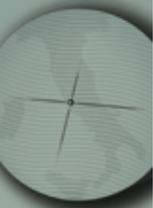


UPDATE DELLA VALUTAZIONE
DELL'IMPATTO CLINICO ED
ECONOMICO DELL'UTILIZZO
DI ADVATE NELLA GESTIONE
IN PROFILASSI DEL PAZIENTE
CON EMOFILIA A

AUTHORS' AFFILIATIONS

Stefano Capri, Chiara de Waure, Flavia Kheiraoui, Maria Lucia Specchia, Walter Ricciardi
Centro di Ricerca in Valutazione delle Tecnologie Sanitarie



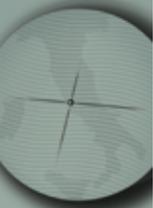
QIIPH - 2012, VOLUME 1, NUMBER 4

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

Indice

	INTRODUZIONE	1
1.	CAPITOLO 1	
	EFFICACIA E SICUREZZA DEL TRATTAMENTO	2
2.	CAPITOLO 2	
	FARMACOCINETICA, DOSAGGIO E POTENZIALI RIPERCUSSIONI ECONOMICHE	4
3.	CAPITOLO 3	
	POSSIBILITÀ E POTENZIALITÀ DELLA TERAPIA MODULATA SULLA FARMACOCINETICA	7
4.	CAPITOLO 4	
	EVIDENZE ECONOMICHE SULLA SICUREZZA DEL FARMACO	8
5.	CAPITOLO 5	
	MANAGEMENT DELL'EMOFILIA E VALORIZZAZIONE DEI SERVIZI OFFERTI DALL'AZIENDA	10
6.	CAPITOLO 6	
	CONCLUSIONI	13





QIIPH - 2012, VOLUME 1, NUMBER 4

ITALIAN JOURNAL OF PUBLIC HEALTH

Introduzione

L'Health Technology Assessment (HTA) è un processo ciclico che richiede processi di aggiornamento e revisione delle valutazioni condotte [1]. Proprio in tale ottica e alla luce delle nuove evidenze che si sono rese disponibili nel corso dell'ultimo biennio si è deciso di elaborare un documento di aggiornamento del report di HTA di Advate [2] con i dati relativi a:

1. *Efficacia e sicurezza del trattamento con Advate;*
2. *Farmacocinetica e dosaggio di Advate e potenziali ripercussioni economiche;*
3. *Possibilità e potenzialità della terapia modulata sulla farmacocinetica;*
4. *Evidenze economiche sulla sicurezza del farmaco;*
5. *Management dell'emofilia e valorizzazione dei servizi offerti dall'Azienda.*

Prima di passare in rassegna le nuove evidenze circa gli aspetti citati, riportiamo brevemente le conclusioni [3] della valutazione condotta nel 2010 e pubblicata nel 2011. L'emofilia A è una patologia ereditaria dovuta alla mancanza di fattore VIII (FVIII) della coagulazione che si caratterizza per episodi di sanguinamento che possono esitare, a loro volta, in danni a carico delle articolazioni o, addirittura, nel decesso. In Italia i soggetti affetti sono circa 4.000, la metà dei quali presentano la forma severa (FVIII funzionale < 1%). Il trattamento del paziente con emofilia A prevede l'infusione del FVIII; in accordo alle linee guida dell'Associazione Italiana dei Centri Emofilia, la terapia dovrebbe essere effettuata preferibilmente con prodotti ricombinanti, qualora disponibili. Essi si distinguono in prodotti di prima, seconda e terza generazione, a seconda dell'impiego, come additivi nel terreno di coltura e/o come stabilizzatori, di proteine umane e animali plasmaderivate. I diversi prodotti mostrano un profilo di efficacia pressoché sovrapponibile benché i prodotti di terza generazione (Advate e ReFacto AF), in quanto privi di proteine animali, possano dare garanzia di una maggiore sicurezza. Advate è il solo FVIII ricombinante a molecola

integrata prodotto senza l'aggiunta di plasma e albumina; l'integrità, che lo distingue da Refacto AF, è garanzia di efficacia come ampiamente dimostrato dal vasto piano di sviluppo pre e post registrativo. L'integrità strutturale è inoltre determinante ai fini della bassa immunogenicità, ossia del ridotto potenziale di sviluppo di inibitori, problematica che può arrivare a interessare fino al 30% dei pazienti con necessità di avviare specifici protocolli per l'induzione dell'immunosoppressione e un aumento dei costi. L'infusione del FVIII può essere effettuata al bisogno, in presenza di un episodio emorragico, oppure con un regime continuativo a lungo termine (profilassi); esso assorbe il 97-98% dei costi totali per anno per paziente; questi oscillano in Italia tra €150.133,19 e €248.413,19, in relazione alla tipologia di trattamento farmacologico (plasmaderivati o prodotti ricombinanti). Per quanto attiene alla modalità di somministrazione, sia la World Federation of Hemophilia (WFH) che la valutazione farmacoeconomica da noi condotta - che ha restituito un valore di €35.036 per QALY guadagnato della profilassi con Advate versus la terapia al bisogno sempre con lo stesso farmaco, valore considerato accettabile in considerazione della rarità della malattia - supportano la profilassi come gold standard per la gestione del paziente poiché in grado di ridurre gli episodi emorragici e le sequele a essi associate a un costo accettabile. Inoltre, per una gestione multidisciplinare e integrata del paziente, è stato messo in evidenza nel precedente report come l'Azienda sia in grado di mettere a disposizione gratuitamente una serie di servizi assistenziali domiciliari, quali quelli di assistenza infermieristica e fisioterapica, di consegna del farmaco, di supporto psicologico e di telemedicina ai quali si aggiunge l'attività ludico-sportiva con gli animali, il cui valore economico verrà declinato in questo aggiornamento. Sempre nella prospettiva della partnership pubblico-privato l'Azienda ha adottato, inoltre, una politica di Risk Sharing per la compartecipazione con il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) ai costi dell'attuazione dei programmi di immunotolleranza con Advate.



1. Efficacia e sicurezza del trattamento

Il programma di sviluppo clinico e gli studi post marketing condotti con Advate hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza del prodotto in tutte le tipologie di pazienti sia per la terapia al bisogno (on demand) che in profilassi e in chirurgia [4]. Nell'ultimo anno due nuovi importanti studi clinici ne hanno confermato l'elevata efficacia e la bassa immunogenicità (Tabella 1); di questi ultimi [5-6] si riportano di seguito i risultati.

Auerswald 2012

Auerswald e colleghi [5] hanno pubblicato nel 2012 i risultati di uno studio prospettico internazionale multicentrico in aperto finalizzato a valutare efficacia e sicurezza di Advate nei pazienti non precedentemente trattati (PUP).

Disegno dello studio:

- 55 pazienti hanno preso parte allo studio; di questi 44 hanno completato il protocollo
- Dei 55 pazienti iniziali, 18 erano PUP e 37 pazienti minimamente trattati (minimally

treated patients - MTP). L'età mediana era 7 mesi

- I pazienti nel 96% dei casi avevano un livello di FVIII $\leq 1\%$
- Advate è stato somministrato secondo un regime di profilassi standard (25-50 UI/Kg 3-4 volte la settimana) o in profilassi modificata (dosaggio o frequenza di somministrazione a discrezione del clinico, ma diversi da quelli adottati per la profilassi standard) o al bisogno o mediante la combinazione di tali regimi di trattamento
- Il follow up prevedeva 75 giorni di esposizione al prodotto o in alternativa una finestra temporale di tre anni

Risultati dello studio:

- L'efficacia emostatica di Advate è stata considerata eccellente o buona nel 93,4% delle valutazioni
- Il 90% degli episodi emorragici è stato risolto con 1-2 infusioni di Advate e nel 69% dei casi una singola infusione è stata efficace
- L'incidenza di inibitori è stata del 29%, del

TABELLA 1

CARATTERISTICHE DEGLI STUDI DI PREVALENZA DELL'AR CONDOTTI IN ITALIA.

Fase III pilota (Tarantino, 2004)	Valutazione di farmacocinetica (doppio cieco, randomizzata, crossover), sicurezza, immunogenicità ed efficacia emostatica (in aperto) in una coorte europea e statunitense di PTP ≥ 10 anni
Continuazione (Gruppo 2006)	Valutazione di farmacocinetica, sicurezza, immunogenicità ed efficacia emostatica (in aperto) in PTP che hanno continuato lo studio pilota
Chirurgia (Negrier 2008)	Valutazione di farmacocinetica, immunogenicità ed efficacia emostatica (in aperto) per la gestione peri-operatoria in una coorte europea, statunitense e canadese di PTP di età ≥ 5 anni
PTP pediatrici (Blanchette 2008)	Valutazione di farmacocinetica, sicurezza, immunogenicità ed efficacia emostatica, inclusa la gestione peri-operatoria (in aperto), in una coorte europea, statunitense e canadese di PTP di età ≤ 6 anni
Studio PUP (Auerswald 2012)	Valutazione di farmacocinetica, sicurezza, immunogenicità ed efficacia emostatica (in aperto) in una coorte globale di PUP di età ≤ 6 anni
Studio Profilassi (Valentino 2012)	Valutazione dell'efficacia e dell'immunogenicità in due regimi di profilassi e nel trattamento al bisogno di PTP

PTP: pazienti precedentemente trattati; PUP: pazienti non precedentemente trattati

tutto in linea le evidenze disponibili su questa tipologia di popolazione pazienti (PUP)

- È stata verificata una stretta correlazione tra i fattori di rischio per lo sviluppo di inibitori e l'effettivo sviluppo di anticorpi
- Non è stato rilevato alcun evento avverso grave legato all'utilizzo di Advate

Questo studio conferma l'efficacia e la sicurezza di Advate nel trattamento dei PUP con emofilia A grave o moderata. Lo studio dimostra inoltre che oltre alla terapia sostitutiva somministrata, lo sviluppo di inibitori nei PUP è intimamente correlato ad altri fattori di rischio predisponenti intrinseci (genetici, immunologici, etnici, familiari, ecc.) ed ambientali.

Valentino 2012

Recentemente, il Gruppo di Studio sulla Profilassi ha pubblicato i dati di uno studio prospettico, multicentrico in aperto finalizzato a valutare nei PTP l'efficacia della profilassi standard con Advate, di un regime profilattico con dosaggio e frequenza di somministrazione stabiliti sulla base della farmacocinetica del farmaco e del trattamento al bisogno [6].

Disegno dello studio:

- 82 pazienti arruolati con >150 giorni di esposizione di cui 73 trattati

- Livelli di FVIII al basale < 1%
- Trattamento iniziale al bisogno per 6 mesi, quindi randomizzazione ad un regime di profilassi standard (32 pazienti, 20-40 UI/Kg ogni 48 ore) o ad una profilassi farmacocinetica (34 pazienti, 20-80 UI/Kg ogni 72 ore)
- Durata del periodo di profilassi: 12 mesi

Risultati dello studio:

- L'efficacia in termini di tasso annuo di sanguinamenti (Annual Bleeding Rate - ABR) è stata sovrapponibile tra i due regimi di profilassi con una riduzione del 99,4% ($p < 0,0001$) rispetto al trattamento al bisogno
- L'efficacia emostatica è stata valutata eccellente o buona nel 78%-89% dei casi valutati
- Il 70% dei sanguinamenti è stato risolto con una singola infusione
- La profilassi con Advate, sia essa standard o basata sulla farmacocinetica, è stata associata ad un significativo miglioramento del dolore e dello stato fisico dei pazienti rispetto alla terapia al bisogno
- In funzione dei risultati di efficacia è possibile, per i pazienti in trattamento con Advate, adottare una profilassi farmacocinetica con una riduzione del numero di somministrazioni settimanali (20-80 UI/kg ogni 72 ± 6 h, con la profilassi farmacocinetica, versus 20-40 UI/kg ogni 48 ± 6 h, con la profilassi standard)
- Nessun soggetto ha sviluppato inibitori



2. Farmacocinetica, dosaggio e potenziali ripercussioni economiche

Gli studi condotti fino a oggi sembrerebbero suggerire possibili differenze nell'efficacia clinica tra il FVIII a molecola integra (FL-FVIII) - come Advate -, e quelli privi del dominio B della molecola (B domain deleted - BDD-FVIII) - ReFacto AF - [4]. Le ragioni dell'episodica mancanza di risposta emostatica dei prodotti BDD potrebbero essere ricercate nell'emivita del prodotto stesso. Collins e colleghi hanno, infatti, dimostrato che nei pazienti in profilassi l'emivita del farmaco e la frequenza settimanale di somministrazione sono fattori determinanti per il mantenimento di un trough level del FVIII > 1%, valore considerato efficace per la prevenzione dei sanguinamenti e delle relative conseguenze [4]. Già nel precedente report si erano riportate evidenze circa la più lunga emivita di Advate rispetto al BDD-FVIII [4]. Tale aspetto è stato recentemente ripreso da Johnston [7] che, considerando tutte le evidenze disponibili in merito alle possibili differenze tra FL-FVIII e BDD-FVIII, ha concluso che è ragionevole attribuire alla più breve emivita del BDD-FVIII (inferiore di 2 ore: 13,3 per Advate e 11,2 per il BDD-FVIII Moroctocog alfa) la minore efficacia in profilassi; al fine del raggiungimento dei medesimi livelli plasmatici l'autore stima, infatti, un aumento del consumo di ReFacto AF del 68% rispetto ad Advate.

Tale dato potrebbe pertanto avere ripercussioni sui consumi di prodotto. Lo studio di farmacoutilizzazione di Epstein et al. [8] ha, infatti, messo in evidenza attraverso la consultazione dei dati di consumo farmaceutici di una coorte di 1.011 soggetti emofilici, che i pazienti trattati in profilassi con BDD-FVIII consumano mediamente il 33% in più di prodotto l'anno rispetto ai pazienti trattati con FL-FVIII. Questo equivale a un consumo medio per kg per anno di 4.580 con BDD-FVIII e di 4.011 UI (3.551 UI nella sottoanalisi per dati appaiati) con FL-FVIII; gli autori hanno giustificato il maggiore consumo di BDD-FVIII con l'aumentata necessità di FVIII, nonostante le dosi prescritte siano risultate simili per entrambi i prodotti. Più recentemente, un'analisi dei consumi effettuata su una coorte di 44 pazienti in profilassi in Gran Bretagna, ha

dimostrato che il passaggio dalla profilassi con FL-FVIII a quella con BDD-FVIII comporta un incremento significativo del 20% dei consumi [9]. Tali evidenze sembrerebbero suggerire un aumento dei costi in caso di trattamento con BDD-FVIII; va tuttavia osservato che per suffragare tali dati sarebbe necessario studiare contestualmente l'esito di salute dei pazienti.

In base agli studi citati è comunque possibile stimare i costi del trattamento con Advate (FL-FVIII) e con ReFacto AF (BDD-FVIII) rapportandoli a quelli italiani. Considerando i consumi rilevati in Epstein et al. [8] e partendo dalla stima dei costi italiani del trattamento con Advate, il maggior consumo di ReFacto AF si tradurrebbe nei differenziali di costo illustrati nella Tabella 2 suddivisi per quattro tipologie di pazienti (in base all'età e alla dose).

Il consumo medio di ReFacto AF risulterebbe del 12-29% maggiore rispetto a quello di Advate e, considerando i prezzi per UI rispettivamente di €0,69 e di €0,75, si avrebbe un risparmio per paziente del 16% all'anno, considerando l'ipotesi 1 e del 3% considerando l'ipotesi 2. In termini assoluti, a seconda del paziente, si avrebbe un risparmio di €16.000-61.000 e di €3.000-11.000 rispettivamente (Tabella 2).

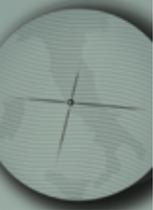
Le evidenze a supporto del calcolo descritto, sebbene provenienti dagli USA e, pertanto, da confrontarsi con l'eventuale disponibilità di dati riferibili alla realtà italiana, sono amplificate sensibilmente dallo studio di Johnston [7] dal punto di vista teorico. Johnston stima, infatti, la relazione fra emivita di Advate e di ReFacto AF e i rispettivi dosaggi necessari per mantenere la concentrazione del FVIII maggiore o uguale a 1UI/dL. Il rapporto tra i dosaggi di ReFacto AF (a più breve emivita) e di Advate (a più lunga emivita) aumenta esponenzialmente per un fattore che dipende dalle differenze fra le due emivite stesse. È, quindi, possibile ottenere il rapporto fra i due dosaggi in relazione alla frequenza delle somministrazioni (ovviamente al crescere dell'intervallo fra le somministrazioni cresce più che proporzionalmente il dosaggio del farmaco con l'emivita più breve). Nella Tabella 3 sono riportati i costi dei trattamenti in relazione alla

TABELLA 2

COSTI DELLA TERAPIA CON ADVATE E REFACTO AF IN BASE ALLO STUDIO DI EPSTEIN [8]			
IPOTESI 1: CONSUMO MEDIANO PER KG PER ANNO DI 4.580 UI CON BDD-FVIII E 3.551 UI CON FL-FVIII			
	ReFacto AF	Advate	% e € Δ (R-A)
Utilizzo del farmaco in profilassi (mediana UI/Kg/anno)	4.580	3.551	29%
Adulto, dose minima	€ 242.955	€ 204.750	€ 38.205
Adulto, dose massima	€ 388.729	€ 327.600	€ 61.129
Bambino-adolescente, dose minima	€ 104.124	€ 87.750	€ 16.374
Bambino-adolescente, dose massima	€ 166.598	€ 140.400	€ 26.198
Ipotesi 2: consumo mediano per kg per anno di 4.580 UI con BDD-FVIII e 4.011 UI con FL-FVIII			
Utilizzo del farmaco in profilassi (mediana UI/Kg/anno)	4.580	4.011	12%
Adulto, dose minima	€ 211.772	€ 204.750	€ 7.022
Adulto, dose massima	€ 338.836	€ 327.600	€ 11.236
Bambino-adolescente, dose minima	€ 90.760	€ 87.750	€ 3.010
Bambino-adolescente, dose massima	€ 145.215	€ 140.400	€ 4.815
Refacto € 0,69 UI; Advate € 0,75 UI			

TABELLA 3

COSTI DELLA TERAPIA DI PROFILASSI CON ADVATE E REFACTO IN BASE ALLA FREQUENZA DI SOMMINISTRAZIONE [7]					Euro 2012	
	Dosaggio Advate	Dosaggio ReFacto AF	Costi ReFacto AF	Costi Advate	Δ (R-A)	
Somministrazione ogni 48 h Fattore di conversione del dosaggio di Advate in Refacto AF pari a 1,85						
Adulto, dose minima	273.000	505050	€ 348,485	€ 204,750	€ 143,735	41%
Adulto, dose massima	436.800	808080	€ 557,575	€ 327,600	€ 229,975	
Bambino-adolescente, dose minima	117.000	216450	€ 149,351	€ 87,750	€ 61,601	
Bambino-adolescente, dose massima	187.200	346320	€ 238,961	€ 140,400	€ 98,561	
Somministrazione ogni 72 h Fattore di conversione del dosaggio di Advate in Refacto AF pari a 2,53						
Adulto, dose minima	273.000	690.690	€ 476.576	€ 204.750	€ 271.826	57%
Adulto, dose massima	436.800	1.105.104	€ 762.522	€ 327.600	€ 434.922	
Bambino-adolescente, dose minima	117.000	296.010	€ 204.247	€ 87.750	€ 116.497	
Bambino-adolescente, dose massima	187.200	473.616	€ 326.795	€ 140.400	€ 186.395	
Refacto € 0,69 UI; Advate € 0,75 UI.						



frequenza delle somministrazioni per le quattro categorie di pazienti già descritte.

Questi calcoli sono stati ottenuti con la formula di Johnston [7] secondo cui il dosaggio del FVIII a più breve emivita dovrebbe aumentare dell'85% e del 153% rispetto a quello a più lunga emivita nel caso di somministrazione ogni 48 ore o ogni 72 ore rispettivamente. Questi dati, applicati al confronto tra ReFacto AF e Advate, porterebbero

a un risparmio, in termini di costi, del 41% e del 57% in caso di utilizzo di Advate. I risultati mostrati, tuttavia, andrebbero ulteriormente validati e verificati e, soprattutto, contestualizzati alla realtà italiana anche in ragione del fatto che dosaggi più che doppi di un FVIII in base alla diversa emivita sono difficilmente riscontrabili nella pratica medica di qualsiasi Paese.



3. Possibilità e potenzialità della terapia modulata sulla farmacocinetica

Come già descritto precedentemente, la profilassi è considerata il trattamento ottimale per la gestione dei pazienti con emofilia A; essa viene effettuata attraverso la somministrazione tre volte a settimana del FVIII. Come accennato in precedenza, lo studio di Valentino et al. [6], pubblicato nel 2012, ha comparato, attraverso un clinical trial controllato e randomizzato, l'efficacia dei due regimi di profilassi con Advate: tre infusioni la settimana ad un dosaggio di 20-40 UI/Kg (profilassi standard) versus il regime di profilassi con dosaggio e frequenza di somministrazione stabiliti sulla base della farmacocinetica nel paziente (20-80 UI/Kg (PK-tailored)).

Lo studio non ha dimostrato differenze statisticamente significative tra i due regimi relativamente all'efficacia espressa in termini di tasso annualizzato di sanguinamento con un dato medio di 1,6 (\pm 1,2) nei soggetti trattati con la profilassi standard e di 1,9 (\pm 1,1) in coloro trattati con la profilassi PK-tailored ($p = 0,26$), così come al consumo di Advate, ai tassi di eventi avversi e alla sicurezza. Va tuttavia osservato come il consumo di Advate, benché non diverso dal punto di vista statistico, sia risultato inferiore nel regime PK-tailored con un consumo mediano di 5.768,2 UI/kg per anno (range interquartile 1.697,4) e di 5.197,8 (5.005,1) rispettivamente.

L'utilizzo di Advate in profilassi PK-tailored si profila, quindi, come un'ulteriore valida possibilità

di trattamento in aggiunta alla profilassi standard per la prevenzione dei sanguinamenti; infatti, nonostante la quantità di Advate utilizzata non sia risultata diversa, il minor numero di infusioni settimanali (una in meno) potrebbe aumentare l'aderenza al trattamento, in particolare negli adolescenti e negli adulti, per i quali la compliance a lungo termine rappresenta ancora oggi una sfida significativa. La riduzione del numero di infusioni potrebbe inoltre impattare positivamente, oltre che sulla compliance e, conseguentemente, sull'efficacia, anche sulla qualità di vita e sui costi indiretti benché con la valutazione dell'Health Related Quality of Life non si siano evinte differenze statisticamente significative tra i due regimi.

Il lavoro sostiene tuttavia la possibilità di adottare, con Advate, un regime di profilassi ottimizzato sulla base della risposta farmacocinetica che, nonostante una frequenza ridotta di somministrazione rispetto alla normale profilassi, sia efficace nel prevenire i sanguinamenti e, contestualmente, sia in grado di migliorare la qualità di vita del paziente. La possibilità di ottimizzazione della profilassi mediante riduzione della frequenza di somministrazione e calcolo dei dosaggi sulla base della risposta farmacocinetica è già stata proposta in ragione di alcune evidenze [6-10], ma necessita di essere verificata attraverso studi appositi.



4. Evidenze economiche sulla sicurezza del farmaco

Le tematiche della sicurezza e dello sviluppo degli inibitori costituiscono uno degli argomenti più rilevanti nell'ambito del dibattito circa la classe di molecole da utilizzare nella profilassi del paziente emofilico. A tal proposito riteniamo utile discutere in questa sede alcune evidenze di letteratura grigia.

La società Fourth Hurdle Consulting Ltd [11] ha cercato di definire la soglia di rischio di infezione in base alla quale Advate sarebbe costo-efficace, con un valore di €45.000/QALY guadagnato, rispetto ai prodotti ricombinanti di seconda generazione; la valutazione è stata inserita nel dossier presentato alla Swedish Pharmaceuticals Benefits Agency. Il modello è stato alimentato con i dati di costo e di utilità relativi a cinque infezioni trasmesse per via ematica (HIV, epatite C (HCV), malattia di Creutzfeldt-Jakob (vCJD), infezione da virus West Nile e da Parvovirus B19). I risultati si riferiscono ai soggetti in età pediatrica (3-18 anni) e al confronto tra utilizzo di Advate, considerato a rischio zero di trasmissione, e i prodotti di seconda generazione. Infatti, come è noto, l'assenza di componenti umane e/o animali aggiunte in tutte le fasi del processo produttivo elimina efficacemente per Advate il rischio di trasmissione di agenti patogeni veicolati dal sangue sia essi noti che sconosciuti o emergenti [12]. Tale rischio non può essere del tutto escluso per i prodotti di seconda generazione benché le evidenze rimangano scarse. Il modello ha dimostrato che Advate risulterebbe costo-efficace nei confronti dei prodotti di seconda generazione, con un valore di €45.000/QALY, in presenza di una probabilità del 16% di insorgenza di nuovi patogeni nell'arco di un anno e di un rischio cumulativo di trasmissione con i prodotti di seconda generazione pari al 6,3%. Pur essendo questi scenari ipotetici, tale studio potrebbe essere di supporto al decisore nella scelta relativa all'allocazione delle risorse.

Relativamente alla problematica dello sviluppo di inibitori, un gruppo italiano ha recentemente condotto un'analisi di breakeven, presentata come poster [13] al congresso della WFH 2012, volta a valutare il costo della terapia con Advate o con un generico FVIII ricombinante "X", tenendo in

considerazione, oltre al costo dei farmaci, anche la possibilità che il paziente, sviluppando inibitori, inizi un regime di immunotolleranza. L'analisi ha quindi identificato la soglia del rischio di sviluppo di inibitori che renderebbe equiparabile la spesa del trattamento eseguita con Advate con quello con un altro ipotetico FVIII ricombinante "X". Tale lavoro è partito dai seguenti presupposti:

- somministrazione di un regime on demand al 50% dei pazienti (34,5 UI/Kg) e di un regime profilattico al rimanente 50% (32,5 UI/Kg 3 volte a settimana);
- probabilità di sviluppo degli inibitori pari a 0,29% con Advate, come da sorveglianza post-marketing [14];
- protocollo di immunotolleranza della durata di 2 anni in caso di sviluppo di inibitori;
- orizzonte temporale di 5 anni.

Il lavoro ha dimostrato che il breakeven point è pari a 4,44 soggetti con sviluppo di inibitori nel caso del trattamento con il competitor "X", per una probabilità complessiva dell'1,26%. Sulla base di questa analisi, a fronte di un costo unitario inferiore, un qualsiasi FVIII ricombinante "X" diverso da Advate risulterebbe comunque equiparabile, in termini di costi, se il suo tasso di sviluppo di inibitori fosse superiore all'1,26%.

Come già descritto nel report pubblicato nel 2011, Advate mostra un basso rischio di sviluppo di inibitori nei PTP che sono stati identificati, dall'Agenzia Europea per i Medicinali come i target ottimali per la valutazione dell'immunogenicità di uno specifico prodotto [15-16]. Recentemente, il Gruppo di Studio sulla Profilassi ha sintetizzato risultati degli studi del programma di sviluppo clinico di Advate pubblicati restituendo un rischio di sviluppo di inibitori complessivo pari allo 0,37% (IC95%, 0,02-2,13%) [6] (Tabella 4).

Esistono delle discussioni circa la possibilità che l'eliminazione del dominio B possa essere associata a un rischio aumentato di sviluppo di inibitori. In passato, infatti, studi importanti hanno mostrato la maggiore immunogenicità del BDD-FVIII rispetto ai FL-FVIII [4] e gli studi post-marketing stanno confermando questo dato. Infatti, nell'analisi intermedia dello studio di sorveglianza post-marketing del BDD-FVIII

TABELLA 4

SVILUPPO DI INIBITORI CON ADVATE NEI PTP NEL PROGRAMMA DI SVILUPPO CLINICO		
N. PTP trattati nel programma di sviluppo clinico di Advate	Inibitori osservati nel programma di sviluppo clinico di Advate	Rischio stimato (IC95%)
270 [†]	N=1	0,37% (0,02%– 2,13%)

[†]Basato su analisi combinata di studi di fase II/III, IIIb

condotto in Germania e Austria, 3 pazienti su 172 PTP con storia di precedenti inibitori negativi e sconosciuta hanno sviluppato inibitori ad alto titolo per un'incidenza dell'1,7% [4, 17]: di questi 2 avevano un'esposizione superiore a 50 giorni. Parallelamente, lo studio post-marketing su Advate ha restituito un rischio di sviluppo de novo di inibitori pari allo 0,29% su 348 pazienti PTP con più di 50 giorni di esposizione senza precedente storia di inibitori e con un FVIII \leq 2% [14]. Il rischio di sviluppo di inibitori de novo sarebbe, infatti, circa 7 volte maggiore in coloro che ricevono BDD-FVIII rispetto a FL-FVIII (Hazard Ratio (HR): 7,26; IC95%, 2,12-24,9, $p = 0,0016$), con una probabilità addirittura di 11 volte superiore di sviluppo di inibitori ad alto titolo (HR 10,8; IC95% 2,17-53,7, $p = 0,0037$) [18]. Il dato di rischio complessivo sarebbe pari a 2,61% in coloro trattati con BDD-FVIII e di 0,42% in coloro che hanno ricevuto FL-FVIII [18]. Questi dati sembrerebbero mettere

in evidenza che, sulla base di quanto finora noto, le differenze in termini di rischio di sviluppo degli inibitori sono tali da imporre una riflessione a livello decisionale nell'ottica di un'allocazione ottimale delle risorse e della promozione di azioni di sorveglianza post-marketing.

Il differenziale in termini di costi che questi dati potrebbero determinare è stato definito in un secondo lavoro [19], presentato sempre al congresso della WFH, che, partendo dai dati appena descritti, ha confrontato i costi del trattamento con BDD-FVII e FL-FVIII. Il lavoro, contestualizzato in una realtà diversa da quella italiana, ha confrontato l'intera classe di FL-FVIII con i BDD-FVIII partendo da un costo unitario identico per le due classi e ha dimostrato un potenziale risparmio con l'impiego dei FL-FVIII da mettere in associazione con il minor rischio di sviluppo di inibitori.



5. Management dell'emofilia e valorizzazione dei servizi offerti dall'Azienda

Con riferimento agli aspetti manageriali, dobbiamo ricordare come un approccio multidisciplinare e sia fondamentale ai fini di una corretta pianificazione e programmazione sanitaria. Come già illustrato nel report [20], l'adesione alla profilassi può essere facilitata da specifici programmi assistenziali. Baxter ha lanciato un programma di partnership pubblico-privato a vantaggio di medici, pazienti e SSN, che consiste in servizi assistenziali messi a disposizione gratuitamente dei pazienti:

- *Servizi di assistenza infermieristica domiciliare ai pazienti emofilici (Home Clinical Assistance - HCA)*, svolti da infermieri specializzati e finalizzati all'addestramento del paziente o del familiare all'autoinfusione. Tale servizio fornisce un supporto al Centro Emofilia rendendo il paziente autosufficiente nella gestione del trattamento e favorendo l'adozione della profilassi.
- *Programmi di assistenza domiciliare fisioterapica (Home Rehabilitation Assistance (HRA))*, effettuati sia in caso di riabilitazione post-chirurgica che nella prevenzione quotidiana delle degenerazioni articolari. La fisioterapia è integrata con l'utilizzo della pedana Wii Fit, accessorio della console Nintendo, in modo da incentivare l'esperienza fisioterapica tramite un momento ludico, soprattutto per i pazienti più giovani. Con riferimento al progetto HRA, l'Azienda sta provvedendo all'approvvigionamento di apparecchiature laser medicali di ultimissima generazione (High Intensity Laser Therapy, HILT). Tali apparecchiature, la cui efficacia e la cui sicurezza sono descritte in letteratura [21-22] e recentemente verificate nel trattamento dei pazienti emofilici in uno studio multicentrico attualmente in fase di pubblicazione, potranno essere utilizzate dai fisioterapisti a casa del paziente nella terapia antalgica e nel miglioramento dello stato articolare.
- *Servizi di consegna a domicilio del*

farmaco (Home Delivery - HD) che semplifica l'approvvigionamento dei farmaci da parte dei pazienti evitando loro spostamenti necessari per raggiungere il centro di distribuzione delle terapie.

- *Servizi di telemedicina (B-nect)*, che vengono utilizzati per mantenere un contatto diretto con il Centro di riferimento ai fini del monitoraggio dell'adesione e della trasmissione di comunicazioni riguardanti la terapia. Questo servizio, utilizzando la tecnologia Web EX di Cisco, si avvale di un applicativo appositamente sviluppato ed installato su un dispositivo cellulare tipo smartphone, con l'obiettivo di migliorare significativamente l'adesione del paziente ai regimi di trattamento raccomandati e quindi potenziare l'efficacia della terapia. B-nect è direttamente collegato al Registro Italiano delle Coagulopatie Congenite, Emoweb, consentendo perciò una gestione del Registro ancora più semplice e automatizzata con una riduzione del carico di lavoro per i Centri.
- *Servizi di counseling psicologico domiciliare (Home Psychological Assistance - HPA)* in cui psicologi esperti supportano il paziente e la propria famiglia per potenziare il senso di autostima, affrontare al meglio la propria condizione e migliorare l'adesione ai regimi di trattamento
- *Servizio di attività ludico-sportiva con gli animali.*

Inoltre, al fine di agevolare l'integrazione sociale e di migliorare la qualità di vita, l'Azienda finanzia programmi di supporto psicofisico, oltre che mediante ippoterapia, anche attraverso attività ludico-ricreativa con i cani (pet-therapy) a uso di bambini e adolescenti.

Nell'ipotesi che ciascun paziente in trattamento con Advate usufruisca appieno dei servizi descritti e procedendo a una loro valorizzazione, otterremmo quando presentato in Tabella 5.

Il valore economico dell'insieme dei servizi

TABELLA 5

SERVIZI OFFERTI CON ADVATE (PER PAZIENTE TRATTATO/ANNO)		
		Euro 2012
		Costo per paziente/anno sostenuto da Baxter
HCA		€ 15.264
Accessi medi per paziente/settimana	3	
Accessi medi per paziente/anno	144	
HPA		€ 3.504
Accessi medi per paziente/mese	2	
Accessi medi per paziente/anno	24	
HRA		€ 4.522
Accesso (comprende rimborso chilometrico)		€ 3.600
Accessi medi per paziente/mese	4	
Accessi medi per paziente/anno	48	
Costo annuale WiiFIT (ammortamento 4 anni)		€ 65
Costo annuale HIL Terapia (ammortamento 4 anni)		€ 857
Pazienti trattati/anno	7	
Terapia assistita con cavalli		€ 3.360
Accessi medi per paziente/mese	4	
Accessi medi per paziente/anno	48	
Terapia assistita con cani		€ 3.360
Accessi medi per paziente/mese	4	
Accessi medi per paziente/anno	48	
B-net		€ 600
HD		€ 1.200
TOTALE		€ 31.810

HCA: assistenza infermieristica domiciliare; HRA: assistenza fisioterapica domiciliare; HPA: assistenza psicologica domiciliare; B-net: piattaforma multimediale di telemedicina; HD: consegna domiciliare dei farmaci

fornito è pari a oltre €31.000 all'anno per ciascun paziente che ne usufruisca appieno; per gli adulti scende invece a circa €25.000 in quanto sono esclusi i servizi di terapia assistita con gli animali; questo equivale a dire che i servizi offerti con Advate rappresentano una quota rilevante del costo della terapia (Tabella 6):

- negli adulti del 12% in caso di impiego della dose minima e dell'8% in caso di dosaggio massimo.

- nei bambini e negli adolescenti del 36% in caso di impiego della dose minima e del 23% in caso di dosaggio massimo.

A fronte pertanto di un costo della terapia sostenuto dal SSN (calcolato in base al costo UI per il numero di UI), i pazienti ricevono dei servizi aggiuntivi gratuitamente il cui valore economico può essere calcolato come una quota che varia dall'8% al 36% del costo terapia.

A conclusione di questa sezione relativa agli

aspetti manageriali riportiamo l'attenzione sulle caratteristiche di tipo non clinico del prodotto, quali la più ampia gamma di formulazioni disponibili (l'unico disponibile anche in 1.500

UD) e la possibilità di conservazione a temperatura ambiente fino a 6 mesi, caratteristiche che garantiscono indubbi vantaggi pratici per una personalizzazione della terapia.

TABELLA 6

COSTI TERAPIA E COSTI DEI SERVIZI PER PAZIENTE/ANNO CON ADVATE

					Euro 2012
	Costo unitario UI	Costo adulto (dose minima)	Costo adulto (dose massima)	Costo bambino-adolescente (dose minima)	Costo bambino-adolescente (dose massima)
Costo terapia	€ 0,75	€ 204.750	€ 327.600	€ 87.750	€ 140.400
Costo servizi		€ 25.090	€ 25.090	€ 31.810	€ 31.810
Peso dei servizi sul costo terapia (%)		12%	8%	36%	23%

Per gli adulti sono esclusi i servizi di terapia con cavallo e cane



6. Conclusioni

Il recepimento delle ultime evidenze circa gli aspetti di farmacocinetica, di efficacia, di sicurezza e di implicazioni economiche e organizzative dell'impiego di Advate ci permette di concludere che:

- Advate continua a essere dimostrato efficace nel controllo degli episodi di sanguinamento con il 69-70% dei casi che è gestita con successo con una singola infusione;
- l'efficacia emostatica di Advate è considerata eccellente o buona in oltre il 90% dei casi e la profilassi è in grado di ridurre di oltre il 99% il tasso di sanguinamenti per anno rispetto al trattamento on-demand;
- lo sviluppo di inibitori rimane basso con un rischio complessivo pari a 0,37% nei pazienti precedentemente trattati arruolati negli studi clinici;
- sulla base dei risultati di uno studio di consumo di FL-FVIII e BDD-FVIII, condotto negli Stati Uniti, si è estrapolato un potenziale risparmio per la realtà italiana del 3-16% in caso di confronto tra trattamento con Advate e a base di ReFacto AF. Tali differenze aumenterebbero addirittura al 41-57% applicando le formule, pubblicate in letteratura, che legano emivita del farmaco, frequenza della somministrazione e livelli plasmatici di FVIII;
- le recenti evidenze dimostrano che la profilassi standard e quella modulata sulla farmacocinetica del paziente sono in grado di restituire gli stessi risultati in termini di efficacia emostatica con un potenziale beneficio in termini di costi indiretti e qualità di vita, da associarsi alla ridotta frequenza di somministrazione, che, tuttavia, andrebbe ulteriormente dimostrato;
- alcune evidenze farmacoeconomiche suggeriscono come il differente rischio di sviluppo di inibitori possa impattare in maniera rilevante sui costi della gestione del paziente, con un potenziale risparmio in caso di utilizzo di prodotti a bassa immunogenicità, come Advate. Questo è tanto più vero se ci si riferisce alle recenti evidenze che stimerebbero il rischio di sviluppo di inibitori de novo di circa 7 volte superiore con BDD-FVIII rispetto a FL-FVIII;
- i servizi aggiuntivi messi a disposizione gratuitamente dall'Azienda (assistenza infermieristica, fisioterapica e psicologica domiciliare; piattaforma multimediale di telemedicina; consegna domiciliare dei farmaci) ammonterebbero a un valore economico di circa €31.000 nei pazienti pediatrici e circa €25.000 negli adulti. Tale valore, oggi ricompreso nel costo totale sostenuto dal SSN per la gestione del paziente con Advate, incide, rispettivamente nei bambini e negli adulti, per il 23-36% e l'8-12% del costo totale stesso.



Bibliografia

- (1) Carta di Trento sulla valutazione delle tecnologie sanitarie in Italia (Trento Chart on Health Technology Assessment in Italy). Available from: http://www.apss.tn.it/Allegati/File/Carta_di_Trento_su_HTA_in_Italia.2006.pdf.
- (2) Advate per il trattamento e la profilassi dell'Emofilia A: una valutazione di HTA. *Ital J Public Health* 2011;8(2;Suppl.1).
- (3) de Waure C, Ricciardi W. Elementi chiave per il decisore. In "Advate per il trattamento e la profilassi dell'Emofilia A: una valutazione di HTA". *Ital J Public Health* 2011;8(2;Suppl.1): S94-95.
- (4) Schino M, Capetta F, Lanza A. Biotecnologia, efficacia e sicurezza di Advate. In "Advate per il trattamento e la profilassi dell'Emofilia A: una valutazione di HTA". *Ital J Public Health* 2011;8(2;Suppl.1):S46-60.
- (5) Auerswald G, Thompson AA, Recht M, et al. Experience of Advate rAHF-PFM in previously untreated patients and minimally treated patients with haemophilia A. *Thromb Haemost* 2012;107(6):1072-82.
- (6) Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost* 2012;10(3):359-67.
- (7) Johnston A. The Relevance of Factor VIII (FVIII) Pharmacokinetics to TDM and Hemophilia A Treatment: Is B Domain-Deleted FVIII Equivalent to Full-Length FVIII? *Ther Drug Monit* 2012;34(1):110-117.30.
- (8) Epstein J, Xiong Y, Woo P, Li-McLeod J, Spotts G. Retrospective analysis of differences in annual factor VIII utilization among haemophilia A patients. *Haemophilia* 2012;18(2):187-92.
- (9) Verma S, Jones M. Comparison of rFVIII utilization in a cohort of UK patients following a switch from a full length to B-domain deleted FVIII. *Haemophilia* 2012;18(Suppl. 3):1-208.
- (10) Gruppo RA, Brown D, Wilkes MM, et al. Comparative effectiveness of full-length and B-domain deleted factor VIII for prophylaxis- a meta-analysis. *Haemophilia* 2003;9:251-60.
- (11) Advate: LFN modeling. Data on file.
- (12) EMA (European Medicines Agency). ADVATE European Public Assessment Report. Disponibile online da: www.EMA.europa.eu.
- (13) Turchetti G, Fusco F, Cortesi PA. Budget impact of FVIII concentrates taking into account the incidence of de novo inhibitor formation in PTPs: a breakeven analysis applied to ADVATE® in the Italian context. World Federation of Hemophilia, Paris, France. July 8th - 12th 2012. *Haemophilia* 2012;18(Suppl. 3):1-208.
- (14) Oldenburg J, Goudemand J, Valentino L, et al. Postauthorization safety surveillance of ADVATE [antihaemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method] demonstrates efficacy, safety and low-risk for immunogenicity in routine clinical practice. *Haemophilia* 2010;16(6):866-77.
- (15) EMA/CHMP/BPWP/123835/2006. Report on expert meeting on FVIII products and inhibitor development. Feb 28-Mar 2, 200622 February 2007. Disponibile online da: www.EMA.europa.eu/pdfs/human/bpwg/12383506en.pdf.
- (16) EMA. Post-Authorisation Evaluation of Medicines for Human Use. Public Statement, EMA completes the review of recombinant factor VIII products and inhibitor formation. London 31st July 2007. Disponibile online da: (<http://www.EMA.europa.eu/pdfs/human/press/pus/31022507en.pdf>).
- (17) Pollmann H, Externest D, Ganser A, et al. Efficacy, safety and tolerability of recombinant factor VIII (REFACTO) in patients with haemophilia A: interim data from a postmarketing surveillance study in Germany and Austria. *Haemophilia* 2007;13(2):131-43.
- (18) Aledort LM, Novikis RJ, Wilkes MM. Can B-domain deletion alter the immunogenicity of recombinant factor VIII? *J Thromb Haemost* 2011;9(11):2180-92.
- (19) Miners A, Axelsen F. Assessment of the potential economic impact of inhibitor rate differences in previously treated patients with severe haemophilia A. World Federation of Hemophilia, Paris, France. July 8th - 12th 2012. *Haemophilia* 2012;18(Suppl. 3):1-208.
- (20) Specchia ML, Capizzi S, Kheiraoui K, et al. Utilizzo di Advate nel trattamento dell'emofilia A: impatti organizzativo-gestionali ed economici e qualità di vita. In "Advate per il trattamento e la profilassi dell'Emofilia A: una valutazione di HTA". *Ital J Public Health* 2011;8(2;Suppl.1):S68-S88.
- (21) Stiglic-Rogoznica N, Stamenkovic D, Frlan-Vrgoc L, Avancini-Dobrovic V, Vrbanic TS. Analgesic effect of high intensity laser therapy in knee osteoarthritis. *Coll Antropol* 2011; 35 (Suppl 2):183-5.
- (22) Fiore P, Panza F, Cassatella G, et al. Short-term effects of high-intensity laser therapy versus ultrasound therapy in the treatment of low back pain: a randomized controlled trial. *Eur J Phys Rehabil Med* 2011; 47(3):367-73.