

Comunicato AICE sulla presenza di materiale particolato in emicizumab (Hemlibra®) e in altri farmaci biologici

I fatti di questa settimana

Nei giorni scorsi, prima il Medical and Scientific Advisory Council (MASAC) della National Hemophilia Foundation (NHF), poi l'European Hemophilia Consortium (EHC) e la World Federation of Haemophilia (WFH) hanno diffuso comunicati relativi al riscontro di materiale particolato nel prodotto emicizumab (Hemlibra®) e, in generale, nei farmaci di origine biologica. Ciò è avvenuto a seguito delle informazioni fornite dall'azienda produttrice di Hemlibra®, Roche/Genentech/Chugai, in data 5 ottobre 2019, che riportavano il rilievo, nell'ambito delle valutazioni routinarie effettuate sui lotti del farmaco per garantire i controlli di qualità, di particelle traslucide, difficilmente visibili, non presenti nelle specifiche del prodotto. Tali particelle risultano costituite dalla proteina principio attivo del farmaco (Hemlibra®) e da *silicone oil* (PDMS, polidimetilsilossano), un polimero organico atossico, presente nella composizione di tutti i farmaci somministrati per via parenterale. Analoghe particelle traslucide sono comunemente riscontrate anche in altri farmaci di origine biologica.

Dalla comunicazione dell'azienda produttrice si apprende che già dal marzo scorso erano state informate del problema le autorità regolatorie statunitensi (FDA), europee (EMA), canadesi, svizzere e giapponesi che, alla luce delle valutazioni tossicologiche e di sicurezza e della revisione dei dati disponibili, si sono dimostrate concordi con quanto concluso dall'azienda, vale a dire un profilo beneficio/rischio del farmaco invariato, a supporto del mantenimento della distribuzione di Hemlibra® ai pazienti in modo da evitare interruzioni del trattamento. Si informava, inoltre, che l'azienda aveva sottomesso i risultati dell'analisi conclusiva alle autorità regolatorie, con le quali si impegna a continuare a lavorare.

Subito dopo la diffusione del comunicato del MASAC, il Consiglio Direttivo AICE ha chiesto a Roche Italia ulteriori informazioni con particolare riguardo alla situazione nazionale. In data 8 ottobre 2019 Roche ha quindi inviato un comunicato che riporta sostanzialmente le informazioni già diffuse a livello internazionale ed in cui si precisa che anche le autorità regolatorie italiane sono state costantemente tenute informate, essendo la comunicazione più recente e conclusiva stata inviata in data 1 ottobre 2019.

La notizia nel contesto generale

Nei documenti pubblicati da MASAC, EHC e WFH si riportano considerazioni generali sulla presenza di materiale particolato nei farmaci iniettabili, da sempre motivo di particolare attenzione da parte di medici e pazienti. A fronte di alcune particelle originate da contaminazione esterna (ad esempio nel corso della preparazione del farmaco per l'uso), altre possono essere "intrinseche" allo specifico processo produttivo del farmaco, derivando ad esempio dalla soluzione stessa, dai suoi componenti, dal contatto con materiali utilizzati

durante la produzione (ad esempio provette) o la confezione del prodotto (ad esempio tappo di gomma), che possono facilitare processi di aggregazione molecolare dei costituenti. In alcuni casi l'infusione endovenosa di farmaci contenenti materiale particolato è stata associata a danni per la salute. Di conseguenza, le autorità regolatorie hanno definito i limiti per le quantità di materiale particolato ammesse nelle preparazioni destinate all'uso endovenoso e le procedure di verifica della presenza di tale materiale, stabilendo che, prima della distribuzione, tutti i contenitori di tali preparazioni debbano essere ispezionati per rilevare, per quanto possibile, la presenza di particelle estranee, vietando la distribuzione in caso di superamento dei limiti fissati. La presenza di materiale particolato nei farmaci iniettabili per somministrazione intramuscolare e sottocutanea (come nel caso di Hemlibra®) sembra comportare rischi minori rispetto ai farmaci destinati alla somministrazione endovenosa, ma vengono comunque applicati analoghi limiti e procedure di verifica standard sotto il controllo delle autorità regolatorie.

Alla luce delle informazioni disponibili e verificate dalle autorità regolatorie di Unione Europea, Stati Uniti, Canada, Svizzera e Giappone dunque, la presenza del materiale particolato rilevato in Hemlibra® appare di natura "intrinseca", legato al processo produttivo del farmaco, come riportato in letteratura per altri prodotti di derivazione biologica.

Aspetti di rilievo

- Da quanto recentemente comunicato da rappresentanti di Roche/Genentech/Chugai il riscontro di materiale particolato in eccesso rispetto ai limiti stabiliti dal produttore riguarda sia lotti del prodotto utilizzato durante il programma di trial clinici (sin dai trial iniziali, in base ad una rivalutazione *a posteriori*), sia lotti del prodotto distribuito per la commercializzazione.
- Questo fenomeno è soggetto a monitoraggio da parte delle autorità regolatorie, che non hanno ritenuto sussistere variazioni del rapporto rischio/beneficio per i pazienti in trattamento con il farmaco come attualmente prodotto e disponibile in commercio. EHC e WFH precisano che in Grecia è stata autorizzata la prosecuzione del trattamento per i pazienti inseriti nel programma di accesso allargato di Roche, ma nessun nuovo paziente può iniziare la terapia fino alla completa risoluzione del problema.
- Eventuali rischi associati alla presenza di materiale particolato nei farmaci iniettabili per somministrazione sottocutanea (come nel caso di Hemlibra®) sarebbero di minor entità rispetto ai farmaci per somministrazione endovenosa.
- Ad oggi, Roche non ha ricevuto alcuna segnalazione di eventi avversi correlati alla presenza del materiale particolato.
- Ad oggi AICE non ha ricevuto alcuna specifica comunicazione da parte di AIFA a riguardo.

Raccomandazioni AICE

Sulla base delle informazioni disponibili e nel rispetto della posizione degli organismi regolatori (EMA, AIFA), AICE non raccomanda variazioni delle prassi di prescrizione, né l'interruzione dell'uso di emicizumab per i pazienti già in trattamento con il farmaco.

AICE attende da Roche comunicazioni in merito alla rivalutazione completa dei processi produttivi e di controllo della qualità, per garantire il massimo rispetto degli standard di settore in termini di limiti della presenza di particolato per tutti i lotti di emicizumab.

AICE sollecita Roche ad essere costantemente e tempestivamente informata sugli aggiornamenti riguardanti ulteriori definizioni delle autorità regolatorie, in particolare se con potenziale impatto sulla valutazione del rapporto rischio/beneficio di emicizumab (ivi compresa la decisione finale delle autorità greche), nonché sugli esiti del riesame dei processi produttivi e di controllo della qualità da parte dell'azienda.

L'attuale raccomandazione AICE di non modificare la prassi prescrittiva, non interrompendo l'uso di emicizumab, è da considerarsi *ad interim*, in attesa di riscontro dettagliato riguardo alla rivalutazione completa dei processi produttivi e di controllo di qualità da parte dell'azienda.

AICE richiede a Roche di essere costantemente aggiornata rispetto all'analisi degli eventi avversi riportati nei pazienti esposti a emicizumab nell'ambito della farmacovigilanza generale e specificamente riguardo alla presenza di materiale particolato in lotti di emicizumab.

AICE, infine, sollecita Roche ad essere maggiormente tempestiva ed accurata nel trasmettere le informazioni alla comunità medico-scientifica e dei pazienti in Italia, analogamente a quanto richiesto anche a livello internazionale.

Nel monitorare gli sviluppi di tali valutazioni, AICE fornirà ogni aggiornamento ai propri Soci e alle Associazioni dei pazienti.

Milano, 9 ottobre 2019

Il Presidente AICE



Dott.ssa Elena Santagostino