

Oggetto: Equivalenza dei medicinali plasmaderivati:

FANHDI (AIC serie n.: 033866) e ALPHANATE (AIC serie n.: 033077)

Spett.le Segreteria AICE,

abbiamo verificato che nel documento *“Principi di trattamento e aggiornamento delle raccomandazioni per la terapia sostitutiva dell'emofilia A e B”* (Linee Guida AICE) approvate nel 2018, all' interno della *“Tabella 1. Prodotti contenenti Fattore VIII di origine plasmatica e ricombinante attualmente registrati in Italia”*, sottogruppo *“A. Prodotti a derivazione plasmatica, ATC B02BD02 e ATC B02BD06”* i due prodotti distribuiti da Grifols, **Fanhdi e Alphanate** sono riportati aventi un rapporto Fattore Von Willebrand / Fattore VIII (VWF:RCo/FVIII:C) differente.

A tale proposito, ci preme fare presente che Alphanate e Fanhdi sono due specialità medicinali del tutto analoghe, appartenenti alla stessa classe ATC (B02BD06), costituite da Fattore VIII della coagulazione del sangue, complessato con Fattore von Willebrand, nelle stesse proporzioni (1:1,2).

Di seguito vengono elencate le caratteristiche comuni che ne fanno due Specialità medicinali assolutamente equivalenti:

1. Proprietà comuni di Fanhdi e Alphanate

1.1. Origine della materia prima, il plasma

L'origine della materia prima per Fanhdi e Alphanate è il plasma umano raccolto da donatori sani che soddisfano tutti i requisiti richiesti nei paesi dove le donazioni hanno luogo (USA e Comunità Europea).

Tutto il plasma impiegato nella produzione dei lotti di Fanhdi e Alphanate distribuiti in Italia è stato raccolto in centri di donazione approvati dalla Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e incluso in un Plasma Master File, anch'esso approvato.

Tutto il plasma impiegato nella produzione di Fanhdi e Alphanate soddisfa i requisiti presenti nella monografia della European Pharmacopeia "Human Plasma for Fractionation"

1.2. Controlli sulla materia prima plasma

Le unità di plasma impiegate per la produzione di Fanhdi e Alphanate sono soggette agli stessi controlli.

Prima di avviare il processo di frazionamento, sono eseguiti i seguenti controlli:

- Tutte le unità di plasma sono testate contro:
 - Antigene di superficie dell'epatite B (HBsAg)
 - Anticorpi contro il virus dell'immunodeficienza umana 1 e 2 (anti HIV-1/HIV-2)
 - Anticorpi contro il virus dell'epatite C (anti HCV)
 - Sifilide (secondo le disposizioni del paese della donazione).
- Tutte le unità di plasma sono controllate con la tecnica del test degli acidi nucleici NAT in pool di plasma di non più di 512 unità per la rilevazione di:
 - HCV RNA
 - HIV-1 RNA
 - HBV DNA
 - HAV DNA.

Durante il processo di frazionamento viene verificato che il pool di plasma di partenza per la realizzazione dei prodotti soddisfa i requisiti della monografia 0853 della European Pharmacopoeia ed è quindi testato per:

- HBsAg
- Anti HIV-1/HIV-2
- Anti HCV
- HCV RNA
- HIV-1 RNA
- HBV DNA
- Parvovirus B19.

1.3. Indicazioni

La tabella 1 elenca le indicazioni approvate per Fanhdi e Alphanate

Indicazioni	Fanhdi	Alphanate
Trattamento e profilassi delle emorragie in pazienti affetti da emofilia A (deficit congenito di fattore VIII).	Sì	Sì
Trattamento e prevenzione di episodi emorragici in soggetti con malattia di von Willebrand, quando il trattamento con la sola desmopressina (DDAVP) è inefficace o controindicato.	Sì	Sì
Trattamento degli emofilici A con anticorpi contro il fattore VIII (inibitori).	Sì	Sì
Trattamento del deficit acquisito di fattore VIII.	Sì	Sì

Tabella 1

1.4. Processo di produzione

Alphanate e Fanhdi sono prodotti da Grifols Biologicals LLC (Los Angeles) e da Istituto Grifols SA (Parets del Vallès, Barcellona), rispettivamente, attraverso lo stesso processo di produzione, ad eccezione dei passaggi finali per ottenere i diversi dosaggi.

Alphanate e Fanhdi sono prodotti a partire dal crioprecipitato di pool di unità di plasma umano e il processo di produzione include i seguenti passaggi in sequenza:

- Sospensione del crioprecipitato in presenza di eparina
- Purificazione per precipitazione con glicole polietilenico (PEG)
- Trattamento con solvente/detergente (6-12 ore a $27\pm 3^{\circ}\text{C}$)
- Purificazione con cromatografia di affinità con eparina-agarosio
- Concentrazione dell'eluato ottenuto per mezzo di ultrafiltrazione
- Precipitazione selettiva con glicina e NaCl ad ottenere un precipitato di FVIII/VWF ad alta purezza (precipitato FVIII HP)
- Successivamente viene effettuato l'aggiustamento finale a seconda del formato di prodotto desiderato: Fanhdi 250 UI, 1.000 UI o 1.500 UI o Alphanate 250 UI, 1.000 UI, 1.500 UI, 2.000 UI; a tal fine il precipitato FVIII HP viene portato in sospensione e ne viene regolata l'attività teorica fino a corrispondere a quella del formato desiderato
- Prima della filtrazione sterile finale, il prodotto viene stabilizzato al fine di ottenere nel prodotto finale ricostituito una concentrazione di albumina pari a 0,5% e la corrispondente concentrazione di eccipienti (arginina e istidina); successivamente la potenza finale viene definitivamente regolata
- Infialamento in ambiente asettico e liofilizzazione
- Il passaggio finale nel processo di produzione di Fanhdi e Alphanate consiste in un trattamento termico (72-74 ore a $81\pm 1^{\circ}\text{C}$).

Pertanto, i processi di purificazione adottati per produrre Fanhdi e Alphanate sono identici, fatte salve le regolazioni finali per produrre i diversi formati.

1.5. Specifiche del prodotto finale

Le specifiche del prodotto finale relative a Fanhdi e Alphanate soddisfano entrambe i requisiti definiti nella monografia (0275) Human Coagulation Factor VIII della European Pharmacopoeia.

1.6. Sistemi di inattivazione virale

Il processo di produzione di Fanhdi e Alphanate include due passaggi specificamente inseriti per eliminare la teorica carica virale residua dal plasma di partenza.

Questi passaggi sono: il trattamento con Solvente Detergente (S/D) e il trattamento termico a secco del prodotto liofilizzato. Oltre a questi passaggi specifici, altri passaggi del processo di purificazione contribuiscono alla sicurezza virale, tra i quali in particolare la precipitazione con polietilenglicole al 3,5% (PEG) e la cromatografia di affinità con eparina-agarosio.

La combinazione di metodi di inattivazione e rimozione virale (precipitazioni, inattivazione chimica e inattivazione termica), con meccanismi di azione molto diversi, conferiscono a Fanhdi e Alphanate un'elevata capacità di eliminazione del virus, come mostrato nella tabella 2.

Virus bersaglio	HIV	HBV	HCV e Flavivirus	HAV	Parvovirus B19
Capacità di Clearance totale di Alphanate (log ₁₀)	≥ 9.84	≥ 8.70	≥ 9.10 ^{BVDV} ≥ 11.51 ^{WNV}	≥ 9.11	6.23
Capacità di Clearance totale di Fanhdi (log ₁₀)	≥ 9.84	≥ 8.70	≥ 9.10 ^{BVDV} ≥ 11.51 ^{WNV}	≥ 9.51	6.23

Tabella 2

1.7. Capacità dei processi di eliminare gli agenti che causano la TSE (Encefalopatia Spongiforme Trasmissibile)

Poiché i processi di produzione di Fanhdi e Alphanate sono identici, le fasi della produzione che contribuiscono ad eliminare gli agenti che causano la TSE sono le stesse: precipitazione con polietilenglicole al 3,5%, cromatografia di affinità con eparina-agarosio e precipitazione in soluzione salina.

Gli studi condotti indicano che i processi di produzione di Fanhdi e Alphanate includono fasi che hanno dimostrato un'elevata capacità di ridurre l'infettività dell'agente sperimentale che causa la TSE utilizzato come modello della malattia di Creutzfeldt-Jakob (CJD) e la sua variante (vCJD).

Questi studi dimostrano che il basso livello dell'agente infettante per CJD / vCJD, potenzialmente presente nel plasma di partenza in caso di contaminazione, verrebbe rimosso durante il processo di produzione del FVIII / VWF.

1.8. Sistema di ricostituzione (Easysol)

Il sistema di ricostituzione di Fanhdi e Alphanate è identico e consiste in una siringa pre-riempita di solvente (sistema Easysol).

2. Formati disponibili per Fanhdi e Alphanate

Fanhdi e Alphanate sono disponibili in formati da 250, 500, 1.000 e 1.500 UI. Inoltre, Alphanate è disponibile nel formato da 2.000 UI.

Il volume di acqua sterile per preparazioni iniettabili per la ricostituzione di Fanhdi e Alphanate impiegato nei formati da 250, 500, 1000, 1.500 e 2.000 UI è illustrato nelle tabelle 3 e 4.

Alphanate	UI FVIII	UI VWF	Volume di ricostituzione
250 UI	250 UI	300 UI	5 ml
500 UI	500 UI	600 UI	5 ml
1.000 UI	1.000 UI	1.200 UI	10 ml
1.500 UI	1.500 UI	1.800 UI	10 ml
2.000 UI	2.000 UI	2.400 UI	10 ml

Tabella 3

Fanhdi	UI FVIII	UI VWF	Volume di ricostituzione
250 UI	250 UI	300 UI	10 ml
500 UI	500 UI	600 UI	10 ml
1.000 UI	1.000 UI	1.200 UI	10 ml
1.500 UI	1.500 UI	1.800 UI	15 ml

Tabella 4

Alla luce di quanto riportato, Vi chiediamo di voler considerare le due Specialità Fanhdi e Alphanate come specialità aventi identiche caratteristiche e di modificare la tabella riportata nelle Linee Guida della versione attualmente in vigore e di quelle successive indicando per entrambe il rapporto VWF:RCO/FVIII:C =1.2.

Distinti saluti



Dr. Fabrizio Cacciatore

Technical Director / Qualified Person

Allegati:

- RCP Fanhdi
- RCP Alphanate