



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

13 May 2016  
EMA/332348/2016  
Media and Public Relations

## **Sviluppo di inibitori in pazienti affetti da emofilia A, precedentemente non sottoposti a terapie, trattati con prodotti contenenti il fattore VIII ricombinante**

---

Il Comitato per la valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA ha concluso la revisione di una meta-analisi di dati provenienti da tre studi osservazionali (1, 3) per valutare il rischio che si sviluppino anticorpi nei confronti di prodotti a base di fattore VIII ricombinante in pazienti con grave emofilia A (livelli di fattore VIII <1 %) precedentemente non sottoposti a terapie (denominati con l'acronimo PUPs, previously untreated patients). Lo sviluppo di inibitori è considerato la complicanza più grave e impegnativa nel trattamento dell'emofilia A. Solitamente, lo sviluppo di inibitori, che è associato ad una riduzione di efficacia dell'effetto emostatico del fattore VIII, si verifica durante la fase iniziale di esposizione al fattore VIII (cioè nei bambini piccoli).

I risultati di tre ampi studi multicentrici di coorte (Rodin, Organizzazione Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) e gruppi di studio FranceCoag) pubblicati nel 2013 e nel 2014 mostravano un aumento del rischio per lo sviluppo di inibitori in seguito a trattamento con KOGENATE Bayer ed Helixate NexGen nei pazienti con grave emofilia A precedentemente non sottoposti a terapie. Il PRAC aveva già valutato questo rischio a seguito alla pubblicazione dello studio RODIN (1), nel contesto di una procedura di revisione avviata ai sensi dell'articolo 20 del Regolamento (CE) n. 726/2004 nel 2013, e aveva concluso che sulla base delle evidenze disponibili, i dati non dimostravano che Kogenate Bayer o Helixate NexGen erano associati con un aumentato rischio di sviluppare inibitori del fattore VIII rispetto ad altri prodotti, nei pazienti precedentemente non sottoposti a terapie.

Nel gennaio 2015, a seguito della pubblicazione degli studi UKHCDO e FranceCoag (2,3), il PRAC ha convenuto che una meta-analisi, condotta sulla base dei dati grezzi provenienti da questi studi, considerati i più rappresentativi in relazione a questo problema, potesse offrire l'opportunità di estendere le dimensioni del campione di pazienti coinvolti e consentire comparazioni affidabili tra i diversi prodotti a base di fattore VIII ricombinante, basate su di un modello di analisi comune per tutti gli studi stabilito dal PRAC.

Questa meta-analisi è stata resa possibile grazie alla stretta collaborazione con il mondo accademico. I ricercatori degli studi hanno fornito i dati grezzi anonimizzati per consentire una rigorosa analisi sotto la guida del relatore al PRAC per tale procedura, consentendo una valutazione indipendente al fine di valutare ulteriormente il profilo di sicurezza di questi medicinali.

I medicinali oggetto di questa meta-analisi comprendono i medicinali autorizzati con procedura centralizzata octocog alfa (Advate, Helixate NexGen / Kogenate Bayer) e moroctocog alfa (ReFacto e ReFacto AF), così come un altro fattore antiemofilico ricombinante autorizzato a livello nazionale.



In questa meta-analisi sono stati inclusi in totale 1.102 pazienti precedentemente non sottoposti a terapie (481 RODIN, 293 FranceCoag e 328 UKHCDO) per i quali sono disponibili i dati relativi all'esposizione a fattore VIII ricombinante. La meta-analisi ha suggerito una tendenza verso un aumento nello sviluppo di inibitori ad alto titolo e per lo sviluppo di tutti i livelli di inibitori, osservato con Kogenate Bayer rispetto a Advate. Nel complesso, 147 di 400 pazienti precedentemente non sottoposti a terapie, trattati con Kogenate Bayer / Helixate NexGen (37%), hanno sviluppato anticorpi inibitori, di cui 88 (22%) presentavano inibitori ad alto titolo. Per Advate, un totale di 100 su 385 pazienti precedentemente non sottoposti a terapie (26%) trattati con il medicinale hanno sviluppato inibitori, di cui 57 (15%) presentavano inibitori ad alto titolo. Le percentuali sono simili per il periodo di studio a partire dal 2004, anno in cui entrambi i prodotti sono stati autorizzati in parallelo. Una tendenza simile è stata osservata anche per altri prodotti a base di fattore VIII ricombinante. Tuttavia, i risultati sono meno marcati a causa di limiti nella dimensione del campione.

Sebbene la meta-analisi sia stata ben condotta, il PRAC ha osservato la presenza di alcune limitazioni, tra cui la possibilità di confondimento residuo. Inoltre, il PRAC ha riconosciuto che lo sviluppo di inibitori è un fenomeno multifattoriale, in cui un certo numero di parametri può avere un impatto sulla incidenza nei pazienti precedentemente non sottoposti a terapie, e che l'aggiustamento per tutti questi fattori nelle analisi potrebbe non essere possibile. Il PRAC ha anche osservato che non vi è stato alcun segnale riguardo ad un simile andamento in relazione all'aumento nell'incidenza di inibitori con KOGENATE Bayer in pazienti precedentemente trattati in altri studi, una popolazione in cui l'esperienza di trattamento con questo prodotto è ampia.

Il PRAC concorda che, nel complesso, le evidenze attualmente disponibili non confermano che Kogenate Bayer/Helixate NexGen siano associati ad un aumentato rischio di sviluppare inibitori del fattore VIII, rispetto ad altri prodotti a base di fattore VIII ricombinante, in pazienti precedentemente non trattati. Queste conclusioni sono in linea con le precedenti conclusioni tratte dal PRAC nell'ambito della revisione effettuata su Kogenate Bayer/Helixate NexGen nel 2013.

Il PRAC ha raccomandato che i titolari di autorizzazione all'immissione in commercio di medicinali a base di fattore VIII ricombinante devono monitorare gli studi pubblicati sullo sviluppo di inibitori al medicinale con l'obiettivo di mantenere le informazioni di prodotto aggiornate. I pazienti e i genitori o coloro che si prendono cura dei pazienti che avessero domande da porgere devono rivolgersi al proprio medico o al farmacista.

#### Referenze:

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.
2. Collins PW et al. Factor VIII brand and the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated UK children with severe haemophilia A, 2000-2011. *Blood*. 2014; 124(23): 3389-97.
3. Calvez T et al. Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated boys with severe hemophilia A. *Blood*. 2014; 124(23): 3398-408.