



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

20 febbraio 2014
EMA/108793/2014

Confermate dal CHMP le raccomandazioni del PRAC su Kogenate Bayer/Helixate NexGen

I benefici continuano a essere superiori ai rischi nei pazienti precedentemente non trattati

Il 20 dicembre 2013 il comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia europea per i medicinali ha approvato raccomandazioni formulate in precedenza, in cui si concludeva che i benefici di Kogenate Bayer e Helixate NexGen, cosiddetti prodotti sostitutivi del fattore VIII di seconda generazione, continuano a essere superiori ai rischi nei pazienti affetti da emofilia A precedentemente non sottoposti a terapie, pur essendo necessario modificare le informazioni sul prodotto relative a tali medicinali. Le raccomandazioni, formulate dal comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'Agenzia, scaturiscono da una revisione dei medicinali che non ha confermato l'esistenza di un aumento del rischio relativo allo sviluppo di un tipo di anticorpi (inibitori del fattore VIII) contro tali medicinali rispetto ad altri prodotti sostitutivi del fattore VIII. Il fattore VIII è carente nei pazienti con emofilia A e deve pertanto essere loro somministrato per consentire una normale coagulazione del sangue.

La revisione del PRAC ha preso le mosse dai risultati di uno studio (lo studio RODIN/PedNet¹) condotto su bambini con emofilia A non trattati in precedenza, cui erano stati somministrati diversi prodotti sostitutivi del fattore VIII, oltre che da dati preliminari trasmessi dal registro EUHASS (*European Haemophilia Safety and Surveillance System*). Circa un terzo di tutti i bambini che hanno partecipato allo studio RODIN ha sviluppato inibitori del fattore VIII contro il medicinale somministrato loro durante la terapia, cosa che riduce il beneficio terapeutico e aumenta le probabilità che si verifichi un'emorragia. Si tratta di un fattore di rischio noto per tutti i prodotti sostitutivi del fattore VIII, ma gli autori dello studio avevano concluso che i bambini trattati con prodotti contenenti il fattore VIII ricombinante "full-length" cosiddetti di seconda generazione, come Kogenate Bayer o Helixate NexGen, avevano maggiori probabilità di sviluppare anticorpi rispetto ai soggetti trattati con un prodotto ricombinante di terza generazione. Con altri prodotti contenenti il fattore VIII ricombinante o di origine plasmatica non si è osservato un aumento della formazione di inibitori.

Dopo aver esaminato i dati attualmente disponibili sulla comparsa di inibitori in pazienti precedentemente non trattati, il PRAC ha deciso che tali dati non corroboravano la conclusione che Kogenate Bayer o Helixate NexGen fossero associati a un aumento del rischio di sviluppare inibitori del

¹ 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.



fattore VIII rispetto ad altri prodotti. Benché le attuali misure intese a ridurre al minimo i rischi derivanti dall'uso dei prodotti in esame fossero considerate adeguate sia per Kogenate Bayer sia per Helixate NexGen, e pertanto non dovessero essere cambiate, il PRAC ha raccomandato che le informazioni sul prodotto fossero aggiornate al fine di tenere conto dei risultati dello studio RODIN.

Il CHMP ha esaminato le raccomandazioni del PRAC e ne ha concordato l'attuazione all'unanimità. Il parere del CHMP è stato trasmesso alla Commissione europea, che lo ha approvato adottando una decisione giuridicamente vincolante, valida in tutta l'Unione europea, il 20 febbraio 2014.

Informazioni per i pazienti

- L'emofilia A è un disturbo congenito della coagulazione causato da un deficit del fattore VIII, una sostanza necessaria per la normale coagulazione del sangue. Se non trattato, il deficit da fattore VIII causa disturbi emorragici, tra cui emorragie a carico di articolazioni, muscoli e organi interni, che possono causare gravi danni.
- Sono disponibili diversi tipi di medicinali sostitutivi del fattore VIII per correggere il deficit. Uno studio condotto su pazienti con emofilia A precedentemente non trattati, che metteva a confronto diversi di questi medicinali, sembrava evidenziare che i soggetti trattati con Kogenate Bayer o Helixate NexGen (prodotti "full-length" di seconda generazione) avessero maggiori probabilità di sviluppare anticorpi rispetto ai pazienti trattati con un altro medicinale sostitutivo del fattore VIII (prodotto di terza generazione). Tali anticorpi (inibitori del fattore VIII) riducono l'efficacia del medicinale e aumentano le probabilità di emorragia.
- Tuttavia, una volta esaminati tutti i dati, compresi quelli desunti da questo studio, non sono stati rinvenuti elementi sufficienti a dimostrare un'autentica differenza tra i medicinali in questione. I benefici della terapia con Kogenate Bayer o Helixate NexGen continuano a essere superiori ai rischi nei pazienti precedentemente non trattati.
- Tali medicinali possono continuare a essere utilizzati in base alle precedenti raccomandazioni. Tuttavia, le informazioni sul prodotto sono state aggiornate in modo da tener conto dei risultati dello studio e garantire che gli operatori sanitari che gestiscono pazienti con emofilia A ne siano al corrente.

Informazioni per gli operatori sanitari

- Nonostante i timori sollevati dallo studio RODIN/PedNet, nel complesso gli elementi attualmente disponibili non confermano l'esistenza di un aumento del rischio relativo allo sviluppo di inibitori contro i prodotti sostitutivi del fattore VIII "full-length" di seconda generazione come Kogenate Bayer e Helixate NexGen.
- Kogenate Bayer e Helixate NexGen possono continuare a essere prescritti e utilizzati come terapia appropriata nel trattamento dell'emofilia A. Le attuali misure di riduzione al minimo dei rischi sono considerate adeguate e non devono essere cambiate.
- Inoltre, le informazioni sul prodotto per Kogenate Bayer e Helixate NexGen sono state aggiornate al fine di tener conto dei risultati dello studio RODIN/PedNet. In linea con le prove attualmente disponibili, la frequenza dello sviluppo di inibitori nei pazienti precedentemente non sottoposti a terapia è stata modificata in "molto comune".

Le raccomandazioni dell'Agenzia sono basate sui risultati dello studio RODIN/PedNet, i risultati preliminari del registro EUHASS (*European Haemophilia Safety Surveillance System*) e tutti i dati disponibili presentati da sperimentazioni cliniche, studi osservazionali, letteratura pubblicata e dati

qualitativi per Kogenate Bayer e Helixate NexGen con riferimento al potenziale rischio di sviluppo di inibitori in pazienti precedentemente non trattati (*previously untreated patients* o PUP).

- I timori riguardanti un potenziale aumento del rischio relativo allo sviluppo di inibitori del fattore VIII in concomitanza con l'uso di prodotti sostitutivi del fattore VIII "full-length" di seconda generazione erano inizialmente stati sollevati dallo studio RODIN/PedNet. Quest'ultimo è uno studio osservazionale che ha esaminato lo sviluppo di inibitori in PUP con emofilia A grave, trattati con prodotti contenenti fattore VIII ricombinante o derivato dal plasma. In questo studio, l'incidenza dello sviluppo di inibitori era compresa tra il 28,2% e il 37,7% per tutti i prodotti. Tra i pazienti trattati con Kogenate Bayer e/o Helixate NexGen e sottoposti a monitoraggio fino a un massimo di 75 giorni di esposizione, l'incidenza dello sviluppo di inibitori è stata di 64 su 183 (37,7%), di cui 40 avevano un inibitore ad alto titolo (25,2%). L'analisi post-hoc dello studio ha evidenziato che i PUP con emofilia A grave trattati con Kogenate Bayer avevano una probabilità maggiore di sviluppare inibitori rispetto ai soggetti cui veniva somministrato un altro fattore VIII antiemofilico ricombinante (*hazard ratio* aggiustato, 1,60; IC al 95%: 1,08 -2,37).
- Tuttavia, una volta considerati tutti i dati disponibili, questi sono risultati coerenti con l'esperienza clinica generale secondo cui la maggior parte degli inibitori si forma entro i primi 20 giorni di esposizione e che i prodotti sostitutivi del fattore VIII non differiscono da altri medicinali in termini di sviluppo di inibitori nei PUP.
- I dati sulla qualità presentati dal titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio indicavano altresì che le caratteristiche biofisiche e biochimiche di Kogenate Bayer e Helixate NexGen non avevano subito variazioni significative dall'epoca della domanda iniziale di autorizzazione all'immissione in commercio.

Maggiori informazioni sul medicinale

Kogenate Bayer e Helixate NexGen sono medicinali identici, autorizzati in tutta l'Unione europea (UE) il 4 agosto 2000. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio per entrambi i medicinali è la medesima ditta, Bayer Pharma AG.

Kogenate Bayer e Helixate NexGen sono noti come prodotti sostitutivi del fattore VIII di seconda generazione. Contengono un tipo di fattore VIII, octocog alfa, che è prodotto con un metodo noto come "tecnica del DNA ricombinante": viene cioè ottenuto da cellule in cui è stato immesso un gene (DNA) che le rende in grado di produrre il fattore coagulante. In questi medicinali, octocog alfa ha la stessa struttura del fattore naturale VIII ("full-length"). Tali medicinali sono usati per sostituire il fattore VIII che è carente nei pazienti con emofilia A, un disturbo congenito della coagulazione. Se non trattato, il deficit da fattore VIII in questi soggetti causa disturbi emorragici, tra cui emorragie a carico di articolazioni, muscoli e organi interni, che possono causare gravi danni.

Sono disponibili prodotti alternativi contenenti varie forme del fattore VIII, che possono essere usati in modo analogo. Può trattarsi di medicinali estratti dal sangue umano ("derivati dal plasma"), ottenuti come prodotti ricombinanti "full-length" con vari gradi di esposizione ad altre proteine derivate dal sangue (di prima, seconda o terza generazione), o contenenti una forma ricombinante abbreviata, ma ancora attiva, della molecola del fattore VIII.

Maggiori informazioni sulla procedura

Il riesame di Kogenate Bayer e Helixate NexGen è stato avviato il 5 marzo 2013 su richiesta della Commissione europea, ai sensi dell'articolo 20 del regolamento (CE) n. 726/2004.

Un riesame dei dati è stato condotto in primo luogo dal comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC). Le raccomandazioni del PRAC sono state trasmesse al comitato per i medicinali per uso umano (CHMP), responsabile di tutte le questioni legate ai medicinali per uso umano, il quale ha adottato il parere definitivo dell'Agenzia. Il parere del CHMP è stato quindi trasmesso alla Commissione europea, che lo ha approvato, adottando una decisione giuridicamente vincolante, valida in tutta l'Unione europea, il 20 febbraio 2014.

Recapiti per contattare i nostri addetti stampa

Monika Benstetter o Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 7418 8427

E-mail: press@ema.europa.eu