

Allegato II

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)¹. Questa sperimentazione, nota come lo studio SIPPET (Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers), fu condotta per

¹ F. Peyvandi et al. "A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A" N Engl J Med. 2016 May 26; 374(21):2054-64)

valutare il rischio relativo degli inibitori in pazienti trattati con pdFVIII rispetto a rFVIII. È emerso che i pazienti trattati con prodotti a base di rFVIII presentavano un'incidenza più alta 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 CANAL² 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 (≥ 5 BU) è stato di 0,8 (95 % IC 0,4-1,3).

Anche lo studio RODIN/Pednet³ non ha trovato alcuna prova di una differenza di classe nel rischio di inibitori tra tutti i pdFVIII rispetto a tutti i rFVIII; per gli inibitori " clinicamente rilevanti", il rapporto di

² <http://www.bloodjournal.org/content/109/11/4648.full.pdf>

³ Gouw SC et al. PedNet and RODIN Study Group. Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. N Engl J Med 2013; 368: 231-9. - <http://www.bloodjournal.org/content/121/20/4046.full.pdf>

rischio adeguato è stato di 0,96 (95 % IC 0,62-1,49) e per gli inibitori ad alto titolo (≥ 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^a generazione (Kogenate FS/Helixate NexGen) rispetto a octocog alfa a base di rFVIII di 3^a 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^a generazione) rispetto a Advate (rFVIII di 3^a 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^a 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, 2017⁴; Fischer K, 2015⁵) 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 (≥ 5 BU/ml).

Gli inibitori si sono sviluppati in 76 pazienti, 50 dei quali mostravano inibitori ad alto titolo (≥ 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).

⁴ [Iorio A, Barbara AM, Makris M, Fischer K, Castaman G, Catarino C, Gilman E, Kavakli K, Lambert T, Lassila R, Lissitchkov I, Mauser-Bunschoten E, Mingot-Castellano ME, Ozdemir N1, Pabinger I, Parra R1, Pasi J, Peerlinck K, Rauch A6, Roussel-Robert V, Serban M, Tagliaferri A, Windyga J, Zanon E](#): Natural history and clinical characteristics of inhibitors in previously treated haemophilia A patients: a case series. [Haemophilia](#). 2017 Mar; 23(2): 255-263. doi: 10.1111/hae.13167. Epub 2017 Feb 15.

⁵ [Fischer K, Lassila R, Peyvandi E, Calizzani G, Gatt A, Lambert T, Windyga J, Iorio A, Gilman E, Makris M](#); EUHASS participants. Inhibitor development in haemophilia according to concentrate. Four-year results from the European HAemophilia Safety Surveillance (EUHASS) project. [Thromb Haemost](#). 2015 May; 113(5): 968-75. doi: 10.1160/TH14-10-0826. Epub 2015 Jan 8.

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'estrapolazione dei risultati di studi che hanno valutato esclusivamente gli effetti di classe per i singoli prodotti e in particolare per i prodotti (inclusi quelli autorizzati più di recente) che non sono inclusi in tali studi. I risultati tratti dallo studio SIPPET, nonché quelli tratti da singole sperimentazioni cliniche e studi osservazionali, non sono sufficienti a confermare eventuali differenze coerenti e significative da un punto di vista statistico e clinico nel rischio di inibitori tra le classi di prodotto a base di rFVIII e di pdFVIII.

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

Consultazione di esperti

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

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

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

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

Conclusioni del PRAC

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

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

Riassunto generale della valutazione scientifica del PRAC

Considerato che,

- il PRAC ha preso in esame la procedura ai sensi dell'articolo 31 della direttiva 2001/83/CE derivante dai dati di farmacovigilanza per i medicinali a base di fattore VIII della coagulazione ricombinante e derivato da plasma umano (vedere Allegato I e Allegato A);
- il PRAC ha preso in esame la totalità dei dati presentati riguardo al rischio di sviluppo di inibitori per le classi di prodotti a base di FVIII ricombinante e derivato da plasma in pazienti non trattati in precedenza (PUP). Questi includono la letteratura pubblicata (studio SIPPET⁶), 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

⁶ Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I, et al. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *The New England Journal of medicine* 2016 May 26;374(21):2054-64

debbano essere allineate con tali frequenze se non altrimenti giustificato da dati specifici del prodotto.

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

Parere del CHMP

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