattore VIII della coagulazione devono essere attentamente monitorati per lo sviluppo di inibitori mediante appropriate osservazioni cliniche ed esami di laboratorio.

Se non si ottengono i livelli plasmatici di attività del fattore VIII attesi, o se l'emorragia non è controllata con una dose adeguata, deve essere eseguito un esame al fine di determinare se siano presenti inibitori del fattore VIII. Nei pazienti con livelli elevati di inibitori, la terapia con fattore VIII potrebbe non essere efficace e devono essere prese in considerazione altre soluzioni terapeutiche. La gestione di questi pazienti deve essere affidata a medici con esperienza nel trattamento dell'emofilia e con gli inibitori del fattore VIII.

#### Eventi cardiovascolari

I pazienti emofilici con fattori di rischio o malattie cardiovascolari, una volta che la coagulazione sia stata normalizzata grazie al trattamento con FVIII, possono presentare lo stesso rischio di sviluppare eventi cardiovascolari dei pazienti non emofilici. L'aumento dei livelli di FVIII dopo una somministrazione, specialmente in presenza di fattori di rischio cardiovascolare, può esporre il paziente allo stesso rischio di occlusione dei vasi o di infarto del miocardio di un paziente non

emofilico. Perciò i pazienti devono essere attentamente valutati in relazione ai fattori di rischio cardiaci.

#### Complicanze da catetere

Se è necessario posizionare un dispositivo di accesso venoso centrale (*central venous access device*, CVAD), dev'essere considerato il rischio di complicanze legate al CVAD, fra cui infezioni locali, batteriemia e trombosi nella sede del catetere. Queste complicanze non sono state associate al prodotto.

#### Documentazione

Si raccomanda vivamente di annotare il nome e il numero di lotto del medicinale tutte le volte che Iblias venga somministrato ad un paziente, per mantenere un collegamento tra il paziente e il numero di lotto del medicinale.

#### Popolazione pediatrica

Le avvertenze e precauzioni riportate riguardano sia gli adulti, sia i bambini.

#### Contenuto di sodio

*Per le dosi da 250/500/1.000 UI*

Dopo la ricostituzione, questo medicinale contiene 0,081 mmol di sodio per flaconcino di soluzione ricostituita (corrispondenti a 1,86 mg per flaconcino). Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente “senza sodio”.

*Per le dosi da 2.000/3.000 UI*

Dopo la ricostituzione, questo medicinale contiene 0,156 mmol di sodio per flaconcino di soluzione ricostituita (corrispondenti a 3,59 mg per flaconcino). Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente “senza sodio”.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Non sono state segnalate interazioni di prodotti a base di fattore VIII della coagulazione umano (rDNA) con altri medicinali.

### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

#### Gravidanza

A causa della scarsa incidenza dell'emofilia A nelle donne, non sono disponibili informazioni sull'uso del fattore VIII durante la gravidanza. Con il fattore VIII non sono stati condotti studi negli animali sulla riproduzione.

Quindi durante la gravidanza il fattore VIII deve essere usato solo se chiaramente indicato.

#### Allattamento

Non è noto se Iblias sia escreto nel latte materno. L'escrezione negli animali non è stata studiata. Pertanto, il fattore VIII deve essere usato durante l'allattamento solo se chiaramente indicato.

#### Fertilità

Con Iblias non sono stati condotti studi di fertilità sugli animali e i suoi effetti sulla fertilità umana non sono stati stabiliti in studi clinici controllati. Poiché Iblias è una proteina sostitutiva del fattore VIII endogeno, non ci si attendono effetti avversi sulla fertilità.

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Se il paziente dovesse avvertire capogiro o altri sintomi che influenzano la capacità di concentrazione e reazione, si raccomanda di non guidare o utilizzare macchinari fino a quando tali reazioni non si risolvano.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Reazioni di ipersensibilità o allergiche (che possono comprendere angioedema, bruciore e dolore pungente nella sede di infusione, brividi, vampate, orticaria generalizzata, cefalea, eruzione cutanea, ipotensione, letargia, nausea, irrequietezza, tachicardia, costrizione toracica, formicolio, vomito, respiro sibilante) sono state osservate e, in alcuni casi, possono progredire fino all'anafilassi severa (shock incluso).

Lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti (inibitori) può verificarsi in pazienti affetti da emofilia A trattati con il fattore VIII, incluso Iblis, vedere paragrafo 5.1 L'eventuale presenza di inibitori si manifesterà come un'insufficiente risposta clinica. In tali, casi si raccomanda di contattare un centro emofilia specializzato.

##### Elenco delle reazioni avverse in forma tabellare

La tabella riportata in basso è conforme alla classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC e *Preferred Term Level*). Le classi di frequenza sono state determinate in base alla seguente convenzione: comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

**Tabella 2: Frequenza delle reazioni avverse al farmaco negli studi clinici**

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Reazioni avverse	Frequenza
Patologie del sistema emolinfopoietico	Linfadenopatia	comune
	Inibizione del fattore VIII	Non comune (PTP)*
Patologie cardiache	Palpitazioni, tachicardia sinusale	comune
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, sensazione di fastidio addominale, dispepsia	comune
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia, sensazione di fastidio al torace, reazioni nella sede d'iniezione**	comune
Disturbi del sistema immunitario	Ipersensibilità	Non comune
Patologie del sistema nervoso	Cefalea, capogiro	comune
	Disgeusia	Non comune
Disturbi psichiatrici	Insonnia	comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Prurito, eruzione cutanea***, dermatite allergica	comune
	Orticaria	Non comune
Patologie vascolari	Vampate	Non comune

\* La frequenza si basa su studi con tutti i prodotti a base di fattore VIII che hanno incluso pazienti con emofilia A grave. PTP = pazienti trattati in precedenza, PUP = pazienti non trattati in precedenza.

\*\*comprende stravasamento nella sede d'iniezione, ematoma, dolore nella sede d'infusione, prurito, gonfiore

\*\*\*eruzione cutanea, eruzione cutanea eritematosa, eruzione cutanea pruriginosa

### *Popolazione pediatrica*

Negli studi clinici portati a termine con 71 pazienti pediatrici trattati in precedenza, la frequenza, il tipo e la severità delle reazioni avverse nei bambini erano simili a quanto osservato negli adulti.

### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

## **4.9 Sovradosaggio**

Non sono stati riportati sintomi di sovradosaggio con il fattore VIII della coagulazione umano ricombinante.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antiemorragici, fattore VIII della coagulazione del sangue, codice ATC: B02BD02

### Meccanismo d'azione

Il complesso fattore VIII/fattore di von Willebrand (FvW) è costituito da due molecole (fattore VIII e FvW) con differenti funzioni fisiologiche. Quando viene infuso in un paziente emofilico, il fattore VIII si lega al FvW nel sistema circolatorio del paziente. Il fattore VIII attivato agisce come cofattore per il fattore IX attivato, accelerando la conversione del fattore X a fattore X attivato. Il fattore X attivato converte la protrombina in trombina. Quindi la trombina converte il fibrinogeno in fibrina e si può formare il coagulo. L'emofilia A è un disordine della coagulazione ematica ereditario legato al sesso caratterizzato da diminuiti livelli di fattore VIII:C e si manifesta con emorragie diffuse nelle articolazioni, nei muscoli o negli organi interni, che insorgono sia spontaneamente sia come risultato di un trauma accidentale o di intervento chirurgico. Con la terapia sostitutiva si innalzano i livelli plasmatici di fattore VIII, permettendo quindi una temporanea correzione della carenza del fattore stesso e una correzione della tendenza al sanguinamento.

Iblias non contiene il fattore di von Willebrand.

### Effetti farmacodinamici

Il tempo di tromboplastina parziale attivata (aPTT) è allungato nelle persone affette da emofilia. La determinazione dell'aPTT è un metodo analitico convenzionale *in vitro* per l'attività biologica del fattore VIII. Il trattamento con rFVIII normalizza l'aPTT in modo simile al fattore VIII derivato dal plasma.

### Efficacia e sicurezza clinica

#### *Controllo e prevenzione delle emorragie*

Sono stati condotti due studi multicentrici, in aperto, di cross-over, non controllati, randomizzati in adulti/adolescenti con emofilia A severa (< 1%) trattati in precedenza e uno studio multicentrico, in aperto, non controllato in bambini < 12 anni con emofilia A severa trattati in precedenza.



Nel programma di studio clinico sono stati inclusi in totale 204 pazienti: 153 di loro di età  $\geq 12$  anni e 51 di età  $< 12$  anni. 140 soggetti sono stati trattati per almeno 12 mesi di cui 55 per un tempo mediano di 24 mesi.

**Tabella 3: Consumo e percentuali globali di successo (pazienti trattati con sola profilassi)**

	Bambini piccoli (0 < 6 anni)	Bambini più grandi (6 < 12 anni)	Adolescenti e adulti 12-65 anni			Totale
			Studio 1	Studio 2 somministrazione 2 volte/settimana	Studio 2 somministrazione 3 volte/settimana	
<b>Partecipanti allo studio</b>	25	26	62	28	31	172
<b>Dose/iniezione profilattica, UI/kg peso corporeo mediana (min, max)</b>	36 UI/kg (21; 58 UI/kg)	32 UI/kg (22; 50 UI/kg)	31 UI/kg (21; 43 UI/kg)	30 UI/kg (21; 34 UI/kg)	37 UI/kg (30; 42 UI/kg)	32 UI/kg (21; 58 UI/kg)
<b>ABR – tutte le emorragie (mediana, Q1,Q3)</b>	2,0 (0,0; 6,0)	0,9 (0,0; 5,8)	1,0 (0,0; 5,1)	4,0 (0,0; 8,0)	2,0 (0,0; 4,9)	2,0 (0,0; 6,1)
<b>Dose/iniezione per trattamento antiemorragico Mediana (min; max)</b>	39 UI/kg (21;72 UI/kg)	32 UI/kg (22; 50 UI/kg)	29 UI/kg (13; 54 UI/kg)	28 UI/kg (19; 39 UI/kg)	31 UI/kg (21; 49 UI/kg)	31 UI/kg (13; 72 UI/kg)
<b>Percentuale di successo*</b>	92,4%	86,7%	86,3%	95,0%	97,7%	91,4%

ABR percentuale annualizzata di emorragie (*annualized bleed rate*)

Q1 primo quartile; Q3 terzo quartile

p.c.: peso corporeo

\*Percentuale di successo definita come % di emorragie trattate con successo con  $\leq 2$  infusioni

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Il profilo farmacocinetico (PK) di Iblis è stato valutato in pazienti precedentemente trattati con emofilia A severa dopo somministrazione di 50 UI/kg in 21 soggetti  $\geq 18$  anni, 5 soggetti  $\geq 12$  anni e  $< 18$  anni e 19 soggetti  $< 12$  anni d'età.

Un modello di PK di popolazione è stato sviluppato in base a tutte le misurazioni disponibili del FVIII (ottenute dal campionamento denso di PK e da tutti i campioni di recupero) nei 3 studi clinici e ha consentito il calcolo dei parametri di PK per tutti i soggetti inclusi nei vari studi. La tabella 4 in basso riporta i parametri di PK in base al modello di PK di popolazione.

**Tabella 4: Parametri di PK (media geometrica (%CV)) in base al saggio cromogenico. \***

Parametro PK	≥ 18 anni N=109	12-< 18 anni N=23	6-< 12 anni N=27	0-< 6 anni N=24
T <sub>1/2</sub> (h)	14,8 (34)	13,3 (24)	14,1 (31)	13,3 (24)
AUC (UI.h/dL) **	1.858 (38)	1.523 (27)	1.242 (35)	970 (25)
CL (dL/h/kg)	0,03 (38)	0,03 (27)	0,04 (35)	0,05 (25)
V <sub>ss</sub> (dL/kg)	0,56 (14)	0,61 (14)	0,77 (15)	0,92 (11)

\* In base alle stime della PK di popolazione

\*\*AUC calcolata per una dose di 50 UI/kg

Le misurazioni ripetute di PK dopo 6-12 mesi di trattamento profilattico (trattamento a lungo termine) con Iblis non hanno evidenziato variazioni rilevanti delle caratteristiche farmacocinetiche .

In uno studio internazionale condotto in 41 laboratori clinici, la performance di Iblis nei saggi FVIII:C è stata valutata e confrontata con quella di un prodotto rFVIII *full length* disponibile in commercio. Per entrambi i prodotti sono stati ottenuti risultati coerenti. L’FVIII:C di Iblis può essere misurato nel plasma sia con un saggio di coagulazione *one stage*, sia con un saggio cromogenico, secondo la pratica abituale del laboratorio.

L’analisi di tutti i recuperi *incrementali* (recovery) registrati nei pazienti precedentemente trattati ha dimostrato per Iblis un innalzamento mediano > 2% (> 2 UI/dL) per UI/kg di peso corporeo. Questo risultato è simile ai valori riportati per il fattore VIII derivato dal plasma umano. Non sono state riscontrate variazioni rilevanti nel periodo di trattamento di 6-12 mesi.

**Tabella 5: Risultati di recupero incrementale di fase III**

Partecipanti allo studio	N=115
Risultati del saggio cromogenico Mediana; (Q1; Q3) (UI/dL / UI/kg)	2,3 (1,8; 2,6)
Risultati del saggio “one stage” Mediana; (Q1; Q3) (UI/dL / UI/kg)	2,2 (1,8; 2,4)

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l’uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, genotossicità *in vitro* e tossicità a dosi ripetute a breve termine. Non sono stati condotti studi di tossicità a dosi ripetute per più di 5 giorni, studi di tossicità della riproduzione e studi di carcinogenesi. Studi di questo tipo non sono considerati significativi a causa della produzione di anticorpi contro le proteine umane eterologhe negli animali. (Inoltre, il FVIII è una proteina endogena ed è noto che non possiede alcun effetto cancerogeno o sulla riproduzione.).

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### Polvere

Saccarosio

Istidina

Glicina

Sodio cloruro

Calcio cloruro

Polisorbato 80

#### Solvente

Acqua per preparazioni iniettabili

## 6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

Per la ricostituzione e l'infusione devono essere utilizzati solo i set per infusione forniti, poiché si possono verificare insuccessi del trattamento legati all'adsorbimento del fattore VIII della coagulazione umano ricombinante alle superfici interne di alcuni dispositivi per infusione.

## 6.3 Periodo di validità

30 mesi

La stabilità chimica e fisica durante l'uso dopo ricostituzione è stata dimostrata per 3 ore a temperatura ambiente.

Dopo ricostituzione, da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione e le condizioni prima dell'uso ricadono sotto la responsabilità dell'utilizzatore.

Non refrigerare dopo ricostituzione.

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

Durante il periodo di validità complessivo di 30 mesi, il medicinale confezionato può essere mantenuto a una temperatura fino a 25 °C per un periodo limitato di 12 mesi. In questo caso la validità del medicinale termina alla fine del periodo di 12 mesi o alla data di scadenza riportata sul flaconcino, a seconda di quale data sia anteriore. La nuova data di scadenza dev'essere quindi, annotata sulla confezione.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore e strumentazione particolare per l'uso, la somministrazione o l'impianto

Ogni confezione di Iblias contiene:

- un flaconcino contenente polvere (flaconcino da 10 mL di vetro trasparente di tipo 1 con tappo grigio di miscela di gomma alogenobutilica e chiusura in alluminio)
- un flaconcino con solvente (flaconcino da 6 ml di vetro trasparente di tipo 1 con tappo grigio di miscela di gomma bromobutilica e chiusura in alluminio)
- una confezione aggiuntiva con:
  - 1 kit di trasferimento con filtro 20/20 [Mix2Vial]
  - 1 set per l'infusione in vena
  - 1 siringa monouso da 5 mL
  - 2 tamponi imbevuti d'alcool monouso

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Le istruzioni dettagliate per la preparazione e la somministrazione sono contenute nel foglio illustrativo fornito con Iblias.

Il medicinale ricostituito è una soluzione limpida e incolore. La polvere di Iblias deve essere ricostituita solo con il solvente fornito (2,5 mL o 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili) usando il kit di trasferimento con filtro. Il medicinale deve essere preparato per l'infusione in condizioni di asepsi. Se un componente della confezione risultasse aperto o danneggiato, non utilizzarlo.

Dopo ricostituzione la soluzione è limpida. Prima della somministrazione, i medicinali per via parenterale devono essere esaminati visivamente per rilevare l'eventuale presenza di materiale corpuscolato e cambiamenti di colore. Iblis non deve essere usato se si notano particelle visibili o torbidità.

Dopo ricostituzione, la soluzione viene trasferita attraverso il filtro per travaso dentro la siringa monouso (entrambi forniti). Iblis deve essere ricostituito e somministrato con i componenti (adattatore per la fiala, flaconcino con acqua per preparazioni iniettabili, siringa monouso, set per l'infusione in vena) forniti in ogni confezione.

Prima della somministrazione, il medicinale ricostituito deve essere filtrato per rimuovere il materiale corpuscolato eventualmente presente nella soluzione. La filtrazione si ottiene utilizzando l'apposito adattatore per la fiala.

Esclusivamente per uso singolo.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

## **8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1077/001 - Iblis 250 UI  
EU/1/15/1077/002 - Iblis 500 UI  
EU/1/15/1077/003 - Iblis 1000 UI  
EU/1/15/1077/004 - Iblis 2000 UI  
EU/1/15/1077/005 - Iblis 3000 UI

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

Data di prima autorizzazione: 18 Febbraio 2016

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

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

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E  
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI  
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO  
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

**A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) del principio attivo biologico

Bayer HealthCare LLC  
800 Dwight Way  
Berkeley  
CA 94710  
United States

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Germania

**B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

**C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei

**D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

<b>Descrizione</b>	<b>Termine</b>
Studio di efficacia post-autorizzativo: per valutare la sicurezza e l'efficacia di Iblis nei pazienti non ancora trattati il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati dello studio in corso "13400 - Leopold Kids Part B".	12/2018
Studio di efficacia post-autorizzativo: per valutare la sicurezza e l'efficacia del trattamento a lungo termine con Iblis, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati dello studio in corso "13400 - Leopold Kids extension"	12/2020

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**



## **A. ETICHETTATURA**

## **INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**

### **SCATOLA ESTERNA**

#### **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Iblias 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile  
Iblias 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile  
Iblias 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile  
Iblias 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile  
Iblias 3000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile

Fattore VIII umano della coagulazione ricombinante (octocog alfa)

#### **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI**

1 flaconcino: 250 IU octocog alfa (100 IU/mL dopo ricostituzione).  
1 flaconcino: 500 IU octocog alfa (200 IU/mL dopo ricostituzione).  
1 flaconcino: 1000 IU octocog alfa (400 IU/mL dopo ricostituzione).  
1 flaconcino: 2000 IU octocog alfa (400 IU/mL dopo ricostituzione).  
1 flaconcino: 3000 IU octocog alfa (600 IU/mL dopo ricostituzione).

#### **3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Saccarosio, istidina, glicina, sodio cloruro, calcio cloruro, polisorbato 80.

#### **4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

1 flaconcino con polvere,  
1 flaconcino con 2.5 ml di acqua per soluzione iniettabile.  
1 flaconcino con 5 ml di acqua per soluzioni iniettabili.

Una confezione del dispositivo contenente:

- 1 kit di trasferimento con filtro 20/20 [Mix2Vial]
- 1 set per l'infusione in vena
- 1 siringa monouso da 5 mL
- 2 tamponi imbevuti d'alcool monouso

#### **5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso endovenoso. Per somministrazione in dose singola.  
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

#### **6 AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.:

Scad.: (Fine del periodo di 12 mesi, se conservato fino a 25 °C.):

Non utilizzare dopo questa data.

Il medicinale può essere conservato a temperature fino a 25 °C per un periodo massimo di 12 mesi entro la data di scadenza indicata sull'etichetta. La nuova data di scadenza deve essere annotata sulla confezione.

Dopo ricostituzione, il prodotto deve essere usato entro 3 ore. Non refrigerare dopo ricostituzione.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero . Non congelare.

Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE SE NECESSARIO**

La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Germania

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/15/1077/001- Iblias 250 UI  
EU/1/15/1077/002 - Iblias 500 UI  
EU/1/15/1077/003 - Iblias 1000 UI  
EU/1/15/1077/004 - Iblias 2000 UI  
EU/1/15/1077/005 - Iblias 3000 UI

**13. NUMERO DI LOTTO, CODICI DELLA DONAZIONE E DEL PRODOTTO**

Lot

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

## **15. ISTRUZIONI PER L'USO**

## **16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Ibias 250  
Ibias 500  
Ibias 1000  
Ibias 2000  
Ibias 3000

## **17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

## **18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI**

PC:  
SN:  
NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI PICCOLE DIMENSIONI**

**FLACONCINO DI POLVERE PER SOLUZIONE INIETTABILE**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Iblias 250 UI polvere per soluzione iniettabile  
Iblias 500 UI polvere per soluzione iniettabile  
Iblias 1000 UI polvere per soluzione iniettabile  
Iblias 2000 UI polvere per soluzione iniettabile  
Iblias 3000 UI polvere per soluzione iniettabile

Fattore VIII umano della coagulazione ricombinante (octocog alfa)  
Usò endovenoso.

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

250 UI (octocog alfa) (100 UI/mL dopo ricostituzione).  
500 UI (octocog alfa) (200 UI/mL dopo ricostituzione).  
1.000 UI (octocog alfa) (400 UI/mL dopo ricostituzione).  
2.000 UI (octocog alfa) (400 UI/mL dopo ricostituzione).  
3.000 UI (octocog alfa) (600 UI/mL dopo ricostituzione).

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**FLACONCINO CON ACQUA PER PREPARAZIONI INIETTABILI**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Acqua per preparazioni iniettabili

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

EXP

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lot

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

2,5 mL [per ricostituire 250/500/1.000 UI]

5 mL [per ricostituire 2.000/3.000 UI]

**6. ALTRO**

**B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

**Iblias 250 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile**

**Iblias 500 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile**

**Iblias 1000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile**

**Iblias 2000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile**

**Iblias 3000 UI polvere e solvente per soluzione iniettabile**

Fattore VIII della coagulazione umano ricombinante (octocog alfa)

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

### **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 Iblias e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Iblias
3. Come usare Iblias
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Iblias
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

### **1. Che cos'è Iblias e a cosa serve**

Iblias è un medicinale che contiene il principio attivo fattore VIII umano ricombinante, anche chiamato octocog alfa. Iblias è preparato mediante la tecnologia ricombinante senza l'aggiunta di alcuna proteina umana o animale derivante dal processo produttivo. Il fattore VIII è una proteina naturale presente nel sangue che favorisce la coagulazione.

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

### **2. Cosa deve sapere prima di usare Iblias**

#### **Non usi Iblias**

- 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.

Non usi Iblias se una delle condizioni sopra descritte la riguarda. Se ha dubbi consulti il medico prima di usare questo medicinale.



## **Avvertenze e precauzioni**

### **Faccia particolare attenzione con Iblias e si rivolga al medico o al farmacista se:**

- avvertisse senso di oppressione al torace, capogiro (incluso quando si alza dalla posizione seduta o sdraiata), orticaria, prurito, respiro sibilante o malessere o sensazione di debolezza. Questi potrebbero essere i sintomi di una improvvisa reazione allergica rara e grave a Iblias (reazione anafilattica). Se questo dovesse succedere, **sospenda immediatamente la somministrazione del medicinale** e consulti un medico.
- il sanguinamento non viene controllato con la dose abituale di Iblias. 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 Iblias non mantiene sotto controllo l'emorragia sua o di suo figlio, informi il medico immediatamente.
- in precedenza ha sviluppato inibitori contro il fattore VIII con altri medicinali. Se passasse ad altri medicinali a base di 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.
- è necessario utilizzare un dispositivo di accesso venoso centrale (CVAD) per somministrarle Iblias. Lei può essere a rischio di complicanze correlate al CVAD, fra cui infezioni nella sede di posizionamento del catetere, presenza di batteri nel sangue (batteriemia) e formazione di un coagulo nel vaso sanguigno (trombosi) nel quale è stato inserito il catetere.

### **Altri medicinali e Iblias**

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 sono valide per i pazienti di qualsiasi età, sia adulti sia bambini.

### **Gravidanza e allattamento.**

Non è disponibile esperienza clinica con l'uso di medicinali a base di fattore VIII durante la gravidanza e l'allattamento, perché nella donna l'emofilia A è rara. 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 Iblias comprometta la fertilità nei pazienti di sesso maschile o femminile, perché il principio attivo è naturalmente presente nell'organismo.

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

Se dovesse avere capogiro o altri sintomi che potrebbero avere effetti sulla capacità di concentrazione e reazione, non guidi o non usi macchinari fino a quando tali reazioni non si risolvano.

### **Iblias contiene sodio**

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è praticamente "senza sodio".

### **Documentazione**

Prenda nota del nome e del numero di lotto del medicinale ogni volta che usa Iblias.

## **3. Come usare Iblias**

- Il trattamento con Iblias verrà iniziato da un medico che ha esperienza nel trattamento dei pazienti con emofilia A. 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 o il farmacista.

### *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 deve sempre adattare la dose e la frequenza di somministrazione alle esigenze individuali. La quantità di Iblias che lei deve usare e la frequenza delle somministrazioni dipendono da diversi fattori quali:

- il suo peso
- la gravità dell'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 Iblias per prevenire le emorragie (profilassi) il medico calcolerà la dose per lei. Questa sarà generalmente compresa nell'intervallo da 20 a 40 UI di octocog alfa per kg di peso corporeo, infuse due o tre volte alla settimana. Tuttavia in alcuni casi, specialmente per i pazienti più giovani, possono essere necessari intervalli di dose più brevi o dosi più elevate.

### *Esami di laboratorio*

E' vivamente raccomandato che le vengano effettuati appropriati esami di laboratorio sul sangue a intervalli regolari, al fine di garantire che vengano raggiunti e siano 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 di laboratorio sulla coagulazione.

### *Uso nei bambini e negli adolescenti*

Iblias può essere usato nei bambini di qualsiasi età. Nei bambini di età inferiore ai 12 anni possono essere necessarie dosi maggiori o infusioni più frequenti rispetto agli adulti.

### *Pazienti con inibitori*

Se è stato informato dal medico che lei ha sviluppato degli inibitori contro il fattore VIII, è possibile che lei abbia bisogno di una dose maggiore di Iblias per controllare l'emorragia. Se tale dose non fosse sufficiente per controllare il sanguinamento, il medico potrà considerare l'opportunità di somministrarle un prodotto diverso.

Chieda al medico se desidera avere ulteriori informazioni su questo argomento.

Non aumenti la dose di Iblias 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 per l'emofilia è un trattamento che dura per tutta la vita.

### **Come viene somministrato Iblias**

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

### *Come viene preparato Iblias 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 un 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 nell'allegato di questo foglio illustrativo.**

#### **Se usa più Iblias di quanto deve**

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

#### **Se dimentica di usare Iblias**

- Somministri immediatamente la dose successiva e continui a intervalli regolari come consigliato dal medico.
- **Non** usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

#### **Se interrompe il trattamento con Iblias**

**Non** interrompa la terapia con Iblias 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 allergiche** o lo shock anafilattico (non comune, reazione allergica grave che riguarda la pressione del sangue o la respirazione). Se si verificano reazioni allergiche o anafilattiche, **interrompa immediatamente l'iniezione/infusione e ne parli con il medico.** Qualsiasi dei seguenti sintomi **durante l'iniezione/infusione** può essere un segnale precoce di reazioni allergiche o anafilattiche

- sensazione di costrizione al petto/ sensazione generale di malessere
- capogiro
- leggera ipotensione (lieve riduzione della pressione sanguigna che può darle la sensazione di debolezza in posizione eretta)
- nausea

Per i pazienti che hanno ricevuto un trattamento precedente con il fattore VIII (più di 150 giorni di trattamento) possono formarsi anticorpi inibitori (vedere paragrafo 2) con frequenza non comune (meno di 1 paziente su 100). Se ciò accade il medicinale potrebbe smettere di agire correttamente e lei potrebbe riscontrare un sanguinamento persistente. Se ciò accade, deve contattare il medico immediatamente.

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

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

- ingrossamento dei linfonodi (gonfiore sotto la pelle a livello della nuca, dell'ascelle o dell'inguine)
- palpitazioni cardiache (sensazione di battito cardiaco forte, rapido o irregolare)
- battito cardiaco rapido (tachicardia)
- dolore o fastidio allo stomaco
- disturbi della digestione
- febbre
- dolore o fastidio al petto
- reazioni locali nel punto in cui ha iniettato il medicinale (ad es. sanguinamento sotto la pelle, prurito intenso, gonfiore, sensazione di bruciore, rossore temporaneo)
- mal di testa
- capogiro
- difficoltà ad addormentarsi

- eruzione cutanea / eruzione cutanea pruriginosa

**Non comune** (può interessare fino a 1 utilizzatore su 100):

- reazioni allergiche, comprese reazioni allergiche improvvise e gravi
- disgeusia (gusto strano in bocca)
- orticaria (prurito)
- vampate (arrossamento del viso)

### **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 Iblias**

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

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C). Non congelare.

Tenere il medicinale nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Questo medicinale può essere mantenuto a temperatura ambiente (fino a 25 °C) per un periodo di tempo limitato di 12 mesi se conservato nell'imballaggio esterno. Se conserva il medicinale a temperatura ambiente, la validità del medicinale terminerà dopo 12 mesi o alla data di scadenza, se questa data è anteriore.

Lei dovrà, quindi, annotare la nuova data di scadenza sulla 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 di quel 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. Chieda 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 Iblias**

#### *Polvere*

Il **principio attivo** è il fattore VIII umano della coagulazione (octocog alfa). Ogni flaconcino di Iblias contiene nominalmente 250, 500, 1.000, 2.000 o 3.000 UI di octocog alfa.

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

#### *Solvente*

Acqua sterile per preparazioni iniettabili.

**Descrizione dell'aspetto di Iblis e contenuto della confezione**

Iblis 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 componenti 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 AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Germania

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


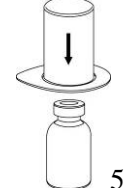
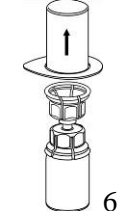




**United Kingdom**



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 dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

**Istruzioni dettagliate per la ricostituzione e la somministrazione di Iblis 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. <b>Non</b> rimuovere il Mix2Vial dall'involucro!	
5.	Collocare il <b>flaconcino del solvente</b> su una superficie piana e pulita e tenere fermo il flaconcino. Tenere il Mix2Vial all'interno dell'involucro e spingere finchè la punta <b>blu</b> dell'adattatore non <b>penetri</b> nel tappo in gomma del flaconcino del solvente.	
6.	Rimuovere accuratamente l'involucro del Mix2Vial afferrandolo sul bordo e tirando <b>verticalmente</b> verso l'alto. Assicurarsi di togliere solo l'involucro e non il dispositivo Mix2Vial.	
7.	Collocare il <b>flaconcino con il medicinale</b> su una superficie piana e solida. Capovolgere il flaconcino con il solvente connesso all'adattatore Mix2Vial e spingere la punta <b>trasparente</b> dell'adattatore <b>verso il basso, nel tappo</b> 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**

## 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 (incluse 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

---

<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)

che i pazienti trattati con prodotti a base di rFVIII presentavano un'incidenza più alta 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

---

<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>

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 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).

---

<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.

## *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 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'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.
- 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'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. 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 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**

---

<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

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